

Prader-Willi 증후군 소아에서 성장호르몬 치료의 효과와 부작용

성균관대학교 의과대학 소아과학교실

김수진 · 조중범 · 광민정 · 백경훈 · 권은경 · 진동규

= Abstract =

Effects and adverse-effects of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome: A two year study

Su Jin Kim, M.D., Joong Bum Cho, M.D., Min Jung Kwak, M.D., Eun Kyung Kwon, M.D.,
Kyung Hoon Paik, M.D., Ph.D., and Dong-Kyu Jin, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The objective of this study was to evaluate the effects and adverse side-effects of growth hormone (GH) therapy in children with Prader-Willi syndrome (PWS).

Methods : Forty-one patients who had been treated with GH for more than two years (24 boys and 17 girls, mean age 7.3 \pm 3.3 years during treatment initiation) were enrolled for this study.

Results : After 2 years of GH therapy, the height and weight standard deviation scores (SDS) increased significantly (-1.19 ± 1.37 vs. -0.02 ± 1.45 , and 1.02 ± 2.42 vs. 1.63 ± 2.22 , $P < 0.002$); however the percentage body fat decreased ($44.6 \pm 9.9\%$ vs. $38.1 \pm 10.5\%$, $P < 0.001$). Further, no change was observed in the thyroid and serum glucose levels, but the total cholesterol level decreased. GH therapy did not impact glucose control in the patients with diabetes. The most common adverse effects of GH therapy were the progression of scoliosis and adenoid hypertrophy.

Conclusion : GH therapy improved the height SDS and body composition in patients with PWS. However, GH should be used with caution in patients with scoliosis and adenoid hypertrophy. (Korean J Pediatr 2008;51:742-746)

Key Words : Prader-Willi syndrome, Growth hormone, Growth hormone therapy, Adverse effect

서 론

프라더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome, PWS)은 염색체 15번 장완에 위치하는 PWS region (15q11-q13)의 이상으로 발생하는 유전적 질환이다¹⁾. 환자의 70-75%는 부계 유전자의 결실(deletion)에 의해 20-25%는 모계 유전자의 이체증(uniparental disomy, UPD)에 의해 2-5%는 유전체 각인(imprinting center mutation)에 의해 발생하며, 소수의 환자들에게서는 유전자의 전위(translocation)가 발견된다^{1, 2)}. 발생빈도는 출생아 10,000-6,000명당 1명으로 알려져 있으며²⁾, 임상적으로는 신생아기와 영아기에 근긴장도 저하로 인한 수유곤란을 보이고, 2-4세가 지나면서 식욕이 과다하게 증가하여 비만이 발생한다. 비만은 나이가 들수록 심해지는 경향을 보이며, 그 외에도 성선기능저하

증, 지능저하, 수면장애, 통증에 대한 둔감한 반응과 여러 가지 행동장애, 전형적인 얼굴모양을 특징으로 한다³⁾. 또한 사춘기 급성장이 결여되어 12-14세가 되면 환자들의 50% 이상이 신장은 3 percentile 미만, 체중은 95 percentile 이상이 되고, 결국 90% 이상의 환자가 심각한 저신장과 비만을 보이게 된다^{4, 5)}. PWS 환자들은 정상인에 비해 체지방 비율이 높고, 근육량이 적어 체지방량(lean body mass, LBM)이 감소되어 있으며, 골함량(bone mineral contents, BMC)이 적다⁶⁾. 이는 단순 비만을 가진 사람들과 비교했을 때도 마찬가지로 Eiholzer 등⁷⁾은 PWS 영아와 어린 소아에서도 정상에 비해 LBM의 감소가 나타남을 보고한 바 있다. 이러한 특징은 대부분의 PWS 환자들이 시상하부-뇌하수체 기능이 저하되어 다양한 정도의 성장호르몬(GH) 결핍과 hypogonadotropic hypogonadism을 나타내기 때문으로 알려져 있다^{8, 9)}. 이미 여러 논문에서 PWS 환자들이 다양한 정도의 성장호르몬 결핍이 있다는 것이 환자들의 혈청 IGF-I 농도가 낮은 것과 성장호르몬 유발검사시 감소된 GH peak를 보이는 것¹⁰⁻²⁾, 24시간 측정된 GH 분비가 감소되어 있는 것으로^{11, 13)} 증명되었으며, 이는 PWS 환아들에게 성장 호르몬 치료를 하는데 중요한 근거가 되고 있다.

Received : 8 January 2008, Accepted : 9 May 2008

Address for correspondence : Dong-Kyu Jin, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine

50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel : +82.2-3410-3537, Fax : +82.2-3410-0043

E-mail : jindk@skku.edu

PWS에서 성장호르몬 치료는 성장속도와 신장의 표준편차점수 (Ht-SDS)를 증가시킬 뿐만 아니라 체지방을 줄이고 근육량을 증가시키므로써 신체 구성비율을 호전시킨다^{10, 13-15}. 또한 최근의 논문들은 PWS에서 성장호르몬 치료가 신체활동 및 정신사회적인 기능을 향상시킬 뿐만 아니라¹⁶⁻¹⁸, 호흡근의 근력을 강화하여 호흡기능에도 긍정적인 영향을 준다고 보고하고 있다^{16, 19}. 그러나 성장호르몬 치료를 받은 PWS 환자에서 척추 측만증의 진행, 당대사의 이상, 2형 당뇨의 발생위험증가, 편도와 아테노이드 비대, 성장호르몬 사용중의 돌연사 등의 부작용이 보고된 바 있어²⁰⁻²², 최근에는 PWS 환자에게서 장기적으로 성장호르몬을 사용하는데 있어서 부작용에 대한 연구들이 많이 진행되고 있다^{15, 23-25}.

현재 국내서도 많은 PWS 소아들이 성장호르몬을 사용하고 있고, 2000년 Shin 등²⁶과 2006년 Park 등²⁷이 PWS 소아에서 성장호르몬 치료에 대한 연구결과를 발표한바 있으나, 아직까지는 외국에 비해 국내에서의 PWS 소아에서 성장호르몬 치료의 효과와 부작용에 대한 연구는 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 41명의 PWS 소아를 대상으로 2년간 성장호르몬을 치료하였을 때의 신장과 체중의 표준 편차점수, 신체구성에 대한 효과 및 부작용에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 3월부터 2007년 8월까지 삼성서울병원에서 성장호르몬 치료를 받았거나, 현재 치료중인 프래더-윌리 증후군 환아는 총 77명이었다. 그 중 치료시작 당시 만 2세 이상이었으며, 2년 이상 성장호르몬 치료를 받은 41명(치료군)을 대상으로 치료 전후의 신장과 체중의 표준편차점수, 신체구성에 대한 효과를 조사하였고, 성장호르몬 치료를 한 적이 있는 77명의 환자 전체를 대상으로 부작용을 조사하였다. 환자들은 임상양상 및 유전학적 검사로 PWS임이 확인되었으며, 그 중 28명(68.2%)의 환자가 deletion type이었고, 5명(12.1%)의 환자가 maternal disomy type, 3명(7.3%)의 환자가 imprinting type이었다. 남아가 24명(58%), 여아가 17명(42%)이었고, 성장호르몬 치료시작 당시의 나이는 평균 7.3±3.3 세, 평균 성장호르몬 치료기간은 34.4±4.8 개월이었다(Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics and Growth Data

Characteristics	n=41
Sex (% female)	41.5%
Age (years)	10.1±3.3
Age at start of treatment (years)	7.3±3.3
Treatment duration (months)	34.4±4.8
Height at start of treatment (cm)	114.2±19.7
Weight at start of treatment (kg)	32.1±19.3

2. 방법

환자들은 성장호르몬(Genotropin[®]; Pfizer, New York, NY, USA)을 1.0 mg/m²/day 또는 0.035 mg/kg/day의 용량으로 주 6회 또는 주 7회로 피하 주사하였고, 첫 1개월간은 부작용을 최소화하기 위해 치료용량의 절반만 투여하였다. 치료시작 전 신장과 체중을 측정하여 체질량지수를 계산하였고, 보다 객관적인 비교를 위해 각각의 표준편차점수를 계산하였다. Dual X-ray absorptiometry (DXA; GE lunar, Madison, WI, USA)로 체지방 비율을 측정하였으며, 혈액검사를 모든 환자에게 시행하였다. 혈액검사는 성장호르몬이 당대사에 미치는 부작용을 알아보기 위하여 수시혈당과 당화혈색소를 측정하였고, 성장호르몬 치료 후 지질농도의 변화를 알아보기 위하여 총 콜레스테롤 농도를 측정하였다. 그 외 갑상선 기능검사, 혈중 IGF-I 농도 등이 포함되었다. 환자들은 3개월에 한 번씩 외래를 방문하여 신장과 체중을 측정하였고, 6개월마다 한 번씩 혈액검사를 시행하였으며 치료 후 2년째에 혈액검사와 DXA를 촬영하였다. 통계학적 분석은 SPSS version 13.0을 이용하였고, 치료 전과 후를 비교하기 위한 통계학적 검정으로 변수가 정규 분포를 따르는 경우에는 paired t-test를 사용하였고, 그렇지 않은 경우에는 wilcoxon signed rank test를 사용하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였고, 모든 값은 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 신체 계측치 및 신체 구성비율의 변화

치료군의 신장의 표준편차점수(Ht-SDS)는 치료 전 -1.19±1.37에서 치료 2년 후 -0.02±1.45로 증가하였으며(*P*<0.001), 체중의 표준편차점수(Bwt-SDS)도 1.02±2.42에서 1.63±2.22로 증가하였다(*P*=0.004). 체질량지수의 표준편차점수(BMI-SDS)는 2.87±2.75에서 2.54±2.65로 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(*P*=0.226). DXA로 측정된 체지방비율은 44.6±9.9%에서 38.1±10.5%로 감소하였다(*P*<0.001, Table 2)

2. 혈액검사상의 변화

치료군의 수시혈당은 치료시작 전 91.8±11.9 mg/dL로 정상

Table 2. Anthropometric Data

	Baseline	After 24 months	<i>P</i> value
Ht-SDS	-1.19±1.37	-0.02±1.45	<i>P</i> <0.001
Bwt-SDS	1.02±2.42	1.63±2.22	<i>P</i> =0.004
BMI-SDS	2.87±2.75	2.54±2.65	<i>P</i> =0.226
Body fat (%)	44.6±9.9	38.1±10.5	<i>P</i> <0.001

Abbreviations: Ht-SDS, height standard deviation score; Bwt-SDS, body weight standard deviation score; BMI, body mass index; BMC, bone mineral contents

Table 3. Laboratory Data

	Baseline	After 24 months	P value
HbA1c (%)	5.2±0.5	5.5±0.6	P=0.001
Glucose (mg/dL)	91.8±11.9	94.2±22.2	P=0.384
Cholesterol (mg/dL)	176.5±30.4	166.1±25.1	P=0.007
T4 (μg/dL)	8.7±1.5	8.6±1.5	P=0.834
TSH (μIU/mL)	3.9±4.7	2.6±2.4	P=0.087
IGF-I (ng/mL)	78.7±55.7	469.1±260.3	P<0.001

범위였으며, 치료 2년 후에도 94.2±22.2 mg/dL로 치료 전후 유의한 변화는 없었으며(P=0.675) 정상범위였다. 당화혈색소는 치료 전 5.2±0.5%에서 치료 후 5.5±0.6%로 증가하였으나(P<0.001), 정상범위였다. 갑상선기능검사는 치료전과 후 모두 정상범위로 유의한 차이는 없었다. 총 콜레스테롤 농도는 176.5±30.4 mg/dL에서 166.1±25.1 mg/dL로 감소하였으며(P=0.007), IGF-I 농도는 78.7±55.7 ng/mL에서 469.1±260.3 ng/mL로 증가하였다(P<0.001, Table 3).

3. 부작용

성장호르몬을 사용했던 환자 77명 중 부작용으로 인해 일시적으로 혹은 영구히 성장호르몬을 중단한 환자는 7명이었다. 이들 중 3명은 성장호르몬 치료를 시작하고 2년이 지난 이후에 부작용이 발생하였고 모두 척추 측만증의 진행이 원인이었다. 다른 4명은 성장호르몬 치료 기간이 2년을 넘지 않았던 환자들로 이들 중 2명은 척추 측만증의 진행이 원인이었고, 1명은 치료 7개월째 원인불명의 폐부종을 동반한 수분축적으로 인해 성장호르몬 치료를 중단하였다. 다른 1명의 경우 성장호르몬 치료를 시작한 후 급격히 편도와 아테노이드 비대가 증가하여 편도와 아테노이드 절제술 후 성장호르몬 치료를 다시 시작하였다.

77명의 환자 중 당뇨병이 있는 환자는 3명으로 이들은 2년 이상 성장호르몬 치료를 받았다. 그 중 2명은 성장호르몬을 사용하기 전에 당뇨로 진단받았고, 진단시 나이는 모두 만 12세에서 13세 사이로 BMI-SDS는 각각 3.40, 2.16이었다. 2명의 환자는 약물요법 또는 인슐린요법으로 당화혈색소를 7% 이하로 낮춘 후 성장호르몬 치료를 시작하였다. 1명은 성장호르몬을 사용하고 10개월 후에 당뇨를 진단받았고, 성장호르몬 치료 시작시 BMI-SDS가 11.22로 고도비만이었으며, 식이조절이 되지 않아 당뇨 진단 당시의 BMI-SDS는 13.52로 성장호르몬 치료를 시작했을 때보다 더 증가하였다. 환자는 성장호르몬 치료를 지속하면서 경구 혈당강화제(metformin) 복용을 시작하였고, 이후 당화혈색소는 6.5% 이내로 유지되었다. 3명의 환자 중 성장호르몬 치료를 하는 동안 당화혈색소나 수시혈당이 악화된 경우는 없었다.

고 찰

PWS 환자들은 다양한 정도의 성장호르몬 결핍증이 있고¹⁰⁻¹²⁾,

이러한 성장호르몬 결핍은 비만에 의한 것이라기 보다는 PWS의 시상하부-뇌하수체 기능저하에 의한 것임이 알려져 있다^{28, 29)}. 따라서 성장호르몬 치료 후에 PWS 환자들의 성장속도와 Ht-SDS가 증가된다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이고^{13, 15, 16, 21)}, 본 연구에서도 성장호르몬 치료 2년 후에 Ht-SDS가 -1.19±1.37에서 -0.02±1.45로 유의하게 증가하였다. 또한 Bwt-SDS가 1.02±2.42에서 1.63±2.22로 증가하였으며, BMI-SDS는 2.87±2.75에서 2.54±2.65로 감소하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 그러나 체지방 비율은 44.6±9.1%에서 38.1±10.5%로 유의하게 감소하여 실제 신체구성 비율은 호전되었다. 이러한 결과로 미루어 볼 때 PWS 환자에서 성장호르몬 치료가 성장과 신체비율 향상에 도움이 된다는 것은 분명한 사실이다.

그러나 PWS 환자에게 성장호르몬을 장기간 사용함에 따른 부작용에 대한 보고가 계속 있어왔고, 본 연구에서도 77명의 환자 중 7명이 부작용으로 인하여 치료를 완전히 또는 일시적으로 중단하였다.

본 연구에서 성장호르몬 치료를 중단하게 된 부작용 중 가장 많은 비율을 차지한 것은 척추 측만증의 진행이었다. 측만증은 PWS에서 흔히 나타나는 증상으로 1981년 Holm 등³⁰⁾은 PWS 환자의 측만증 발생빈도가 80% 이상이라고 보고한 바 있으며, 2006년 Nagai 등³¹⁾은 일본 PWS 환자의 45.8%가 측만증을 가지고 있으며, 이는 나이가 들수록 증가하는 양상을 보인다고 하였다. PWS 환자에서 성장호르몬 치료가 측만증을 유발하거나 기존의 측만증의 악화에 기여하는지의 여부는 아직 논란의 여지가 있다. 성장호르몬으로 치료한 PWS 환자군과 치료하지 않은 군에서 측만증의 발생빈도는 큰 차이가 없었다는 보고들이 있었고^{31, 32)}, 성장호르몬 치료시 오히려 측만증이 호전되는 경우가 있다는 보고도 있다³¹⁾. 그러나 성장호르몬 치료 전에 이미 측만증이 있거나, 척추 전만증이나 후만증 등 다른 척추변형과 동반된 경우에는 성장호르몬으로 치료하는 동안 측만증의 악화여부주의 깊게 관찰하여야 하며, 모든 환자에게서 성장호르몬 치료 전에 측만증의 유무를 반드시 평가하여야 한다.

장기간으로 성장호르몬을 사용하게 되는 PWS 환자의 경우, 성장호르몬이 당 대사에 영향을 줄 수 있다는 우려가 계속해서 제기되어 왔다. L'Allemand 등²³⁾은 PWS 환자에게 3년간 성장호르몬 치료를 했을 때 처음 1년간은 인슐린 저항성이 증가되었으나 3년째에는 정상으로 회복되었으며 혈당이나 당화혈색소는 치료기간 내내 변화가 없었음을 보고하였다. Crino 등²²⁾은 사춘기 이전의 비만이 동반된 PWS 소아에서 성장호르몬 치료를 할 때, 인슐린 저항성과 고인슐린혈증의 위험이 증가되므로 성장호르몬 치료를 하는 환자들은 정기적으로 경구 당부하 검사를 실시하여 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT)나 당뇨를 조기 발견해야 한다고 하였다. 본 연구에서도 성장호르몬을 사용하기 전 또는 사용하는 중에 3명의 환자가 당뇨로 진단되었으며, 이 환자들은 모두 비만이 심하고 식이조절이 잘 되지않는 환자들이었다. 그러나 성장호르몬 치료가 이들의 당조절이나 당화혈색

소 수치에 영향을 주지는 않았다. 이들을 제외한 다른 환아들은 2년간의 성장호르몬 치료기간 동안 수시혈당이나 당화혈색소 수치는 정상이었다. 그러나 본 연구에서 성장호르몬 치료를 했음에도 불구하고, Bwt-SDS가 이전에 비해 증가되었으므로 PWS 환자들이 당뇨에 이환 되는 것을 막기 위해서는 식이조절을 통한 체중증가 억제가 무엇보다도 중요하며, 더불어 비만도가 심해지는 환자의 경우 성장호르몬 치료를 하는 동안 6개월에서 1년 간격으로 경구 당부하 검사를 시행하여 내당능 장애나 당뇨병을 조기에 발견하여 치료하는 것이 중요하다.

마지막으로 PWS 소아에게서 성장호르몬 치료를 할 때 주의해야 할 부작용으로 강조되어야 할 것 중에 편도와 아테노이드 비대기가 있다. PWS 환아들은 인두근의 긴장저하와 하악후퇴증, 편도와 아테노이드 비대 등에 의해 상기도의 직경이 정상 소아보다 감소되어 있는 경우가 많다³³⁾. 또 성장호르몬 치료를 하는 경우 초반에 편도와 아테노이드 비대가 심해진다는 보고가 있고³⁴⁾, 일부 성장호르몬 사용중의 돌연사가 이러한 상기도 폐쇄와 수면 무호흡증과 관련이 있다는 보고들도 있으므로²⁰⁾, PWS 환아들에게 성장호르몬 치료를 하기 전에 편도와 아테노이드 비대에 관한 이비인후과적 검진을 하는 것이 추천되며, 수면 무호흡증의 증상이 있는 경우 수면검사와 함께 시행하는 것이 좋다. 성장호르몬을 사용하는 PWS 소아가 수면 무호흡증이나 상기도 폐쇄와 관련된 증상이 있는지 면밀히 관찰하여야 하며, 이러한 증상이 발견될 경우 전문가와 의논하여 편도와 아테노이드 절제술을 시행할 지의 여부를 고려해야 한다.

요약하면, PWS 소아에 있어 성장호르몬 치료는 Ht-SDS의 증가와 더불어, 체지방 비율을 감소시켜 신체구성 비율을 호전시키는 효과가 있었으며, 척추 측만증의 진행과 아테노이드 비대 등의 부작용이 관찰되었다. PWS 환아들이 장기적으로 성장호르몬 치료가 필요함을 고려할 때, 정기적인 경구당부하 검사를 통한 당대사 이상의 조기 발견과 측만증과 아테노이드 비대 등에 대한 보호자와 의사의 관심과 관찰이 중요하다고 하겠다. 또한 향후 PWS에서 성장호르몬 치료시작 시기에 대한 연구와 성장호르몬 치료가 성장과 신체구성 비율 외에 신체 다른 기관과 정신 사회적인 기능에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 본 연구에서는 Prader-Willi 증후군 환아에서 성장호르몬 치료의 효과와 부작용을 살펴보고자 하였다.

방법 : 2004년 3월부터 2007년 8월까지 삼성서울병원에서 2년 이상 성장호르몬(지노트로핀[®]) 치료를 받은 41명을 대상으로 하였다. 이들의 신장과 체중, DXA를 이용한 체지방비율을 측정하고 혈액검사를 시행하여 치료 전후를 비교하였다.

결과 : 41명의 환자 중 남자가 24명, 여자는 17명이었으며, 치료시작 시의 평균 연령은 7.3 ± 3.3 세이고 평균 치료기간은 $34.4 \pm$

4.8개월이었다. 치료시작시 Ht-SDS는 -1.19 ± 1.37 이었고, Bwt-SDS는 1.02 ± 2.42 이었으며, 체지방비율은 $44.6 \pm 9.9\%$ 였다. 치료 2년 후 Ht-SDS는 -0.02 ± 1.45 로 증가하였고($P < 0.001$), Bwt-SDS는 1.63 ± 2.22 로 증가하였으며($P = 0.002$), 체지방비율은 $38.1 \pm 10.5\%$ 로 감소하였다($P < 0.001$). 치료 전후의 갑상선 기능 검사와 수시혈당은 변화가 없었고, 혈청 콜레스테롤은 감소하였으며, IGF-I은 증가하였다. 당화 혈색소는 $5.2 \pm 0.5\%$ 에서 $5.5 \pm 0.5\%$ 로 증가하였으나 정상범위였다. 성장호르몬을 사용한 적이 있는 환자 77명 중 7명이 부작용으로 인해 치료를 중단하였으며, 부작용은 측만증 등 정형외과적 문제가 가장 많았고, 1명의 환아가 치료 후 아테노이드 비대가 진행하여 아테노이드 절제술을 시행하였다.

결론 : Prader-Willi 증후군 환아에게서 저신장을 호전시키고, 체지방비율을 감소시키기 위해 성장호르몬 치료는 필요하며, 치료 중 부작용을 모니터링하기 위해 정기적인 경구 당부하 검사를 통한 당대사 이상의 조기 발견과 측만증과 아테노이드 비대의 진행 여부에 대한 관찰이 중요하다.

References

- Wharton RH, Loechner KJ. Genetic and clinical advances in Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:618-24.
- Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1997; 34:917-23.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398-402.
- Butler MG, Meaney FJ. Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 1991;88:853-60.
- Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:59-80.
- Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* 1997;65: 1369-74.
- Eiholzer U, Blum WF, Molinari L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* 1999;134:222-5.
- Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001;22:787-99.
- Beccaria L, Benzi F, Sanzari A, Bosio L, Brambilla P, Chiumello G. Impairment of growth hormone responsiveness to growth hormone releasing hormone and pyridostigmine in patients affected by Prader-Labhardt-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* 1996;19:687-92.
- Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr En-*

- doocrinol Metab 1996;9:393-400.
- 11) Corrias A, Bellone J, Beccaria L, Bosio L, Trifiro G, Livieri C, et al. GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *J Endocrinol Invest* 2000;23:84-9.
 - 12) Grugni G, Guzzaloni G, Moro D, Bettio D, De Medici C, Morabito F. Reduced growth hormone (GH) responsiveness to combined GH-releasing hormone and pyridostigmine administration in the Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:769-75.
 - 13) Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 1998;87:28-31.
 - 14) Carrel AL, Allen DB. Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine* 2000;12:163-72.
 - 15) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1581-5.
 - 16) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 1999;134:215-21.
 - 17) Eiholzer U, Gisin R, Weinmann C, Kriemler S, Steinert H, Torresani T, et al. Treatment with human growth hormone in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance. *Eur J Pediatr* 1998;157:368-77.
 - 18) Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2000;137:42-9.
 - 19) Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2206-12.
 - 20) Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res* 2005;63:33-9.
 - 21) Craig ME, Cowell CT, Larsson P, Zipf WB, Reiter EO, Albertsson Wikland K, et al. Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:178-85.
 - 22) Crino A, Di Giorgio G, Manco M, Grugni G, Maggioni A. Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res* 2007;68:83-90.
 - 23) L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Torresani T, Girard J. Carbohydrate metabolism is not impaired after 3 years of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res* 2003;59:239-48.
 - 24) Obata K, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:155-62.
 - 25) Hoybye C. Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2007;96:410-3.
 - 26) Shin HJ, Kim DH. Effects of Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2000;5:52-9.
 - 27) Park JE, Lee SW, Song KE, Lee HS, Kim DJ, Chung YS, et al. Growth Hormone Treatment in Prader-Willi Syndrome. *J Korean Soc Endocrinol* 2006;21:40-6.
 - 28) Dieguez C, Page MD, Scanlon MF. Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:109-43.
 - 29) Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, Thorner MO, Rivier J, Vale W, et al. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N Engl J Med* 1984;311:1403-7.
 - 30) Holm VA, Laurnen EL. Prader-Willi syndrome and scoliosis. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:192-201.
 - 31) Nagai T, Obata K, Ogata T, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, et al. Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:1623-7.
 - 32) Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1456-61.
 - 33) Richards A, Quaghebeur G, Clift S, Holland A, Dahlitz M, Parkes D. The upper airway and sleep apnoea in the Prader-Willi syndrome. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994;19:193-7.
 - 34) Gerard JM, Garibaldi L, Myers SE, Aceto T Jr, Kotagal S, Gibbons VP, et al. Sleep apnea in patients receiving growth hormone. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:321-6.