

# Veksthormonbehandling av kortvokste barn født små for gestasjonsalder

Dagfinn Aarskog<sup>1</sup>, Robert Bjerknes

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen*

## Innledning

Den 26. juli 2001 godkjente US Food and Drug Administration bruk av veksthormon til kortvokste barn som er født små for gestasjonsalder (SGA = Small for Gestational Age). I tråd med tidligere erfaringer må det forventes at det vil bli gjort fremstøt for at denne indikasjonen for bruk av veksthormon også skal bli godkjent i Norge. Dette aktualiserer en gjennomgang av resultatene av slik behandling fra noen nylig publiserte større studier med tanke på om det skulle foreligge grunnlag for å revurdere den norske konsensus vedrørende bruk av veksthormon (1,2).

## Definisjoner og kriterier

Vanligvis defineres SGA barn som både premature og barn født til termin med fødselsvekt og/eller fødselslengde mindre enn  $-2$  SD for gestasjonsalder, og omfatter således 2,5 – 3 % av alle nyfødte. De fleste materialer tar utgangspunkt i fødselsvekt fordi måling av fødselslengde er vanskeligere og gir mer upresise data. Når det spesielt gjelder vekststudier, er det imidlertid naturlig å ta utgangspunkt i fødselslengde, og en "cutoff" på  $-2$  SD er praktisk fordi  $-2$  SD i lengde/høyde er i sam-

svar med definisjonen av kortvokste barn. I oppfølgingen av barn i kliniske vekststudier er det vanlig å angi det enkelte barns lengde/høyde i standard deviasjons score (Standard Deviation Score = SDS) fordi dette gjør det enklere å sammenligne lengde, høyde, veksthastighet og behandlingseffekt hos grupper av barn og barn på forskjellig alderstrinn.

SDS blir beregnet på følgende måte:  $SDS = \frac{X - x}{SD}$ , hvor  $X$  er den målte lengde/høyde,  $x$  er gjennomsnittshøyde for alder og kjønn, mens  $SD$  er standard deviasjonen for normale barns høyde med samme alder og kjønn. Ved fødselen vil  $-2$  SD for lengde og vekt være tilnærmet lik  $-2$  SDS, og begge er vanlig brukt som inklusjonskriterier i kliniske studier av SGA-barn. Eksklusjonskriterier omfatter gjerne endokrine og metabolske sykdommer, kromosomforstyrrelser og syndromer forbundet med vekstsvikt. To større studier har imidlertid inkludert Silver – Russell syndrom (3, 4). For kortvokste barn vil SDS ha negativt fortegn. Ved tilvekst som er bedre enn gjennomsnittet som for eksempel spontan innhentingsvekst eller som resultat av veksthormonbehandling, kan effekten beskrives ved at SDS eksempelvis går ned fra  $-2,7$  til  $-1,9$ .

Ved bedømmelsen av behandlingsresultater er det imidlertid viktig å ha kunnskap om det naturlige forløp av veksten hos SGA barn. Den beste og mest omfattende undersøkelse av dette er en større svensk longitudinell populasjonsundersøkelse av Karlberg og Albertson-Wikland som fulgte opp en kohort på 3650 barn født til termin fra fødsel til 18 år (5). Majoriteten av barna (94,6%) hadde både fødselsvekt og lengde over  $-2$  SDS. Av resten

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Professor Dagfinn Aarskog  
Barneklubben  
Haukeland sykehus  
5021 Bergen  
Tlf. 55975294  
Fax. 55975147  
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

hadde 1,6 % lavere fødselsvekt, men ikke fødselslengde, 1,5 % hadde både lavere fødselsvekt og lengde og 2,4 % hadde lavere fødselslengde, men ikke vekt; dvs. 3,1 % hadde lavere fødselsvekt og 3,9 % mindre fødselslengde enn  $-2$  SDS. De fleste av barna definert som SGA på basis av fødselslengde mindre enn  $-2$  SDS viste innhentingsvekst de første 6 måneder, og ved 1 års alder var bare 13,4 % under  $-2$  SDS i lengde. Innhentingsveksten fortsatte utover barneårene slik at bare 7,9% hadde høyder mindre enn  $-2$  SDS ved 18 års alder. På tross av denne innhentingsveksten utgjorde SGA barn 22% av alle individer med høyde mindre enn  $-2$  SDS ved 18 års alder (5). Det er viktig å være oppmerksom på at disse data fra den svenske studien tar sitt utgangspunkt i barn født til termin dvs. etter 37 – 43 gestasjonsuker.

## Veksthormonaksen hos SGA barn

Årsaken til den intrauterine vekstretardasjon som fortsetter postnalt hos 10-15 % av SGA-barn er ukjent, men den er trolig multifaktoriell der både miljøfaktorer og genetiske faktorer spiller en rolle. I flere materialer er det vist at SDS for midtforeldrehøyde som gjerne brukes som mål høyde ved behandlingsforsøk, ligger under gjennomsnittet, hvilket tyder på at genetiske faktorer er involvert (3-5).

Undersøkelser av veksthormonaksen med veksthormon-provokasjonstester, 12 og 24 timers veksthormonprofil og konsentrasjon av IGF-I og IGFBP3 har gitt holdepunkter for at så mye som opptil 50% av kortvokste barn født SGA viser lette tegn på veksthormonmangel eller insensitivitet (3,6-8). En undersøkelse tyder imidlertid på at disse tegn på lett veksthormonsvikt kan være transitorisk, idet 43 av 53 pasienter som initialt viste veksthormonmangel ved to provokasjonstester hadde normal respons etter avsluttet veksthormonbehandling (8). Det er også vist at det ikke er noen sammenheng mellom veksthormonstatus og spontan vekst før veksthormonbehandling (3), og flere undersøkelser har vist at responsen på veksthormonbehandling ikke er signifikant forskjellig mellom barn som før behandlingen hadde tegn på veksthormonmangel eller resis-

tens og de med normal veksthormonstatus (3, 9,10). Selv om vekstretardasjonen hos en del kortvokste barn født SGA kanskje delvis kan forklares med relativt svikt i veksthormon/IGF-I aksen, synes ikke dette ha noen signifikant innflytelse på behandlingsresultatet. Forklaringen på dette kan kanskje være at de anvendte doser av veksthormon i de fleste behandlingsprotokoller har ligget høyere i dose enn det som har vært vanlig brukt ved behandling av klassisk veksthormonmangel.

## Effekt av veksthormonbehandling

I de siste par år er det publisert fire større studier hvorav 2 viser resultatene av 5–6 års behandling som ikke vart ført frem til slutt høyde (3,4), og 2 studier resultater der behandlingen var ført frem til avsluttet vekst (8,11). Den første var en hollandsk multisenter undersøkelse med resultatene av et 5-års randomisert, dobbel-blind, dose-respons behandlingsforsøk (3). Studien omfattet tilsammen 79 kortvokste barn (høyde  $< -1,88$  SDS) født SGA (fødselslengde  $< -1,88$  SDS). Ved starten av undersøkelsen var alderen på guttene mellom 3 og 11 år og jentene mellom 3 og 9 år, og alle var i prepubertet. Hos 40 av barna ble det utført 24-timers veksthormonprofil, og alle 79 barn ble deretter delt i 3 grupper: Normal profil, lav profil og ikke undersøkt profil. Deretter ble alle barna randomisert blindt i en av to veksthormondosegrupper: 3 IE/m<sup>2</sup>/dag eller 6 IE/m<sup>2</sup>/dag ; svarende til respektive 0,1 eller 0,2 IE/kg/dag.

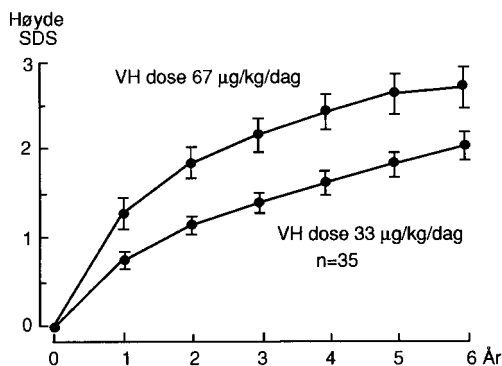
Behandlingen ble avsluttet når tilveksten var mindre enn 0,5 cm siste 6mnd og/eller en benkjernealder på 15 år hos piker og 16,5 år hos gutter. I løpet av behandlingsperioden viste 47 av barna tegn til pubertetsutvikling med gjennomsnittsalder på 10,5±0,9 år hos jentene og 11,9±0,9 år hos guttene. Ved starten av studien var den gjennomsnittlige benkjernealder retardert med 0,6±1,0 år, mens den var avansert med 1,0 ±1,1 år etter 5 års behandling. Det var ingen signifikant forskjell i hverken skjelett- eller pubertetsmodning mellom de to dosegrupper.

I løpet av 5 års behandling oppnådde så og si alle barna høyder godt innenfor normalområdet for hollandske barn, og de nådde også mål høy-

de definert som SDS for midt foreldrehøyde som var tillagt 3 cm for sekulær trend. Bare hos barn som forble prepubertale gjennom hele behandlingsperioden kunne det påvises en signifikant gjennomsnittlig økt høyde SDS hos de som fikk høyeste veksthormon dose enn de som fikk laveste. Der var ingen signifikant relasjon mellom veksthormonprofil, respons på provokasjonstester og IGF-I konsentrasjonen før behandlingen og responsen på behandlingen. Det var stor individuell variasjon i effekten av behandlingen, og den var gjennomgående best hos de yngste barna. Forfatterne antyder at responsen på veksthormonbehandlingen hos kortvokste barn født SGA i doser på 3 – 6 IE/m<sup>2</sup>/dag kan sammenlignes med den som oppnås hos barn med påvist veksthormonmangel i en konvensjonell dose på 2 IE/m<sup>2</sup>/dag. Bare et fåtall barn var fulgt frem til endelig voksen høyde, men prediksjon av voksen høyde på basis endring av høyde SDS etter benkjernealder indikerte en signifikant økning av sluthøyden. Imidlertid medgir forfatterne at en konklusjon vedrørende effekten på endelig voksen høyde må avvete data fra flere pasienter som er behandlet frem til avsluttet vekst.

Den europeiske multisenterundersøkelsen av de Zegher og medarbeidere inkluderte 139 barn behandlet med veksthormon og 49 kontrollbarn som ikke fikk behandling fra 68 sentre i Belgia, Frankrike, Tyskland, Danmark, Finland, Norge og Sverige (4). Inklusjonskriteriene var fødselsvekt eller lengde mindre enn -2SDS for gestasjonsalder, høyde mindre enn -2SDS for alder, kronologisk alder mellom 2 – 8 år, ingen tegn til pubertetsutvikling og normal serumkonsentrasjon av veksthormon etter provokasjonsforsøk.

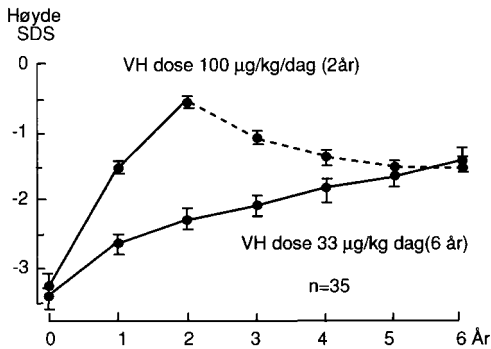
Gjennomsnittsalder ved starten av studien var 5,2±0,1 år, gjennomsnittslengde ved fødsel - 3,7±0,1 SDS og gjennomsnittshøyde ved start av studien - 3,4±0,1 SDS. Hensikten med studien var på den ene side å undersøke effekten av kontinuerlig veksthormonbehandling i en dose på 33 eller 67 µg/kg/dag (tilsvarende rundt 0,1 – 0,2 IE/kg/dag), og på den andre side undersøke effekten av en initial behandling over 2-3 år i en dose mellom 33 og 100 µg/kg/dag (tilsvarende rundt 0,1 og 0,3 IE/kg/dag) etterfulgt av en behandlingspause på 1 – 2 år, og så enten ingen eller fortsatt veksthormonbehandling i en dose på 33 eller 67 µg/kg/dag.



**Figur 1**

Økning av høyde SDS hos kortvokste barn født SGA under 6 års behandling med veksthormon (VH) i en dose på 67 µg/kg/dag eller 33 µg/kg/dag. Ved starten av studien var gjennomsnittsalderen 5 år og gjennomsnittshøyden - 3,7 SDS. Modifisert fra (4).

Som vist i Figur 1, resulterte 6 års behandling i en dose på 33 µg/kg/dag i en økning i høyden på 2,0 ± 0,2 SDS, mens 67 µg/kg/dag resulterte i en økning på 2,7 ± 0,2 SDS. I tråd med resultatene av veksthormonbehandling ved Turner syndrom, idiopatisk kortvoksthet og forskjellige dysmorphe syndromer kom den sterkeste innhentingsveksten de par første behandlingsår, og den farmakologiske effekten gir seg til kjenne ved en positiv dose respons (13-14). Disse forhold ble undersøkt videre i den andre del av studien, der resultatet av en kontinuerlig behandling over 6 år i en dose på 33 µg/kg/dag ble sammenlignet med 2 års behandling i en høydose på 100 µg/kg/dag og deretter behandlingspause i 4 år. Som vist på Figur 2, kom den farmakologiske effekten av høydosebehandling til syne med en kraftig innhentingsvekst under behandlingen, fulgt av en langsom avmatning av veksten i de neste 4 års behandlingspause. Etter 6 år var høyde SDS tilnærmet lik for de to gruppene, men forfatterne peker på at barna i høydosegruppen hadde sluppet daglige injeksjoner i 4 år, og det totale forbruk av veksthormon var ca. halvparten av forbruket ved 6 års kontinuerlig behandling i lav dose. Studien går videre, og det gjenstår å vise at en kortvarig høydosebehandling kan være et attraktivt behandlingsalternativ i forhold til oppnådd voksen høyde.



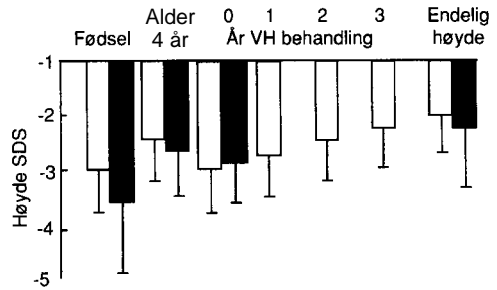
**Figur 2**

Høyde SDS etter 6 års kontinuerlig behandling med veksthormon (VH) i en dose på 33 µg/kg/dag (nederste kurve) sammenlignet med høydosebehandling på 100 µg/kg/dag i to år (øverste heltrukne linje) etterfulgt av behandlingspause i 4 år (øverste stiplede linje). Modifisert fra (4).

I gjennomsnitt for alle behandlingsgruppene avanserte benkjernealderen i løpet av 6-årsperioden med  $1,0 \pm 0,1$  år. Hos 36 av 64 jenter kom det tegn til pubertetsutvikling ved gjennomsnittlig  $10,7 \pm 0,2$  år og hos 28 av 75 gutter ved  $11,7 \pm 0,2$  år. Både avanseringen i benkjernealder og alder ved begynnelsen av pubertetsutvikling er helt i overensstemmelse med funnene i den hollandske multisenterstudien. Som i andre undersøkelser ble det funnet at de yngste barna responderte best på behandlingen.

Selvom disse to studiene viser overensstemmende og gode behandlingsresultater over en periode på 5 – 6 år, og kanskje isolert sett kan gi grunnlag for optimisme når det gjelder den endelige voksne høyde, mangler det fortsatt data til å underbygge at behandlingen gir en signifikant økning av sluthøyden. Det er i den forbindelse god grunn til å merke seg at to nylig publiserte undersøkelser der behandlingen med veksthormon var ført frem til nær avsluttet vekst trekker i tvil at veksthormonbehandling resulterer i en signifikant økt voksen høyde (8,11).

I en fransk multisenterstudie ble effekten av



**Figur 3**

Gjennomsnittlig høyde SDS + SD hos 70 barn født SGA behandlet med veksthormon (VH) (åpne stolper) og 50 ubehandlede kontroller (svarte stolper). Høyden er gitt ved fødsel, ved alder 4 år, ved start av VH-behandlingen, etter henholdsvis 1, 2 og 3 års VH-behandling, samt ved oppnådd endelig høyde. Modifisert fra (8).

veksthormon på den endelige voksne høyde undersøkt i et materiale på 70 kortvokste barn født SGA som hadde fått påvist manglende veksthormonsekresjon etter to stimulasjonstester eller ved 12 timers veksthormonprofil (8). Som kontroll ble det brukt en gruppe på 40 barn født SGA med tilsvarende auxologiske data, men uten tegn på sviktende veksthormonsekresjon. Den gjennomsnittlige fødselslengde hos de som fikk behandling var  $-3,0 \pm 0,8$  SDS mot  $-3,5 \pm 1,3$  SDS i kontrollmaterialet, og høyde ved start på studien  $-2,9 \pm 0,8$  SDS mot  $-2,8 \pm 0,7$  SDS (Figur 3). Alder ved start på behandlingen var  $11,5 \pm 2,7$  år hos de 32 guttene og  $10,1 \pm 2,2$  år hos de 38 jentene, og benkjernealder  $9,6 \pm 2,8$  år hos guttene og  $8,1 \pm 2,2$  år hos jentene. Tegn til pubertet var påvist hos 14% av barna før behandlingen, og ytterligere hos respektive 43%, 14% og 10% i løpet av første, andre og tredje behandlingsår (tilsammen 81%). Behandlingen ble avsluttet når tilveksten hadde vært mindre enn 2 cm det siste halve året og benkjernealderen mer enn 14,5 år hos gutter og 13 år hos jenter. Endelig høyde hos gutter ble målt ved pubertetstadium G5, benkjernealder 15 år eller mer og gjennomsnittsalder  $17,4 \pm 1,2$  år. Tilsvarende hos jenter var pubertetstadium B5, benkjernealder 13,5 år eller mer og gjennomsnittsalder  $15,8 \pm 1,1$  år. I kontrollgruppen ble endelig høyde målt ved kronologisk- og benkjernealder

over 18 år.

Barna ble behandlet med en relativt lav gjennomsnittlig veksthormon dose på  $0,4 \pm 0,1$  IE/kg/uke (ca.  $0,06$  IE/kg/dag) i gjennomsnittlig  $4,6 \pm 2,5$  år. Tilveksten i behandlingsperioden uttrykt ved SDS var litt høyere hos de som fikk behandling  $0,9 \pm 0,8$  SDS mot  $0,6 \pm 0,9$  SDS i kontrollgruppen (Figur 3). Omregnet vil det si at behandlingen hadde resultert i ca  $3,4$  cm økning i endelig høyde, men det kan muligens legges til  $1,5$  cm siden sluthøyden i kontrollgruppen var målt i litt høyere alder. Endelig høyde ble  $-2,0 \pm 0,7$  SDS hos de som fikk behandling som ikke var signifikant forskjellig fra  $-2,2 \pm 1,1$  SDS hos de som var ubehandlet (Figur 3). Det kan også bemerkes at den samme forskjell var tilstede ved 4 års alder. Som allerede nevnt, ble 53 av barna undersøkt med nye veksthormonprovokasjons tester etter avsluttet behandling og 43 viste da normal respons.

I en helt fersk rapport fra Italia blir det tatt et annet utgangspunkt enn i de øvrige studier, idet inklusjonskriteriet var kortvokste barn født til termin med fødselsvekt under 10 percentilen (11). I likhet med foregående undersøkelsen var den ført frem til avsluttet vekst. Studien omfattet i alt 49 barn. Av disse viste 29 unormal veksthormonsekresjon ved to provokasjonstester, og de ble behandlet med veksthormon i en dose på  $20$  IE/m<sup>2</sup>/uke (ca.  $0,1$  IE/kg/dag) i gjennomsnittlig  $4,6$  år. De øvrige 20 som hadde normal respons på provokasjonstestene, fungerte som kontrollgruppe. Gjennomsnittsalder ved start på studien var  $10,9$  år hos de som fikk behandling mot  $10,7$  år i kontrollgruppen, og gjennomsnittshøyden  $-2,28$  SDS mot  $-1,97$  SDS. Alderen ved starten på studien var således sammenlignbar med foregående, men barna i den franske multisenterstudien var mer vekstretarderte og de fikk bare ca. halvparten så stor dose veksthormon. I begge studier var det ingen signifikant forskjell i den endelige voksne høyde uttrykt ved SDS, men ettersom barna i den italienske studien var høyere enn de franske ved starten på studien, ble også sluthøyden noe større (gjennomsnittlig  $-1,78$  SDS i behandlingsgruppen mot  $-1,87$  SDS i kontrollgruppen).

## Vurdering og anbefaling

Disse undersøkelser viser ikke overraskende at veksthormon i farmakologiske doser initialt øker veksthastigheten hos kortvokste barn og at effekten av behandlingen er størst hos de yngste barna og de som fikk de største doser. Behandlingen påskynder imidlertid skjelettmotdningen, og begynnende pubertet ved 11-års alder kan være noe tidlig for denne gruppen av barn (13). Det kan derfor være at en initial god respons ved tidlig start av behandlingen kan svekkes av en noe tidlig og kanskje hurtig pubertetsutvikling (8). Oppstart av behandling ved inngangen til pubertet og senere synes å være hensiktsløs når det gjelder å bedre den endelige voksne høyde (8,11). Dette er i overensstemmelse med det som er rapportert tidligere ved behandling med veksthormon i pubertetsperioden hos barn med idiopatisk kortvoksthet. Veksthormonstatus før behandlingen synes å være uten betydning for behandlingsresultatet (8).

Selvom den initiale respons på veksthormonbehandling av de yngste barna født SGA overstiger det som gjennomgående er rapportert hos barn med idiopatisk kortvoksthet, mangler det ennå data som viser at sluttresultatet blir bedre. Det er også uavklart hva som er optimal dose, selv om foreløpige tilvekstdata kan tyde på at dosen må være høyere enn konvensjonelle substitusjonsdoser. Det skal her videre legges til at det ikke foreligger noen langtidsdata om eventuelle sideeffekter av veksthormondoser som er opptil tre ganger så høye som benyttes ved klassisk veksthormonmangel. Erfaringene fra Nederland er likevel at veksthormonbehandling av SGA-barn medfører en signifikant økning i fastende insulinnivåer og glukose-indusert insulinrespons (3,15). Konsekvensene av slik insulinresistens i barnealder ikke er kjent, men det er åpenbart at det er nødvendig med nøyaktig langtidsoppfølging innenfor rammene av disse studiene for å få avklart eventuelle skadelige effekter.

I likhet med anbefalingene i de nasjonale retningslinjer for behandling av barn med idiopatisk kortvoksthet (1, 2), finner vi det således naturlig at man inntil videre har en restriktiv holdning til eventuell forsøksbehandling av kortvokste barn født SGA. Dette betyr at barna bør ha:

- Aktuell høyde  $\leq -3$  SD for alder og kjønn;

- og
- Årlig høydetilvekst  $\leq 10$  percentilen;
- og
- Predikert slutt høyde etter Greulich-Pyle metoden  $\leq 150$  cm for jenter og  $\leq 160$  cm for gutter;
- og
- Kortvokstheten innebærer en betydelig belastning for barnet
- Om slik forsøksbehandling skal gis hos SGA-barn, bør trolig behandlingen startes i førscolealder (rundt 5 årsalder).

## Referanser

1. Aagenes Ø, Aarskog D, Dahl-Jørgensen K et al. Indikasjoner for veksthormonbehandling i Norge. *Pediatrik Endokrinologi* 1990; 4:105-6.
2. Aagenes Ø, Aarskog D, Dahl-Jørgensen K et al. Indikasjoner for veksthormonbehandling i Norge. *Pediatrik Endokrinologi* 1993; 7:34.
3. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5 years results of a randomized, double-blind, dose response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3064-70.
4. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth response with continous and discontinous regimen over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2816-21.
5. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: From birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38:733-9.
6. Boguszewski M, Rosenberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in pubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2599-2606.
7. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: Postnatal growth and hormonal status. *Hormone Res* 1998;49(Suppl2): 7-13.
8. Coutant R, Carel, J-C, Letrait M, Buvattier C, Chatelain P. Short stature associated with intrauterine growth retardation. Final Height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1070-4.
9. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, Beckers D, Ibáñez L. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9:233-7.
10. Azcona C, Albanese A, Bareille P, Stanhope R. Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and insufficient children with intrauterine growth retardation/Russel-Silver syndrome. *Hormone Res* 1998;50:22-7.
11. Zucchini S, Cacciari E, Balsamo A, et al. Final height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 2001; 84:340-3.
12. Aarskog D, Bjercknes R. Turner syndrom 1999. *Pediatrik Endokrinologi* 1999; 13:5-15.
13. Aarskog D, Bjercknes R. Veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet. *Pediatrik Endokrinologi* 2000;14:5-15.
14. Aarskog D, Bjercknes R. Veksthormonbehandling ved dysmorfe syndromer. *Pediatrik Endokrinologi* 2001; 15: 15-25.
15. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2001;54:243-51.