

Människans pubertetstillväxt - kan den påverkas?

Lars Hagenäs¹

*Barnendokrinologiska Enheten, Barnkliniken,
Karolinska Sjukhuset, S-171716, Stockholm, Sverige*

Pubertetstillväxten har stor sociologisk betydelse eftersom kroppslängden hos prepubertala och pubertala individer av samma åldrar skiljer sig så mycket. Pubertetsspurten bidrar också väsentligt till den vuxna slutlängden; genomsnittligt växer en pojke cirka 30 cm och en flicka 25 cm från början av puberteten fram till slutlängd. Människans tillväxtförlopp är mycket karakteristiskt och unikt bland däggdjuren (Figur 1). Starten in utero är explosionsartad med 50 cm på nio månader. Den initiala postnatale tillväxten, 25 cm på 12 månader, ingår i en period av snabb deceleration under de första tre levnadsåren varefter tillväxttakten mer gradvis avtar med en lägsta hastighet av i genomsnitt 5 cm/år för pojkar och 5,5 cm/år för flickor. Den avslutande pubertetsspurten, 7-12 cm/år under en kort period, induceras av det anabola crescendo som hos båda könen orsakas av östrogener. Pojkarnas höga testosteronnivåer ger dessutom ett tillskott till anabolismen. Pubertetsspurten markerar slutet på längdtillväxten eftersom kondrocyterna i tillväxtzonerna då

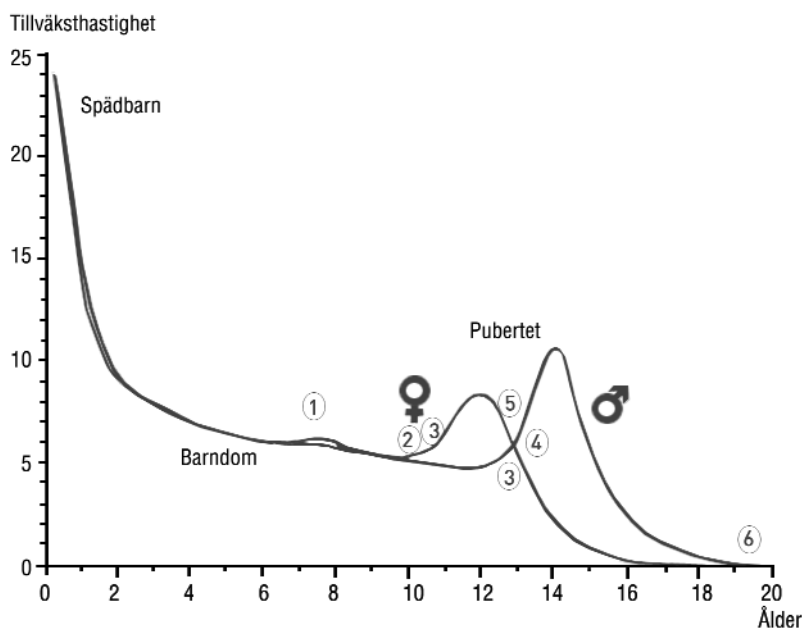
genomgår sin terminala differentiering och förviner samtidigt som blodkärl växer in i området som förbenas.

Definition av pubertetstillväxt

Man kan definiera pubertetskomponenten av tillväxt som längdskillnaden mellan starten av tillväxtspurten (take-off) och slutlängd. Hur stor är då denna komponent? Fyra nordamerikanska longitudinella studier visar på en genomsnittlig tillväxt mellan 28-30 cm för pojkar och 25-31 cm för flickor med SD på 4,3-5,5 cm för pojkar och 4,0-6,8 cm för flickor (1). Tanner's studier av engelska barn ger en pubertetstillväxt på 27,6 cm för pojkar och 25,2 cm för flickor med SD på respektive 3,5 och 4,1 cm. En spansk studie ger 30,9 (SD 4,4) cm respektive 25,7 (SD 5,4) cm för pojkar och flickor. Det som kanske förvånar är att storleken på pubertetstillväxten inte skiljer mer mellan könen. Flickor anses vara kroppsligt mer mogna än pojkar under hela sin tillväxtperiod, de startar också sin tillväxtspurt två år tidigare men har trots detta lägre peak height velocity än pojkarna. En annan sak som är tydlig är den stora variabiliteten i pubertetstillväxten.

För att kunna identifiera tillväxt take-off måste relativt frekventa längdmätningar göras. Ofta har man inte tillgång till sådana och man kan då istället registrera längden vid starten av pubertet mätt som stadium B2, respektive testiklar >4 mL. Take-off för pubertetstillväxten inträffar hos flickor redan några månader före start av B2 och sammantaget med att stadium B2 registreras kanske

¹: Korrespondanse til:
Overlege Lars Hagenäs
Barnendokrinologiska Enheten
Barnkliniken
Karolinska Sjukhuset
S-171716 Stockholm
Sverige
E-post: lars.hagenas@kbh.ki.se



Figur 1

Tillväxthastighetskurva för pojkar och flickor. Tillväxten är nära identisk för könen före puberteten; pojkar är bara någon dryg cm längre och denna skillnad etableras redan under det första levnadsåret. Könsskillnaden i slutlängd på genomsnittligt 13 cm etableras under puberteten. Ytligt sett sker detta genom pojkarnas två år längre prepubertala tillväxt kombinerat med en större pubertetstillväxt. I själva verket har pojkarna sannolikt annorlunda längdpotential även i avsaknad av könssteroider som snarare påverkar tempot än slutresultatet av längdtillväxten. Tillväxtförloppet kan matematiskt ses som fördelat på tre överlappande perioder. Den första perioden "infancy" sträcker sig från födseln fram till nio-tolv månaders ålder och stimuleras av den nutritiva situationen via insulin och IGF-I. Därefter följer "childhood-fasen" under vilken tillväxthormon blir en viktig induktor av anabolism och tillväxt. Pubertetsfasen induceras hos båda könen av östrogena hormoner som utlöser en flerfaldigt ökad GH-frisättning, insulinresistens och ökad IGF-I aktivitet.

Siffrorna i figuren refererar till pubertetens milstolpar

- 1.** Adrenarche, dvs starten av binjurebarkens androgenproduktion, inträffar för både flickor och pojkar vid ungefär 7-8 års ålder och är helt oberoende av den egentliga (dvs gonad-)pubertetens mekanismer. Barnen börjar då lukta mer vuxet (stimulering av apokrina svettkörtlar) och kvisslor börjar uppträda (stimulering av talgkörtlar). Individuer som är extra känsliga för androgena hormoner kan redan vid adrenarche utveckla pubesbehåring och/eller axillarbehåring. Som synes i figuren finns dessutom en övergående och marginell tillväxtpurt i samband med adrenarche.
- 2.** Telarche, dvs starten av bröstutveckling, inträffar något före 11 års ålder och är det första synliga tecknet på flickornas gonadpubertet (gonadarche). Egentligen inträffar telarche några månader efter det att tillväxtpurten påbörjas.
- 3.** Pubarche, dvs starten av könsbehåring, kommer för flickor ofta inom något halvår efter telarche, för pojkar vid ungefär 12,5 års ålder och en testikelstorlek av ca 6 ml. Tillväxtpurten startar ofta vid denna testikelstorlek.
- 4.** Som spermarche kan man definiera åldern då spermier kan återfinnas i ett urinsediment. Det inträffar vid 14 års ålder och en testisvolym på 8-15 ml.
- 5.** Menarche, dvs den första menstruationen, inträffar i de flesta populationer omkring 13 års ålder, med en förhållandevis liten spridning. Menarche kommer statistiskt då tillväxthastigheten börjar en kraftig inbromsning. En genomsnittlig mognande flicka växer 6-7 cm efter menarche.
- 6.** Skelettet fortsätter sin snabba fas av mineralisering även efter det att tillväxten avslutats, och benmassen ökar ofta upp till 20-25 års ålder.

upp till ett halvår efter det att det inträffat så har en signifikant del av pubertetstillväxten redan skett om man använder denna metod att beräkna pubertetstillväxt. För pojkar inträffar take-off sannolikt ungefär i samband med att testisvolymen är 4 mL. Enligt Johan Karlbergs modell för tillväxt är pubertetstillväxten summan av en underliggande, med åldern långsamt avtagande, childhoodkomponent och en överlagrad pubertetskomponent. Denna senare skulle då genomsnittligt utgöra enbart 7 % respektive 9 % av flickors och pojkars totala längdtillväxt.

Variationer i tempo för pubertetsutveckling

Menarche uppträder statistiskt två år efter pubertetsstart mätt som stadium B2 och ett år efter pubertetens tillväxtmaximum (PHV). Några studier under senare år visar emellertid att pubertetsdynamiken hos flickor, mätt som tiden mellan pubertetsstart och menarche förändrats. I en nordamerikansk studie registrerades pubertetstadium hos 17.000 flickor, 3-12 år gamla som sökt öppenvårdsbarnläkare (225 st, specialtränade för denna studie) för olika medicinska problem (2). Genomsnittsåldern för bröstutveckling befanns i denna studie vara 8,9 år för svarta flickor och 10,0 år för vita flickor. Pubesbehåring uppträdde genomsnittligt vid 8,8 respektive 10,5 år för svarta och vita flickor. Menarche uppträdde däremot inte med motsvarande förskjutning nedåt i åldrarna utan inträffade vid 12,2 år respektive 12,9 år. Andra, populationsbaserade studier från USA visar på samma sätt en tidigare bröstutveckling (3) utan att menarcheåldern har ändrat sig (4). Likaledes har en studie från Hong Kong visat att tiden mellan B2 och menarche förlängts hos kinesiska flickor, dvs åldern för B2 har sjunkit men menarcheåldern har inte förändrats nämnvärt (5). Den resulterande förlängningen av tiden för östrogenpåverkan har ju skett parallellt med en positiv sekulär trend för längd vilket skulle bekräfta antagandet att pubertetsutvecklingen modulerar tempot för tillväxten snarare än slutresultatet.

Studier av pojkar pubertetsutveckling är betydligt färre och, kanske också mer osäkra beroende på metodologiska svårigheter, dvs osäkerhet i definitionen av pubertetsstadier. En stor, populationsbaserad, studie från USA (6)

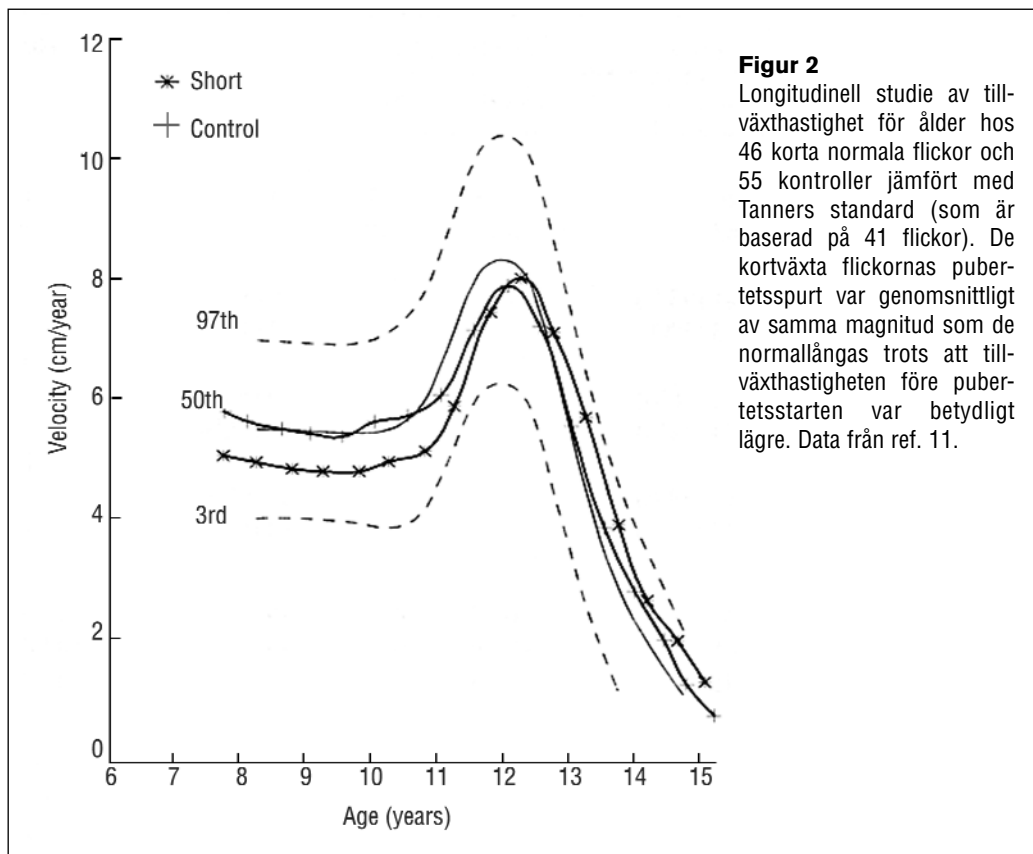
antyder att pubertetsstarten kanske sker tidigare men skillnader mellan vita, svarta och latinamerikanska pojkar är små, i motsats till hos flickorna. Ed Reiter och Peter Lee avhandlar ämnet i en läsvärd ledare 2001 (7) där de bland annat noterar att bristen på standardisering gör det svårt att bedömma eventuella sekulära trender i pubertetsutveckling hos pojkar; tillgängliga studier anger varierande 11,2 till 12,4 års ålder för uppträdande av stadium G2.

Ur teleologiskt perspektiv är det rimligt att pojkars och flickors pubertetsinträde och -tempo inte influeras av samma faktorer. Fertiliteten hos en kvinna är starkt beroende av näringssituationen och en sekulär ökning av BMI för flickor kan vara en viktig faktor bakom en pubertetstrend. Populationsbaserade nordamerikanska studier visar också att övervikt är associerat till tidig pubertet hos flickor medan det omvända gäller för pojkar; de med tidig pubertet har lägre BMI (8,9).

Hur stor är kortvuxna barns pubertetstillväxt?

Kortvuxna barns pubertetstillväxt redovisas i en stor japansk studie med en total pubertetstillväxt på 33,0 (SD 4,7) cm respektive 26,5 (SD 4,9) cm för pojkar och flickor jämfört med 31,5 (SD 4,7) cm och 27,1 (SD 5,5) för normala pojkar och flickor (10). Kortvuxenheten definierades som en längd lägre än -1,5 SDS vid sju års ålder. Pubertetsdynamiken för båda grupperna av barn var nära identisk med start av "take-off" och peak height velocity vid genomsnittligt 10,4/9,7 år (pojkar/flickor) respektive 13,5/11,6 år för de kortväxta jämfört med 10,3/9,4 år respektive 13,0/11,2 år för de normallånga barnen.

I en populationsbaserad, longitudinell, studie från England (Wessex growth study) följde man 46 kortvuxna flickor och 55 normallånga flickor under uppväxten med längdmätning var sjätte månad (11). Genomsnittsåldern för PHV liksom storleken av PHV var mycket lika för korta och normallånga flickor och nära medianen på Tanners standard. Detta trots att de korta flickorna växte signifikant långsammare före pubertetsstart (Figur 2). I denna studie fann man också att skelettåldern bestämd vid 5-7 års ålder inte hade någon korrelation till vare sig åldern för PHV eller menarche och att diagnosen CDGP (constitutional delay of growth



har blivit försenad i sin pubertetsutveckling. En prepubertalt bestämd skelettålder är således en dålig prediktor för pubertetsålder. BMI (body mass index) vid menarke varierade mellan 15,3 och 29,5 vilket motsäger föreställningen att en viss kritisk mängd fettväv skulle vara nödvändig för menarke. Tillväxtdynamiken under infancy-childhood faserna är inte heller någon bra indikator på ålder för pubertet, och det finns ingen säker korrelation mellan åldern för starten av childhood-komponenten och ålder för PHV (12).

Det är teoretisk intressant att kortväxta barn födda SGA och utan fullständig postnatal catch-up tycks ha normal pubertetstillväxt. I en liten studie som omfattade 15 pojkar och 16 flickor startade "take off" för pubertetstillväxten något senare än för bakgrundspopulationen och vid en längd av respektive -2,3 SDS och -2,2 SDS. Den totala pubertetskomponenten beräknades till 25,3 respektive 19,6 cm för pojkar och flickor, men om

längdtillväxten beräknades från åldern för populationsgenomsnittet för pubertetsstart var den totala tillväxten inte statistiskt annorlunda än den hos normala barn (13).

Pubertetskomponenten vid olika syndrom är ofta dåligt registrerad men för de fåtal syndrom där tillväxtstandarder finns sker en sänkning av SDS för längd under pubertetsåldrarna vilket skulle peka på en subnormal pubertetskomponent. Vid total GH-okänslighet (Laron's syndrom) är pubertetspurtan mycket bristfällig. Vid Leri-Weill's dyschondrosteos som orsakas av haploinsufficiens av SHOX-genen anges den ofta vara dålig men tillförlitliga data saknas. Likaledes vid Turner syndrom där kortvuxenheten orsakas av en kombination av aneuploidi och SHOX-defekt är pubertetstillväxten påfallande dålig (14), både hos dem med spontan pubertet och då pubertet induceras.

Pubertetstillväxt hos obesa barn

Obesa barn anses ta ut en del av sin pubertetstillväxt i förväg. De har en något ökad längdtillväxt prepubertalt men kompenserar detta med en något sämre pubertetstillväxt än genomsnittligt så att slutlängden bli normal (15-17). Obesa barn med Prader Willis syndrom som oftast medför uttalad GH-brist har däremot ingen eller mycket dålig pubertetsspurt.

Pubertetstillväxt vid GH-behandling

Puberteten medför normalt en två- till trefaldig ökning av GH-sekretionen. Trots detta är det inte vanligt att man ökar den relativa GH-dosen vid tillväxthormonbehandling under puberteten. Pubertetstillväxten hos barn med varierande grad av GH-sufficiens tycks inte heller vara beroende av GH-dosen i någon större utsträckning (18-20). I en studie med GH-behandling av barn med idiopatisk kortvuxenhet (ISS) kunde man konstatera att pubertetstillväxten för de GH-behandlade inte var skild från den hos obehandlade kontroller (21). Barn som har multipel brist på hypofyshormoner och därmed måste få sin pubertet inducerad med könshormoner erhåller ofta en slutlängd som är betydligt högre än de med isolerad GH-brist. Det är dock oklart hur mycket av längdvinsten som orsakas av en förbättrad pubertetstillväxt. Den viktigaste faktorn för en tillfredställande slutlängd vid GH-behandling är den längdvinst som är uppnådd vid pubertetsstarten.

En prediktionsmodell för pubertetstillväxt av GH-behandlade barn som är utarbetad från KIGS-databasen visar att av de faktorer som har störst betydelse för pubertetstillväxten kommer GH-dosen först på fjärde plats efter kön, skillnad mellan längd och target height och ålder för pubertetsstart (22).

Hur påverkar avvikande pubertetsålder slutlängden?

Jim Tanner postulerade att pubertetstillväxtens storlek är starkt relaterad till åldern för pubertet så

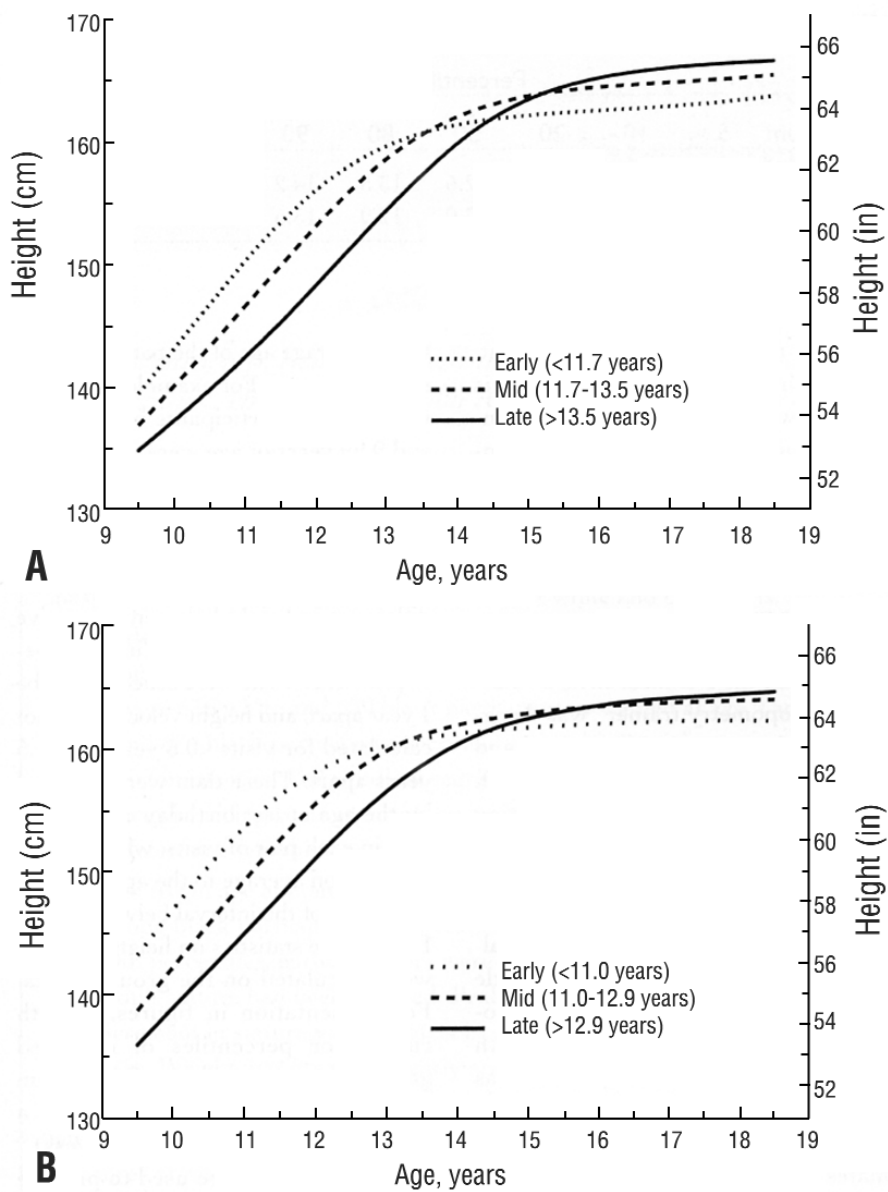
att individer med tidig pubertet har avsevärt större pubertetstillväxt än individer med sen pubertetsutveckling. Därigenom skulle slutlängden bli neutral visavi (måttliga) avvikelser i pubertetsålder.

En starkt förankrad "sanning" hos både allmänhet och medicinsk profession är emellertid att åldern för pubertet har stor betydelse för slutlängden. En stor amerikansk longitudinell populationsbaserad studie som följt flickor årligen från 9-10 års ålder visar att de som hade tidigast pubertet också blev kortast och vice versa (Figur 3) (23). Data från denna studie hade dock bara analyserats som tvärsnittsmedel och man hade inte bearbetat information från individuella tillväxtförlopp. Tanner (24) och även Prader (25) har däremot i sina studier hävdad att de med tidig och sen pubertet genomsnittligt får samma slutlängd.

En longitudinell studie från Spanien visar att pubertetsstart hos flickor mellan 8 och 13 år inte påverkar slutlängden avsevärt (Tabell 1) (26). En annan longitudinell studie av pojkars och flickors pubertetstillväxt visar likaledes att åldern för pubertetsstart inte influerar slutlängden (27). Man hade då indelat pojkarna i grupper med pubertetsstart mellan 11 och 14 år och flickorna med pubertetsstart mellan 10 och 13 år. Variationer inom någorlunda normala åldrar för pubertetsstart tycks således inte påverka slutlängden i någon större utsträckning (1,28) (Figur 4).

Det är en klinisk och väl dokumenterad erfarenhet att testosteronbehandling i måttliga (pubertetsinduktions-) doser inte försämrar tillväxtpotentialen hos pojkar med försenad pubertetsutveckling (29-31), och tvärtom är högdosbehandling med testosteron inte speciellt effektivt att bromsa befarad excessiv tillväxt (32-34).

Däremot tycks det klarare att extremt tidig pubertetsålder kan ha uttalad effekt på slutlängden medan effekten av helt utebliven pubertet syns vara mer oklar. Karlberg beräknar att totalt utebliven pubertet ger en slutlängd vid 24 års ålder för pojkar och vid 21 års ålder för flickor som är 5,7 cm respektive 3,1 cm under det genomsnittliga för pojkar och flickor (12). Man kan också notera att kvinnor med 46,XY karyotyp och androgenokänslighetssyndrom (AIS) får en slutlängd som är nära den genomsnittligt manliga (35).



Figur 3

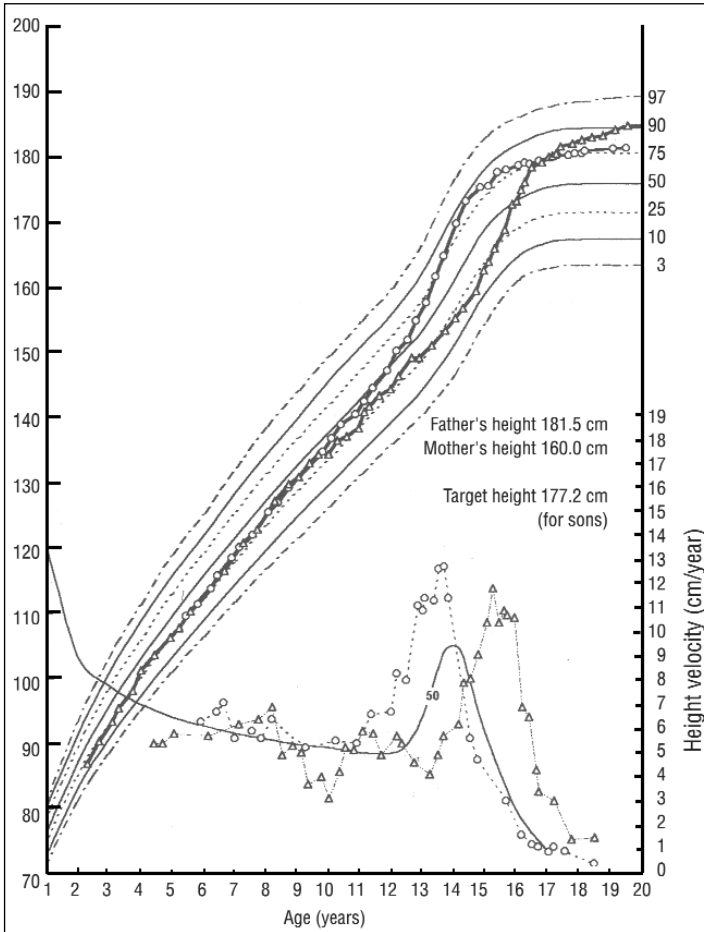
Tvårsnittsdata för medianlängd för A) 1092 vita och B) 1164 svarta flickor fördelat på de med tidig medel och sen menarcheålder (gränserna vid 20:e och 80:e centilerna). Att flickorna med tidigast menarcheålder är längst vid 10-års åldern är naturligt eftersom de då borde ha startat sin pubertetsspurt medan de med sen menarcheålder sacker efter i tillväxthastighet. För hela kohorten var åldern för menarche genomsnittligt 12,7 år respektive 12,0 år för vita och svarta flickor. Vid nio års ålder hade 48% och vid tio års ålder hade 78% av de svarta flickorna startat sin pubertet jämfört med 22% respektive 45% av de vita flickorna. Data från National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study (23).

Tabell 1

Longitudinell studie av längdutveckling hos flickor som startar pubertetsutvecklingen i olika åldrar. HO (height at onset of puberty); PHG (pubertal height gain), PD (pubertal duration), TH (target height), FH (final height). Den totala pubertetsstillväxten varierar således mellan 20,7 och 5,9 cm, dvs är starkt beroende av åldern vilket gör att slutlängden blir neutral visavi ålder för pubertetsstart. Data från ref. 26.

	Puberty onset (n)				
	8 yr (32)	10 yr (37)	11 yr (47)	12 yr (19)	13 yr (13)
HO (cm)	134.1 ± 6.3	139.5 ± 5.7	142.4 ± 5.3	146.3 ± 6.2	149.9 ± 6.1 ‡
PHG (cm)	20.7 ± 5.0	14.8 ± 3.6	11.2 ± 2.6	8.2 ± 2.7	5.9 ± 4.5 ‡
PD (yr)	3.43 ± 0.83	2.23 ± 0.49	1.68 ± 0.56	1.28 ± 0.86	0.88 ± 0.58 ‡
TH (cm)	156.0 ± 5.4	157.5 ± 4.5	158.7 ± 5.3	156.7 ± 5.8	156.9 ± 3.8
FH (cm)	160.9 ± 5.4*	161.5 ± 6.3*	162.2 ± 5.3*	162.9 ± 5.8*	164.0 ± 4.3*

* t Test between target height and final height (*p<0.01). ‡ ANOVA between groups (p<0.001).



Figur 4

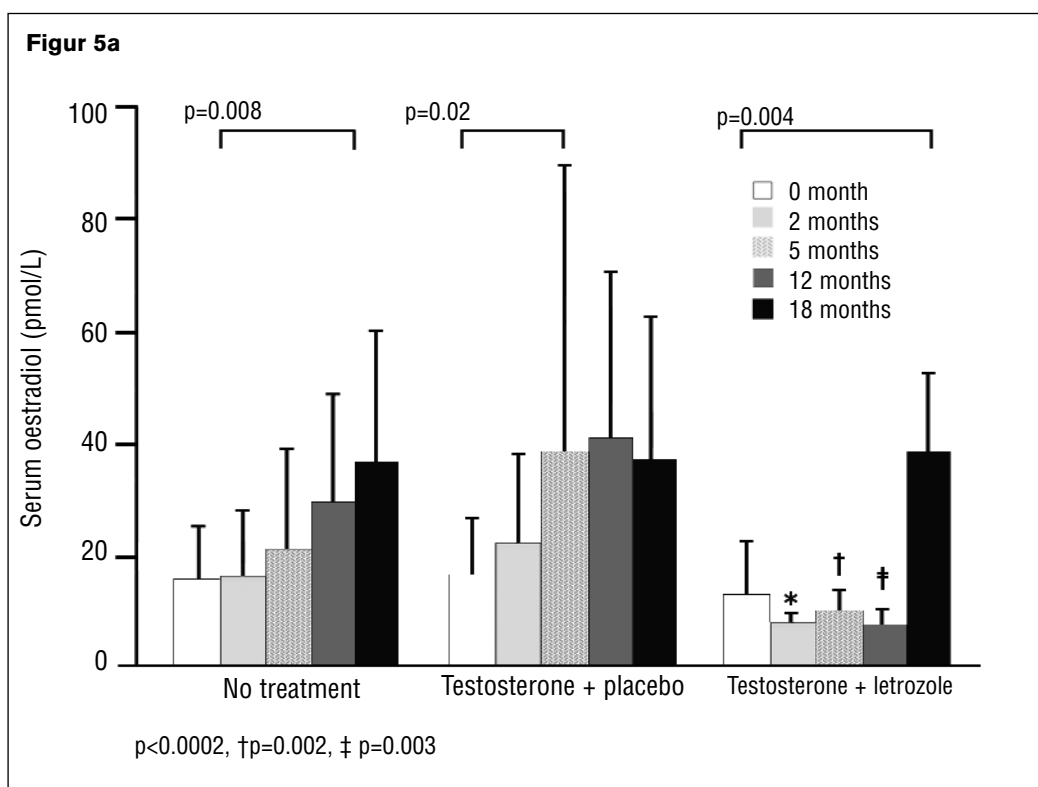
Tillväxtförlopp för två bröder med stor skillnad i utvecklingstempo. Brodern med sen kroppslig mognad och pubertet är vid 14 års ålder 16 cm kortare än brodern med tidig utveckling, men får ändå en slutlängd som är 3 cm längre (Data från Buckler J. in Growth Disorders. Kelnar et al. (eds.), Arnold Publ.1998:183).

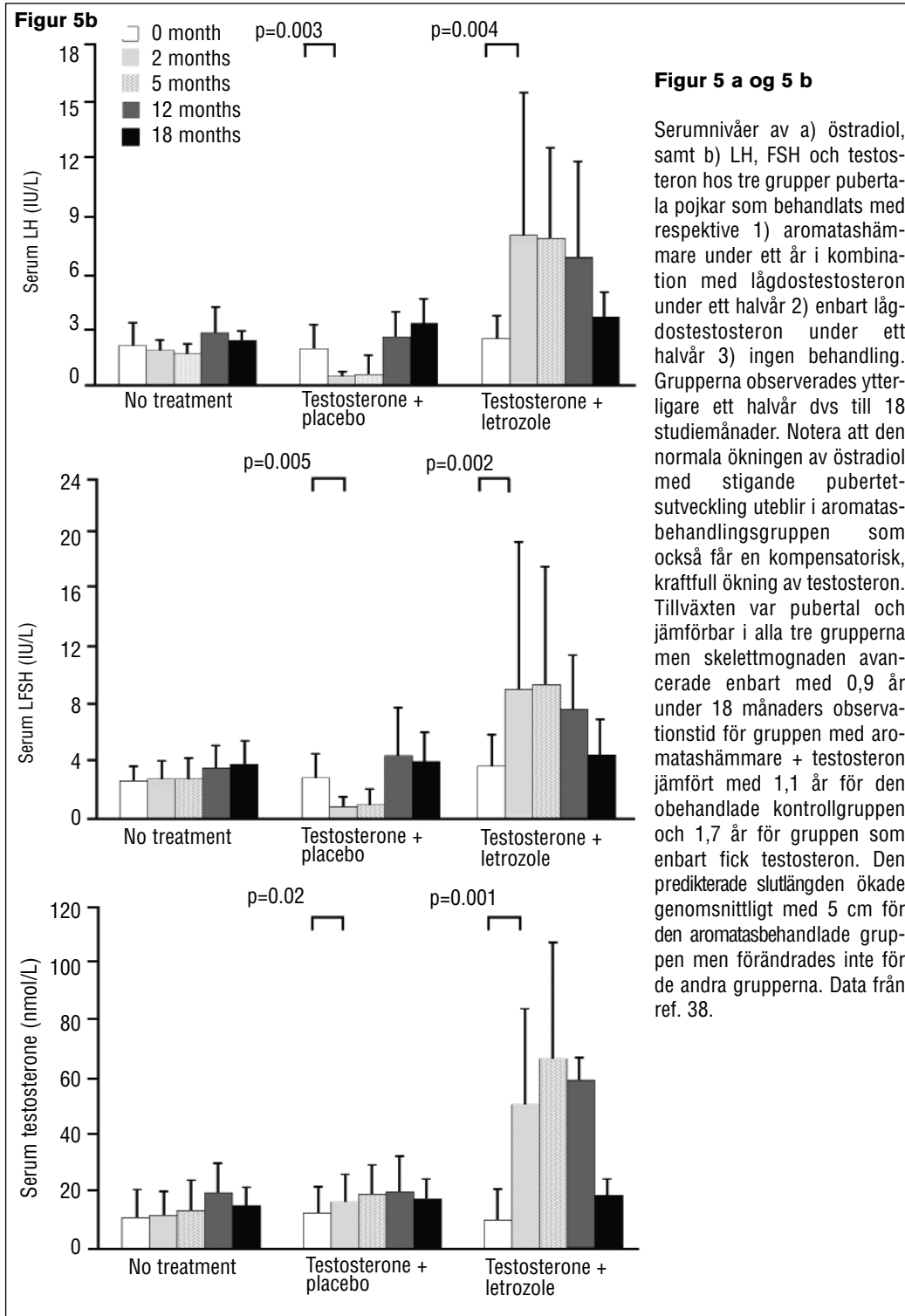
Kan man öka pubertetstillväxten genom att blockera östrogeneffekter?

Hos båda könen är det östrogener som inducerar den terminala differentieringen av tillväxtzonerna och därmed avslutar tillväxten. Denna kunskap har vi fått från de sällsynta individer som under senaste decenniet beskrivits med antingen homozygot nollmutation av östrogenreceptor- α eller med avsaknad av aromatasenzym och därmed oförmåga att syntetisera östrogena hormoner. I avsaknad av östrogeneffekter tycks längdtillväxt och skelettmognad vara normala under de prepubertala åren. En distinkt pubertetsspurt saknas men tillväxten fortsätter i långsam takt; en man med aromatasbrist var således vid 24 års ålder 204,7 cm jämfört med target 184 cm och han hade en skelettålder på 14,5 år med öppna epifyser (36). Den enda individ med östrogenreceptordefekt som har beskrivits var en man som vid 28 års ålder var 204 cm jämfört med

target på 178 cm. Han hade en skelettålder som motsvarade 15 år och som inte hade progredierat på tio år (37).

Dessa patientbeskrivningar tillsammans med förhållandet att en ny generation av lågdoserade, effektiva aromatasinhibitorer utvecklats har gjort att man påbörjat studier i försök att bromsa skelettmognaden under puberteten. Hittills har bara en positiv studie publicerats från Helsingfors (38) där man genom att använda aromatashämmaren letrozol i lågdos under ett år på pubertala pojkar erhållit en förlängsammad skelettmognad under behandlingsperioden trots supernormala pubertetsnivåer av testosteron och bra pubertetstillväxt (Figur 5a og 5b). Ytterligare kontrollerade långtidsstudier med aromatasblockad hos pojkar får utvisa om man, i likhet med naturens egna experiment av upphävd östrogenfunktion, kan erhålla förlängd pubertetstillväxt och ökning av slutlängden. I detta sammanhang är det intressant att polymorfismer i aromatasgenen (CYP19) har visats korrelera till kroppslängd (39).





Referanser

1. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics* 1988;102:507-11.
2. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997 99:505-12.
3. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002; 110:911-9.
4. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003;111:110-3.
5. Huen KF, Leung SS, Lau JT, Cheung AY, Leung NK, Chiu MC. Secular trend in the sexual maturation of southern Chinese girls. *Acta Paediatr* 1997;86:1121-4.
6. Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G. Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1022-8.
7. Reiter EO, Lee PA. Have the onset and tempo of puberty changed? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:988-9.
8. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002;110:903-10.
9. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001;108:347-53.
10. Tanaka T. Pubertal growth in short children. *Clin Pediatr Endocrinol* 1993; suppl 3:43-7.
11. Mulligan J, Bailey BJ, Voss LD, Betts PR. Pubertal growth of the short normal girl. *Horm Res* 1999;52:261-8.
12. Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 2002;57:19-30.
13. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without post-natal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 15:381-8.
14. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983;141:81-8.
15. Minuto F, Barecca A, Del-Monte P, Fortini P, Resentini M, Morabito F, Giordano G. Spontaneous growth hormone and somatomedin-C/insulin-like growth factor-I secretion in obese subjects during puberty. *J Endocrinol Invest* 1988;11:489-95.
16. Vignolo M, Naselli A, Di-Battista E, Mostert M, Aicardi G. Growth and development in simple obesity. *Eur J Pediatr* 1988;147:242-4.
17. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001;49:244-51.
18. Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P, Brook CG. The effects of growth hormone therapy on spontaneous sexual development. *Horm Res* 1992;38 Suppl 1:9-13.
19. Albertsson Wikland K, Alm F, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, Ivarsson S, Kristrom B, Marcus C, Moell C, Nilsson KO, Ritzen M, Tuveno T, Westgren U, Westphal O, Aman J. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimens. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:80-4.
20. MacGillivray MH, Blethen SL, Buchlis JG, Clopper RR, Sandberg DE, Conboy TA. Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: how physiologic? *Pediatrics* 1998;102:527-30.
21. Rekers-Mombarg LT, Kamp GA, Massa GG, Wit JM. Influence of growth hormone treatment on pubertal timing and pubertal growth in children with idiopathic short stature. Dutch Growth Hormone Working Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:611-22.
22. M Ranke, personal communication. KIGS (Pharmacia international growth survey), 2002.
23. Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA, Barton BA, Falkner F. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2001;138:636-43.1
24. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107:317-29.
25. Prader A. Pubertal growth. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:222-35.
26. Llop D, Areste A, Vizmanos B, Feliu A, Marti-Henneberg C. Advanced puberty is not a different event to normal puberty in girls. *Horm Res P1-315 ESPE* 2000.

27. Vizmanos B, Marti-Henneberg C, Cliville R, Moreno A, Fernandez-Ballart J. Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am J Human Biol* 2001;13:409-16.
28. Bourguignon JP. Growth and timing of puberty: reciprocal effects. *Horm Res* 1991;36:131-5
29. Richman RA, Kirsch LR. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development. *N Engl J Med* 1988;319:1563-7.
30. Rensonnet C, Kanen F, Coremans C, Ernould C, Albert A, Bourguignon JP. Pubertal growth as a determinant of adult height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res* 1999;51:223-9.
31. Kelly BP, Paterson WF, Donaldson MD. Final height outcome and value of height prediction in boys with constitutional delay in growth and adolescence treated with intramuscular testosterone 125 mg per month for 3 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:267-72.
32. Binder G, Grauer ML, Wehner AV, Wehner F, Ranke MB. Outcome in tall stature. Final height and psychological aspects in 220 patients with and without treatment. *Eur J Pediatr* 1997;156:905-10.
33. Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998;19:540-58.
34. Bettendorf M, Heinrich UE, Schonberg DK, Grulich-Henn J. Short-term, high-dose testosterone treatment fails to reduce adult height in boys with constitutional tall stature. *Eur J Pediatr* 1997;156:911-5.
35. Marcus R, Leary D, Schneider DL, Shane E, Favus M, Quigley CA. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1032-7.
36. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-98.
37. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-61.
38. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1743-8.
39. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Significant population variation in adult male height associated with the Y chromosome and the aromatase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4147-50.