

Синдром Прадера—Вилли: новые возможности в лечении детей

Е.А. БОГОВА*, д.м.н. Н.Н. ВОЛЕВОДЗ

Prader—Willi syndrome: new possibilities for its treatment in the children

E.A. BOGOVA, N.N. VOLEVODZ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Синдром Прадера—Вилли (СПВ) представляет собой генетическое заболевание, главными симптомами которого являются тяжелая гиперфагия, приводящая к выраженному ожирению, задержка роста, характерные внешние особенности, сложности в обучении, поведенческие и психиатрические проблемы. В настоящее время единственным эффективным средством лечения СПВ, значительно улучшающим качество жизни пациентов, является рекомбинантный гормон роста (р-ГР). Проведен анализ многочисленных положительных эффектов и возможных рисков терапии р-ГР при СПВ.

Ключевые слова: синдром Прадера—Вилли, задержка роста, ожирение, композиционный состав тела, гормон роста, апноэ.

Prader—Willi syndrome (PWS) is a genetic disease characterized by such symptoms as severe hyperphagia leading to marked obesity, growth retardation, peculiar outward appearance, cognitive disorders, behavioural and psychiatric problems. At present, recombinant growth hormone (rGH) is the sole effective agent for the treatment of PWS; it significantly improves the quality of life of the patients with this pathology. Numerous beneficial effects and possible risks of rGH therapy of PWS are discussed.

Key words: Prader—Willi syndrome, growth retardation, obesity, body composition, growth hormone, apnoea.

Синдром Прадера—Вилли (СПВ) — мультисистемное генетическое заболевание, возникающее в результате недостаточной экспрессии отцовских импринтинговых генов 15-й хромосомы (локусы 11—13) [1]. Частота встречаемости синдрома — 1:15 000—1:25 000 новорожденных [2—4]. СПВ характеризуется неонатальной мышечной гипотонией, недостаточной прибавкой массы тела на первом году жизни, а в дальнейшем — развитием гиперфагии и прогрессирующего ожирения (вплоть до морбидного), замедлением темпов роста, задержкой психомоторного развития, гипогонадизмом [5]. Для пациентов с СПВ характерны специфические фенотипические особенности: узкая височная часть черепа, долихоцефалия, акромикрия (маленькие размеры кистей, ступней). Отмечается также снижение мышечной массы, энергетического обмена, минеральной плотности костной ткани. Расстройства дыхания, включая апноэ сна, гиповентиляцию, респираторные инфекционные заболевания, встречаются не менее чем в 50% случаев и являются главной причиной летального исхода СПВ [6—8]. Многие дети с этим заболеванием отличаются особенностями поведения (обсессивно-компульсивные расстройства, перепады настроения, упрямство), последствия которых проявляются в подростковом и взрослом возрасте, скапливаясь прежде всего на качестве жизни пациентов.

Задержка роста является одним из главных признаков СПВ, включенных в перечень клинических критериев синдрома, описанного еще в 1956 г. Нарушение роста отмечается в 60—90% случаев СПВ [9, 10]. При рождении показатели роста у пациентов соответствуют норме или несколько ниже средних значений (−0,23 SDS у мальчиков и −0,53 SDS у девочек) [11, 12]. В дальнейшем может отмечаться снижение темпов роста, которое особенно заметно в препубертатном и пубертатном периоде за счет низкого ростового скачка.

Хотя у части больных с СПВ в детском возрасте может отмечаться ускорение темпов роста и нормальные ростовые показатели (в основном в связи с преждевременным адренархе), прогноз конечного роста остается неблагоприятным из-за ускоренного закрытия зон роста. Средний конечный рост взрослых пациентов с СПВ ниже среднепопуляционного на 2 SD [9, 11, 12] и составляет $159,0 \pm 5,3$ см для мужчин и $148 \pm 5,5$ см для женщин [13]. Перцентильные кривые роста здоровых и больных СПВ мальчиков и девочек представлены на рис. 1 и 2. Уже в ранних работах у детей с СПВ были обнаружены низкие значения гормона роста (ГР) при проведении различных стимуляционных проб [14—16, 18]. Однако учитывая низкий уровень ГР и при «простом» ожирении, не связанном с синдромом [17], не

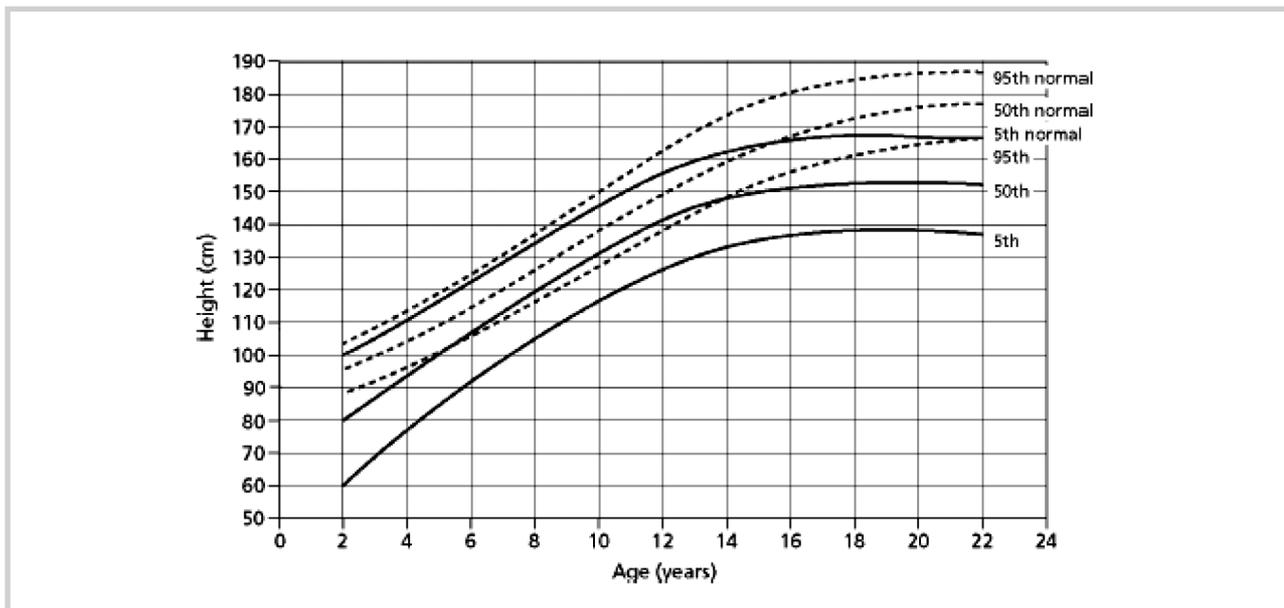


Рис. 1. Перцентильные кривые роста здоровых мальчиков (пунктирная линия) и мальчиков с СПВ (сплошная линия) (М. Butler и соавт., 1991).

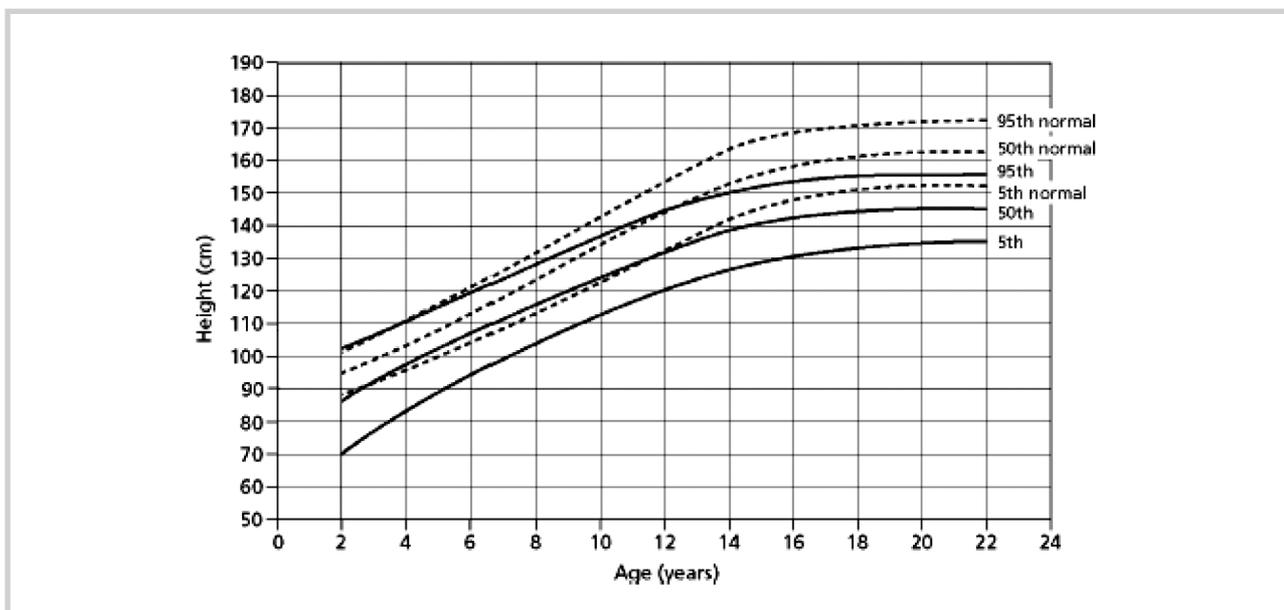


Рис. 2. Перцентильные кривые роста здоровых девочек (пунктирная линия) и девочек с СПВ (сплошная линия) (М. Butler и соавт., 1991).

один год высказывались сомнения в истинности дефицита ГР при данном синдроме.

ГР синтезируется в передней доле гипофиза и, поступая через кровяное русло в печень, стимулирует образование инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), который и индуцирует рост тканей, включая кости и мышцы. При истинном дефиците ГР уровень ИФР-1 бывает очень низким, что ассоциируется со снижением линейного роста. В настоящее время имеются многочисленные данные, указываю-

щие на сниженную секрецию ГР у пациентов с СПВ. По меньшей мере в 15 исследованиях, включавших почти 300 детей с этой патологией, наблюдали сниженную базальную секрецию ГР, ее слабую максимальную реакцию на провокационную пробу и низкую концентрацию ИФР-1 в сыворотке [10, 15, 19–23]. Степень недостаточности ГР колеблется от слабой до тяжелой [10], и у этих пациентов выявляются характерные для дефицита ГР признаки: ожирение, избыточное отложение жира на животе, на-

рушение состава тела с уменьшением мышечной массы и минеральной плотности костной ткани. У части пациентов отмечается отставание костного возраста [11].

Дефицит ГР, возможно, является одним из компонентов гипоталамического синдрома при СПВ, и патофизиология этого процесса мало изучена. Различные признаки СПВ (неонатальная гипотония, отсутствие насыщения, расстройства терморегуляции, болевой чувствительности, дневная сонливость и апноэ во время сна, центральный гипогонадизм) тоже объясняют наличием гипоталамического синдрома [24].

В пользу истинного дефицита ГР при СПВ свидетельствуют следующие аргументы: задержка роста у 60–90% пациентов [9, 10], низкий уровень ГР при проведении стимуляционных тестов (58–100%) [10, 25, 26], низкий уровень ИФР-1 и ИФРСБ-3 (почти в 100%) [18, 27], тогда как при «простом ожирении» эти показатели находятся в пределах нормы или повышены [17], гипоплазия гипофиза, обнаруживаемая при МРТ головного мозга (50–60%) [28, 29], наличие гипоталамического синдрома [24].

Другой важный антропометрический критерий синдрома — акромикрия. Кисти и стопы растут медленно, и их размеры к 10 годам жизни обычно находятся ниже 5-й перцентили [5, 9]. Средняя величина стоп у мужчин составляет 22,3 см, у женщин — 20,3 см [9, 30, 31]. Этот признак является весьма важным в симптомокомплексе синдрома.

До 30% детей с СПВ рождаются маловесными [30]. Масса тела новорожденных соответствует $-0,87$ SDS у мальчиков и $-1,17$ SDS у девочек [11, 12]. Ожирение, особенно тяжелой степени, начинает развиваться позднее — на 2–4-м году жизни и в отсутствии превентивных мер способствует ранней смертности от осложнений, в основном от сердечно-легочной недостаточности. У $1/3$ пациентов с СПВ отмечается превышение идеальных весовых параметров более чем на 200% [32]. Перцентильные кривые массы тела здоровых и больных СПВ мальчиков и девочек [9] представлены на рис. 3 и 4. Показатели ИМТ в среднем у мужчин и женщин составляют $31,9 \pm 0,4$ и $35,2 \pm 0,29$ кг/м² соответственно [13].

Композиционный состав тела у пациентов с СПВ отличается от такового при обычном ожирении (повышенное содержание жировой и сниженное содержание тощей массы), даже у детей до 4 лет с нормальной массой тела [33, 34]. Считается, что тощая масса снижена за счет мышечного компонента, чем может объясняться гипотония и сниженный расход энергии у таких пациентов ($22,4 \pm 3,4$ ккал/м²/ч по сравнению с $43,6 \pm 3,2$ ккал/м²/ч) [10]. Низкая тощая масса тела характерна также для пациентов с дефицитом ГР [35, 36].

Лечение пациентов с СПВ должно быть комплексным и включать обеспечение адекватного пи-

тания с контролем пищевого поведения, дозированные физические нагрузки, симптоматическую терапию. Получение рекомбинантного гормона роста (р-ГР) произвело настоящую революцию в лечении детей с различными формами низкорослости, и в 2000 г. FDA одобрила его применение при лечении детей с СПВ.

Первоначальные исследования были сфокусированы на ростовом эффекте р-ГР и свидетельствовали о значительном повышении скорости роста на фоне терапии [37, 38]. Однако они не были контролируемые и включали незначительное число больных. В дальнейшем стабильный ростовой эффект и улучшение прогнозируемого конечного роста на фоне длительного применения р-ГР (2–5 лет) отмечались у большинства пациентов [36, 39, 40].

Согласно результатам международного исследования роста (KIGS) [41], опубликованного в 2007 г., в течение первого года терапии у 652 детей с СПВ (368 мальчиков, 284 девочек; медиана возраста начала лечения 5,5 года) скорость роста увеличилась с 5,1 ($-1,4$ SDS) до 10,4 см/год ($+4,0$ SDS), а показатели роста возросли с $-2,2$ до $-1,2$ SDS. Спустя 8,4 года терапии р-ГР у 33 пациентов из этой группы (21 мальчик и 12 девочек) конечный рост составил -1 SDS. В этой большой мультинациональной когорте было отмечено положительное влияние р-ГР и на весовые параметры: SDS ИМТ в течение первого года терапии снизился с $+1,7$ до $+1,3$ и к пубертатному возрасту составил $+1,3$ [41]. В этом же году исследователи из США [42] представили результаты длительного лечения р-ГР (7,9 года) 21 пациента с СПВ (13 мальчиков, 8 девочек), конечный рост которых составил $-0,3$ SDS. Ряд работ свидетельствует и о положительном влиянии р-ГР на параметры акромикрии, вплоть до нормализации размеров кистей и стоп [43–46].

В контролируемом рандомизированном 5-летнем исследовании у маленьких пациентов с СПВ (возраст от 3 до 7 лет) А. Lindgren и соавт. [39] доказали положительное влияние р-ГР на массо-ростовые параметры и композиционный состав тела. Рентгеновская денситометрия на фоне терапии р-ГР в ряде работ [44, 47–49] выявила уменьшение жировой массы и увеличение мышечного компонента тощей массы. Положительное влияние на композицию тела отмечалось и при применении р-ГР у детей с СПВ до 2 лет жизни [50–52].

Терапия р-ГР детей с СПВ до 1 года (6–12 мес) оказывает положительное влияние не только на антропометрические параметры и на композиционный состав тела, но и на моторное развитие, благодаря улучшению мышечной функции [53, 54]. У детей раннего возраста нормализация композиционного состава тела, улучшение функции мышечной системы на фоне терапии р-ГР приводит к положительной динамике моторного развития [50,

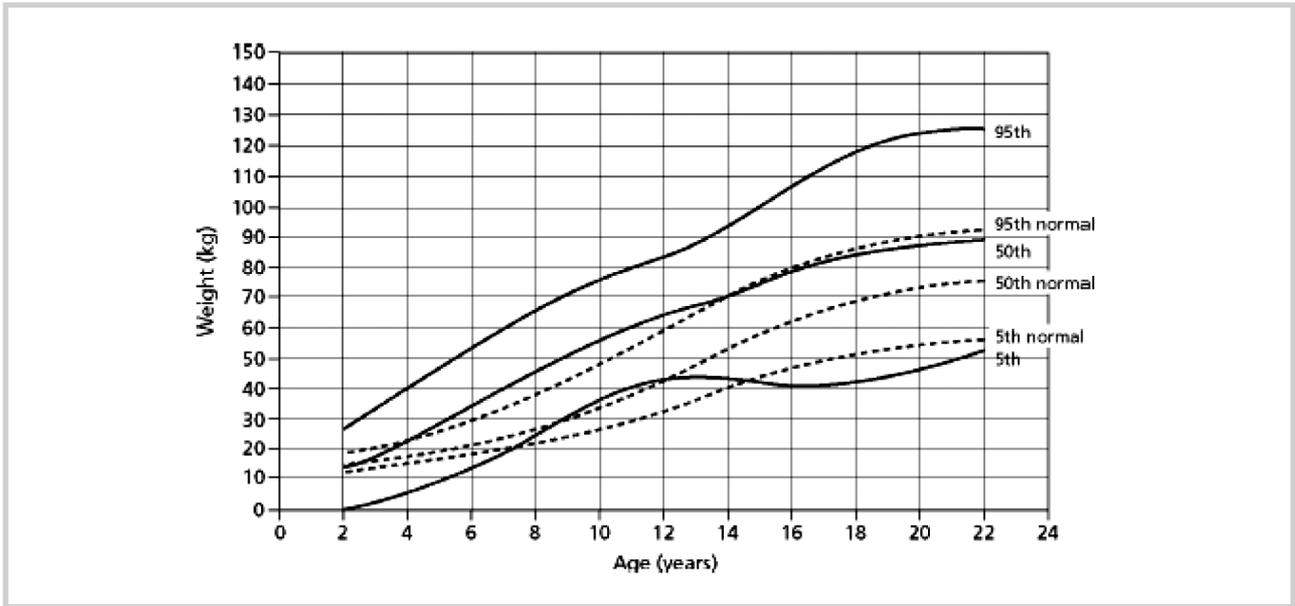


Рис. 3. Перцентильные кривые массы тела здоровых мальчиков (пунктирная линия) и мальчиков с СПВ (сплошная линия) (М. Butler и соавт., 1991).

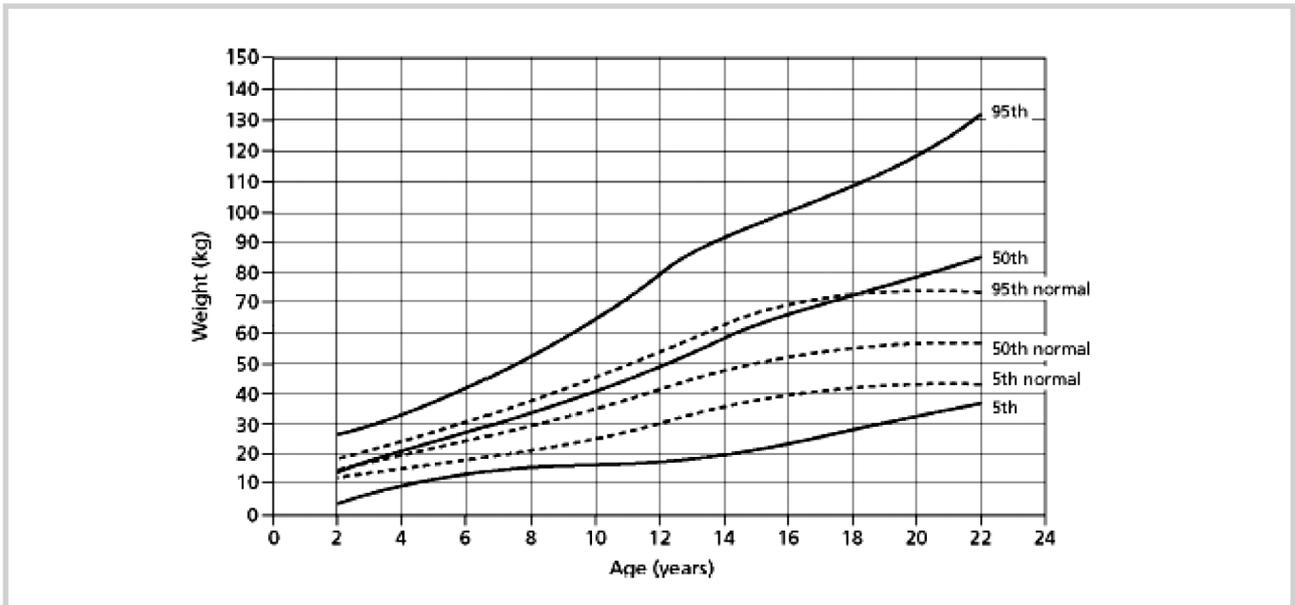


Рис. 4. Перцентильные кривые массы тела здоровых девочек (пунктирная линия) и девочек с СПВ (сплошная линия) (М. Butler и соавт., 1991).

51]. Параллельно с улучшением композиционного состава тела у 54 детей с СПВ отмечено и положительное влияние р-ГР на энергетический обмен [36]. Значительное повышение основного обмена (непрямая калориметрия) отмечалось и другими авторами [51, 55]. Имеются работы, указывающие на повышение физической силы и ловкости детей с СПВ на фоне терапии р-ГР [44, 50, 56]. Через 12 мес терапии р-ГР регистрировалось увеличение скоро-

сти бега, длины прыжков, количества приседаний. Положительные эффекты сохранялись и через 48 мес после отмены р-ГР [36]. При долговременном лечении р-ГР у детей с СПВ отмечалось также увеличение мышечной массы и ее функциональной активности [57].

У больных с СПВ снижена жизненная емкость легких [44]. Это может быть обусловлено мышечной гипотонией либо нарушением центральной регуля-

ции. К настоящему времени опубликовано несколько исследований, в которых на фоне терапии р-ГР наблюдалось значительное улучшение дыхательной функции за счет увеличения силы инспираторных и экспираторных мышц [44]. А. Carrel и соавт. [36, 44] отметили значительное улучшение дыхательной функции у 20 детей с СПВ через 1 год терапии р-ГР, достигнутый эффект сохранялся спустя 24 мес после прекращения лечения.

После 6—9-месячной терапии р-ГР у 9 детей с СПВ отмечалось значительное улучшение минутной вентиляции легких, окклюзионного давления в дыхательных путях, чувствительности к CO_2 [46]. В рандомизированном перекрестном исследовании выявлено увеличение максимальной объемной скорости выдоха, скорости форсированного выдоха, жизненной емкости легких и снижение количества и продолжительности эпизодов апноэ после 6-месячной терапии р-ГР [55].

Родители и опекуны детей с СПВ нередко указывают на улучшение поведения на фоне терапии р-ГР. U. Eiholzer и соавт. [56] сообщили о повышении концентрации внимания и активности на фоне терапии р-ГР. Однако результаты контролируемого исследования 27 детей с СПВ не подтвердили положительного влияния р-ГР на поведение.

В настоящее время при лечении пациентов с СПВ рекомендуют использовать те же дозы р-ГР, что и при лечении детей с СТГ-дефицитом ГР. Они составляют 1 мг/м^2 , или $0,035 \text{ мг/кг/сут}$, но не более $2,7 \text{ мг/сут}$ [58, 59]. При ожирении у пациентов с СПВ рекомендуется рассчитывать дозу р-ГР на площадь поверхности тела, чтобы снизить риск возникновения побочных эффектов терапии [60].

В контролируемом рандомизированном исследовании А. Carrel и соавт. [36] разделили пациентов на три группы, в зависимости от назначенной и получаемой в течение 2 лет дозы р-ГР: 0,3, 1 или $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ соответственно. Улучшение композиционного состава тела и энергетического обмена отмечалось на фоне терапии р-ГР в дозе 1 и $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ и отсутствовало у пациентов при использовании меньшей дозы. Считается, что для улучшения композиционного состава тела и энергетического обмена требуется доза не менее $1,0 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ [59].

До настоящего времени нет согласованного мнения о возрасте начала терапии р-ГР. Клинический опыт многих специалистов свидетельствует об эффективности терапии детей с СПВ, начиная с 2—3 мес жизни [1]. В ходе исследований не было выявлено осложнений терапии р-ГР, и многие эксперты рекомендуют начинать лечение р-ГР до развития ожирения, которое обычно появляется ко 2-му году жизни [61].

Показаниями для прекращения терапии р-ГР у пациентов с СПВ являются: неконтролируемое прогрессирующее ожирение; ухудшение функции дыха-

ния во сне, несмотря на нормальные значения ИФР-1, адено- и тонзиллэктомии; достижение конечного роста (с последующим решением вопроса о заместительной терапии р-ГР в метаболических дозах); отсутствие эффекта (прирост скорости роста менее чем на 50% или менее 2 см/год на первом году лечения) [58, 60, 62].

При назначении р-ГР необходимо помнить о возможных рисках терапии.

У 50—100% детей с СПВ часто встречается остановка дыхания во сне как центрального, так и обструктивного генеза [6, 7]. Выраженное ожирение или присоединение интеркуррентных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей могут усугубить обструктивное апноэ и даже привести к внезапной смерти [63]. С октября 2002 г. было опубликовано несколько сообщений о внезапной смерти детей с СПВ (как на фоне терапии р-ГР, так и без нее); большинство этих случаев было связано с возникновением апноэ сна, осложненным течением инфекционного поражения верхних дыхательных путей, гипертрофией аденоидов и/или небных миндалин, гиповентиляцией и аспирацией. Анализ 64 смертельных случаев детей с СПВ в возрасте от 0 до 19 лет (42 мальчика, 22 девочки), 28 из которых получали терапию р-ГР, показал, что причиной смертности в большинстве случаев (61%) явилось расстройство дыхания (дыхательная недостаточность, инфекционные поражения). У 75% пациентов, получавших терапию р-ГР, смерть наступала в первые 9 мес терапии (в среднем в первые 3 мес) [8]. Возможно, одной из причин расстройств дыхания в начале терапии р-ГР является разрастание лимфатической ткани носоглоточной области (за счет высокого уровня ИФР-1), приводящее к ухудшению обструктивного апноэ сна [1, 64].

Учитывая это, многие эксперты рекомендуют начинать терапию р-ГР при СПВ с меньших доз ($0,25$ — $0,3 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, или $0,009$ — $0,12 \text{ мг/кг/сут}$), с повышением доз в течение первых недель и месяцев до достижения стандартной заместительной дозы — около $1 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, или $0,035 \text{ мг/кг/сут}$. При этом необходимо избегать высокого уровня ИФР-1 [65]. Рекомендуется оценивать наличие и тяжесть обструктивного апноэ сна («золотой стандарт» — полисомнография), а также состояние ЛОР-органов как до, так и во время терапии р-ГР (особенно в первые 3—6 мес) [59].

У детей с СПВ в 30—80% случаев встречается сколиоз, который, скорее всего, обусловлен мышечной гипотонией и ожирением. Резкое ускорение темпов линейного роста, ожидаемое при терапии р-ГР, могло бы неблагоприятно сказаться на состоянии опорно-двигательной системы. Однако терапия р-ГР не оказывает влияния на развитие сколиоза [66], и сколиоз при СПВ не считают про-

тивопоказанием к применению р-ГР [61]. Тем не менее целесообразно контролировать состояние опорно-двигательной системы на фоне терапии р-ГР.

Известно, что терапия р-ГР способствует повышению базального уровня инсулина, развитию инсулинорезистентности и, таким образом, повышает и без того не низкий риск сахарного диабета у пациентов с СПВ [67, 68]. В связи с этим рекомендуется систематическое исследование параметров углеводного обмена (контроль гликемии, стандартный глюкозотолерантный тест) как перед началом терапии, так и на фоне лечения р-ГР у пациентов с СПВ [61].

Противопоказаниями для назначения терапии р-ГР у пациентов с СПВ являются: выраженное

ожирение (превышение идеальной массы тела на 200% и более или ИМТ более 95-го перцентиля) в сочетании с осложнениями (апноэ сна, неалкогольная жировая болезнь печени, нарушение углеводного обмена), а также выраженное расстройство дыхания, апноэ тяжелой степени.

Таким образом, применение р-ГР при СПВ (особенно в раннем возрасте) приводит к улучшению антропометрических параметров и композиционного состава тела, повышению физической силы и активности, что может предотвратить развитие ожирения (при условии соблюдения диеты) и улучшить респираторную функцию, минимизируя риск смерти больных и повышая качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *McCandless S.E.* Clinical report—health supervision for Children with Prader-Willi Syndrome, the Committee on Genetics. *Pediatrics* 2011; 127: 1: 195—204.
2. *Butler M.G., Thompson T.* Prader—Willi syndrome: clinical and genetic findings. *Endocrinologist* 2000; 10: 3S—16S.
3. *Whittington J.E., Holland A.J., Webb T., Butler J., Clarke D., Boer H.* Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 2001; 38: 792—798.
4. *Vogels A., Van Den Ende J., Keymolen K., Vogels A., Van Den Ende J., Keymolen K., Mortier G., Devriendt K., Legius E., Fryns J.P.* Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader—Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 3: 238—240; 38: 11: 792—798.
5. *Driscoll D.J., Schwartz S., Cassidy S.B.* Prader—Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14: 1: 10—26.
6. *Nixon G.M., Brouillette R.T.* Sleep and breathing in Prader—Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 209—217.
7. *Williams K., Scheimann A., Sutton V., Hayslett E., Glaze D.G.* Sleepiness and sleep disordered breathing in Prader-Willi syndrome: relationship to genotype, growth hormone therapy, and body composition. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 2: 111—118.
8. *Tauber M., Diene G., Molinas C., Hebert M.* A review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A* 2008; 46: 881—887.
9. *Butler M.G., Meaney F.J.* Standards for Selected Anthropometric Measurements in Prader—Willi Syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 4: 853—860.
10. *Burman P., Ritzen E.M., Lindgren A.C.* Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocrinol Rev* 2001; 22: 787—799.
11. *Wollmann H.A., Schultz U., Grauer M.L., Ranke M.B.* Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 634—642.
12. *Hauffa B.P., Schlippe G., Roos M., Gillissen-Kaesbach G., Gasser T.* Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader—Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1302—1311.
13. *Greenswag L.R.* Adults with Prader—Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 145—152.
14. *Costeff H., Holm V.A., Ruvalcaba R., Shaver J.* Growth hormone secretion in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 11: 1059—1062.
15. *Angulo M., Castro-Magana M., Uy J.* Pituitary evaluation and growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1991; 4: 167—173.
16. *Lee P.D.K., Hwu K., Brown B.T., Greenberg F., Klish W.J.* Endocrine investigations in children with Prader—Willi syndrome. *Dysmorphol Clin Genet* 1992; 6: 27—28.
17. *Kokkoris P., Pi-Sunyer F.X.* Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2003; 32: 4: 895—914.
18. *Angulo M., Castro-Magana M., Mazur B., Canas J.A., Vitollo P.M., 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 Endocrinol Metabol* 1996; 9: 393—400.
19. *Grosso S., Cioni M., Buoni S., Peruzzi L., Pucci L., Berardi R.* Growth hormone secretion in Prader—Willi syndrome. *J Endocrinol Inv* 1998; 21: 418—422.
20. *Grugni G., Guzzaloni G., Moro D., Bettio D., De Medici C., Morabito F.* Reduced growth hormone (GH) responsiveness to combined GH-releasing hormone and pyridostimine and administration in the Prader—Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998; 48: 769—775.
21. *Thacker M.J., Hainline B., St Dennis-Feetzle L., Johnson N.B., Pescovitz O.H.* Growth failure in Prader—Willi syndrome is secondary to growth hormone deficiency. *Hormon Res* 1998; 49: 216—220.
22. *Corrias A., Bellone J., Beccaria L., Bosio L., Trifiro G., Livieri C., Ragusa L., Salvatoni A., Andreo M., Ciampalini P., Tonini G., Crino A.* 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 Inv* 2000; 23: 84—89.
23. *Grugni G., Guzzaloni G., Morabito F.* Impairment of GH responsiveness to GH-releasing hexapeptide (GHRP-6) in Prader—Willi syndrome. *J Endocrinol Inv* 2001; 24: 340—348.
24. *Swaab D.F.* Prader—Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr* 1997; Suppl 423: 50—54.

25. Diene G., Mimoun E., Feigerlova E., Caula S., Molinas C., Grandjean H., Tauber M. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome—data from 142 children of the French database. *Hormon Res Paediat* 2010; 74: 2: 121—128.
26. Dong-Kyu Jin. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 7: 224—231.
27. Eiholzer U., Gisin R., Weinmann C., Kriemler S., Steinert H., Torresani T., Zachmann M., Prader A. 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: 5: 368—377.
28. Miller L., Angulo M., Price D., Taneja S. MR of the pituitary in patients with Prader-Willi syndrome: size determination and imaging findings. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 43—47.
29. Iughetti L., Bosio L., Corrias A., Gargantini L., Ragusa L., Livieri C., Predieri B., Bruzzi P., Caselli G., Grugni G. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 701—702.
30. Chen C., Visootsak J., Dills S., Graham J.M. Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 7: 580—591.
31. Butler M.G. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 1990; 35: 3: 319—332.
32. Meaney F.J., Butler M.G. Characterization of obesity in the Prader-Labhart-Willi syndrome: fatness patterning. *Med Anthropol Quart* 1989; 3: 294—305.
33. 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—1374.
34. Eiholzer U., Blum W.F., Molinari L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 222—225.
35. Lindgren A.C., Hagenas L., Muller J., Blichfeldt S., Rosenborg M., Brismar T., Ritzén E.M. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Pediatr* 1998; 87: 28—31.
36. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 4: 1581—1585.
37. Lee P.D.K., Wilson D.M., Hintz R.L., Rosenfeld R.G. Growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1987; 2: 31—34.
38. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B. 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—221.
39. Lindgren A.C., Ritzén E.M. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediat* 1999; 88: 433: Suppl: 109—111.
40. Eiholzer U., L'Allemand D. Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Hormon Res* 2000.
41. Tauber M. Effects of growth hormone treatment in children presenting with Prader-Willi syndrome: the KIGS experience. In: *Growth hormone therapy in Pediatrics—20 years of KIGS*. Eds. M.B. Ranke, D.A. Price, E.O. Reiter. Basel/Karger 2007; 377—387.
42. Angulo M., 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; 143: 1456—1461.
43. Eiholzer U., L'Allemand D. Growth hormone normalizes height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Hormon Res* 2000; 53: 185—192.
44. Myers S.E., Carrel A.L., Whitman B.Y., Allen D.B. 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: 1: 42—49.
45. Eiholzer U., Meinhardt U., Gallo C., Schlumpf M., Rousson V., L'Allemand D. Association between foot growth and musculoskeletal loading in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *J Pediatr* 2009; 154: 2: 225—229.
46. Lindgren A.C., Hellstrom L.G., Ritzén E.M., Milerad J. Growth hormone treatment increases CO₂ response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 11: 936—940.
47. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B. Prader-Willi syndrome: the effect of growth hormone on childhood body composition. *Endocrinologist* 2000; 10: 4: 3S—49S.
48. Lee P.D. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Growth Hormon IGF Res* 2000; Suppl B: 75—79.
49. Eiholzer U., L'Allemand D., Inge van der Sluis, Steinert H., Gasser T., Kenneth E. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Hormon Res* 2000; 53: 200—206.
50. Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome: Effects of Human Growth Hormone Treatment. Ed. M.O. Savage. *Endocrine Development*, Vol. 3. Zurich: Karger 2001.
51. Eiholzer U., L'Allemand D., Schlumpf M., Rousson V., Gasser T., Fusch C. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004; 144: 6: 753—758.
52. Whitman B., Carrel A., Bekx T., Weber C., Allen D., Myers S. Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2004; 17: 4: 591—600.
53. Carrel A.L., Moerchen V., Myers S.E., Bekx M.T., Whitman B.Y., Allen D.B. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004; 145: 744—749.
54. Festen D.A., de Lind van Wijngaarden R., van Eekelen M., Otten B.J., Wit J.M., Duivenvoorden H.J. et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2008; 69: 443—451.
55. Haqq A.M., Stadler D.D., Jackson R.H., Rosenfeld R.G., Purnell J.Q., LaFranchi S.H. 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 Metabol* 2003; 88: 5: 2206—2212.
56. Eiholzer U., Stutz K., Weinmann C., Torresani T., Molinari L., Prader A. Low insulin, IGF-I and IGF-BP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 890—893.
57. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Eickhoff J., Allen D.B. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 3: 1131—1136.
58. National Institute for Health & Clinical Excellence Guideline. Human growth hormone (somatotropin) for the treatment of growth failure in children. May 2010.

59. Goldstone A.P., Holland A.J., Hauffa B.P., Hokken-Koelega A.C., Tauber M. Speakers contributors at the second expert meeting of the comprehensive care of patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader—Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 4183—4197.
60. But W.M., Huen K.F., Lee C.Y., Lam Y.Y., Tse W.Y., Yu An C.M. Update on the Indications of Growth Hormone Treatment under Hospital Authority in Hong Kong HK. *J Paediat (New Series)* 2012; 17: 208—216.
61. Deal C.L., Tony M., Höybye C., Allen D.B., Tauber M., Christiansen J.S. The 2011 GH in PWS Clinical Care Guidelines Workshop Participants Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader—Willi Syndrome, *J Clin Endocrinol Metabol* 2013.
62. Guidelines for the Pharmaceutical Benefits Scheme Growth Hormone Program. Australian Government, Department of Health and Aging, September 2010.
63. Bakker B., Maneatis T., Lippe B. Sudden death in Prader-Willi syndrome: brief review of five additional cases. Eds. U. Eiholzer et al. Deaths in children with Prader—Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS (*Hormon Res* 2005; 63: 33—39). *Hormon Res* 2007; 67: 4: 203—204.
64. Cabrol S., Perin L., Colle M., Coutant R., Jesuran-Perelroizen M., Le Bouc Y., Czernichow P. Evolution of IGF-1 in children born small for gestational age and with growth retardation, treated by growth hormone adapted to IGF-1 levels after 1 year. *Hormon Res Paediat* 2011; 76: 6: 419—427.
65. Butler M.G., Lee P.D.K., Barbara Y. Whitman management of Prader—Willi Syndrome. 3-rd Ed. Spring Sci Bus Med Inc (New York) 2006.
66. de Lind van Wijngaarden R.F., de Klerk L.W., Festen D.A., Duivenvoorden H.J., Otten B.J., Hokken-Koelega A.C. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader—Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009; 94: 4: 1274—1280.
67. Lindgren A.C., Hagenas L., Ritzen E.M. In collaboration with the Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome: effects on glucose and insulin homeostasis. *Hormon Res* 1999; 51: 157—161.
68. Zipp W.B. Glucose homeostasis in Prader—Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. *Acta Paediat* 1999; 88: Suppl 433: 115—117.