

Pregledni članek / Review article

NEPOJASNJENA NIZKA RAST**IDIOPATHIC SHORT STATURE**

P. Kotnik

*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Čeprav pri otrocih z nepojasnjeno nizko rastjo ne opredelimo specifičnega vzroka, so pri njih vsaj domnevno prisotne še neopredeljene patofiziološke spremembe. Gre za spekter kliničnih in laboratorijskih znakov, od relativnega pomanjkanja ravnega hormona do neodzivnosti nanj. Od vzrokov v endokrini osi ravnega hormona-IGF-1 so bile opredeljene genetske variante v genu za receptor za ravnega hormona, genetske variante v znotrajcelični signalni poti receptorja za ravnega hormona, genetske variante v genu za ravnega faktor IGF-1 in njegov receptor ter genetske variante v genu, ki kodira beljakovino, ki skupaj z IGF-1 in njegovim vezavnim proteinom IGFBP-3 tvori višjo molekularno strukturo in tako podaljša njuno razpolovno dobo v krvi. Opredeljeni so bili tudi vzroki, ki niso neposredni sestavni del osi ravnega hormona-IGF-1, kot so mutacije v genu *SHOX*, mutacije v genih, ki sodelujejo v uravnavanju prepisovanja dednega materiala, mutacije v genih, ki kodirajo beljakovine v signalni poti MAPK, ter mutacije v genih, ki so povezani s tempiranjem rasti in razvoja celotnega telesa in specifično ravnega plošče. Ob genetskih vzrokih na telesno višino pomembno vplivajo tudi epigenetski vzroki, s pomočjo katerih bomo v prihodnosti lahko bolje opredelili variabilnost telesne višine tudi v normalno visoki populaciji. Kategorizacija vzrokov je zelo pomembna z vidika učinkovitosti in varnosti zdravljenja nepojasnjene nizke rasti. Dolgoročno varnost ter ekonomsko in psihosocialno učinkovitost zdravljenja otrok z nepojasnjeno nizko rastjo z ravnim hormonom pa bo potrebno še natančneje opredeliti

Ključne besede: nizka rast, otrok, mladostnik, ravnega hormona, IGF-1, IGFBP-3, ALS, *SHOX*.

ABSTRACT

Despite the fact that a specific cause is not determined in children with idiopathic short stature, there is, at least hypothetically, an as yet undetermined pathophysiological process present. The full spectrum of clinical and laboratory signs, from relative growth hormone deficiency to resistance, can be present in these children. Several possible causes have been determined in the growth hormone-IGF1 axis. Genetic mutations in the growth hormone receptor gene, in genes involved in the intracellular growth hormone receptor signalling pathway, the growth factor IGF-1 gene or the acid-labile subunit gene that forms a ternary structure together with IGF-1 and its binding protein IGFBP-3 and in this way prolongs the IGF-1 circulating half-life, have been determined. In addition, mechanisms not associated with the growth hormone-IGF-1 axis have been determined: mutations in the *SHOX* gene, genes involved in DNA transcription, genes encoding proteins of the MAPK signalling pathway, and genes involved in the timing of the growth and development of the whole body and specifically, the growth plate. In addition to genetic causes, epigenetic

causes have an important effect on height and will, in the future, help us better understand the variability in height in the general population. Categorising the causes of short stature is of importance from the point of view of the effectiveness and safety of growth hormone therapy. In the future, the long-term safety and economic and psychosocial efficacy of treatment of idiopathic short stature in children need to be more clearly defined.

Key words: short stature, child, adolescent, growth hormone, IGF-1, IGFBP-3, ALS, SHOX.

UVOD

Nizka rast je eden pogostejših vzrokov za napotitev otroka k pediatru endokrinologu. Nizko rast opredelimo kot telesno višino, ki je manjša od dveh standardnih odklonov (<2 SD) povprečne višine za spol, starost in populacijo. Nepojasnjena nizka rast (angl. *idiopathic short stature*, ISS) je opisni pojem za nizko rast, pri kateri nismo uspeli opredeliti specifičnega vzroka, ki je sicer lahko: (1) pomanjkanje ravnega hormona (RH); (2) neodzivnost na RH; (3) otrok je bil rojen majhen za gestacijsko rast z nezadostno nadomestno rastjo (angl. *small for gestational age*, SGA); (4) opredeljen dismorfni sindrom ali skeletna displazija in (5) sistemska bolezen. Nekateri izraz ISS uporabljajo predvsem pri otrocih z izrazito nizko telesno višino (< 3 ali 4 SD pod povprečjem) (1).

Čeprav pri otrocih z ISS specifični vzroki nizke rasti niso opredeljeni, pa so pri njih najverjetneje prisotne še neopredeljene patofiziološke spremembe. Za otroke z ISS so značilne določene endokrinološke posebnosti, po katerih lahko sklepamo o možnih vzrokih. Opredeljene so bile naslednje nepravilnosti v osi RH-IGF-1 (angl. *insulin like growth factor*).

(1) Čeprav je pri otrocih z ISS po definiciji izločanje RH normalno glede na sprejete mejne vrednosti ob provokacijskih testih, pa imajo otroci z ISS blago zmanjšano spontano izločanje RH (2).

(2) Nekateri imajo znižano koncentracijo GHBP (angl. *growth hormone binding protein*), kar kaže na zmanjšano funkcijo receptorja za RH (3). Pri nekaterih otrocih z ISS so vrednosti IGF-1 nizko normalne, a pomembno višje kot pri otrocih s pomanjkanjem RH (2).

(3) Dodatno so pri nekaterih otrocih z ISS, ki so bili zdravljeni z rh-RH, ob zdravljenju opredelili suboptimalno povečanje ravni IGF-1 in IGFBP-3 v skladu z delno neodzivnostjo na RH (4).

Pri otrocih z ISS je torej lahko prisoten spekter motenj ter kliničnih in laboratorijskih znakov, od relativnega pomanjkanja RH do neodzivnosti na RH.

MOTNJE V OSI RASTNI HORMON-IGF-1

Os RH-IGF-1 je najpomembnejša hormonska os, ki vpliva na rast in končno telesno višino. Zato moramo pri otroku z motnjo rasti, vključno z ISS, nujno oceniti njeno funkcijo. Večina patofizioloških sprememb v osi RH-IGF-1, povezanih z ISS, je opredeljenih na ravni relativne neodzivnosti na RH. Tudi sicer so pri pomembnem deležu otrok z ISS prisotni predvsem klinični in laboratorijski znaki neodzivnosti ob primernem izločanju RH.

Pri približno 5 % otrok z ISS so opredelili heterozigotno mutacijo v genu za receptor za RH – *GHR* (angl. *growth hormone receptor gene*). Homozigotne oblike, ki sicer vodijo v Laronov sindrom z izrazito klinično sliko in izrazito nizko rastjo, pri ISS niso bile opredeljene (5). Dodatno so v genu *GHR* opredelili tudi pogoste polimorfizme (angl. *single nucleotide polymorphisms*, SNP), povezane z ISS in s SGA (6). Z večjo uspešnostjo zdravljenja z rh-RH je povezana pogosta varianta gena *GHR* z manjkačim tretjim eksonom (7).

ISS je lahko tudi posledica motenega znotrajceličnega signaliziranja, distalno od GHR. STATb (angl. *signal transducer and activator of transcription*) sodeluje kot esencialni element v signalni poti receptorja za RH. Homozigotna mutacija v tem genu vodi v odsotno aktivacijo s strani RH s posledično motnjo specifičnega prepisa genov, povezanih z rastjo. Pri teh otrocih so prisotne izrazito nizka rast, imunska pomanjkljivost in motena pljučna funkcija. Vendar pa je klinična slika, kar se

tiče rasti, manj izrazita kot pri Laronovem sindromu, ki ga povzroča mutacija gena *GHR* (8). Manj izrazita klinična slika je prisotna pri otrocih z ISS, ki imajo heterozigotno mutacijo gena *STAT5b* (9). Ob *STAT5b* so preučevali tudi druge gene v signalni poti receptorja za RH, kot so *JAK2*, *SOCS2* in *PIK3CB*, predvsem v povezavi z učinkovitostjo zdravljenja z rh-RH (10).

Dodatno so opredeljene mutacije v genu *IGF-1*. V izjemno redkih primerih je prisotna homozigotna mutacija *IGF-1*, ki vodi v izrazito intrauterino in postnatalno motnjo rasti s senzorinevralno naglušnostjo in z motnjo v psihomotornem razvoju (11). V heterozigotni obliki so povezane z ISS (12).

Podobno redke kot mutacije v genu *IGF-1* so mutacije v genu za receptor *IGF-1* – *IGF-1R* (angl. *insulin-like growth factor receptor*). Do zdaj so opisali 11 bolnikov s heterozigotno obliko mutacije in dva bolnika s homozigotno obliko mutacije. Kot pri insuficienci *IGF-1* so značilni izraziti intrauterini in postnatalni zastoj rasti ter mikrocefalija. Ob tem je raven *IGF-1* visoka (13).

Kislinsko labilna podenota (angl. *acid-labile subunit*, ALS) skupaj z rastnim faktorjem *IGF-1* in vezavnim proteinom *IGFBP-3* tvori višjo molekularno strukturo. S tvorbo te strukture se pomembno podaljša razpolovni čas *IGF-1* in *IGFBP-3*. Mutacije v tem genu vodijo v zmanjšano koncentracijo *IGF-1* in *IGFBP3* ob povišani vrednosti RH ter upočasnjeno rast. Motnja rasti, ki je prisotna ob pomanjkanju ALS, je sicer manj izrazita kot ob drugih motnjah v osi RH-*IGF-1* in je najverjetneje posledica ohranjenosti tvorbe *IGF-1* v rastni plošči in povečanega izražanja receptorja za RH. Pomanjkanje ALS verjetno ne vpliva na intrauterino rast, zato se otroci s pomanjkanjem ALS rodijo z normalno dolžino in težo. Zdravljenje z rh-RH pri pomanjkanju ALS je manj učinkovito (14).

MOTNJE, KI NISO NEPOSREDNI SESTAVNI DEL OSI RH-IGF-1

Ob opredelitvi genov, ki neposredno sodelujejo v osi RH-*IGF-1*, vedno več vemo tudi o mehanizmi, ki niso neposredni sestavni del osi, lahko pa nanjo vplivajo posredno. Opredeljenih je bilo več genov,

ki relativno pomembno vplivajo na telesno višino, njihova funkcija pa je pri otrocih z ISS motena. Pri ISS so zelo pogosto opredeljene mutacije v genu *SHOX* (angl. *short stature homeobox-containing gene*). Povezane so z zelo variabilnim fenotipom, ki s starostjo postane še bolj očiten in katerega pomemben sestavni del je nizka rast. Izražanje gena *SHOX* je najbolj izrazito v predelu rastnih con v hondrocitih, zato je razumljivo, da so ob motnji delovanja prisotni tudi mezomelični disproporciji udov. Klinični znaki so značilno bolj izraženi pri dekletih, najbolj pri dekletih s Turnerjevim sindromom. Haploinsuficienca gena *SHOX* se izrazi v ekstremnem tipu osteodisplazije, t. i. Langerjevem sindromu, medtem, ko je prisotnost dodatnih kopij povezana z visoko rastjo (15).

V raziskavah, v katerih so opredelili nukleotidno zaporedje v velikih kandidatnih regijah, za katere vemo, da so povezane z rastjo, so opredelili gene, ki sodelujejo v uravnavanju prepisovanja dednega materiala (*ZBTB38*) in kodirajo beljakovine v signalni poti MAPK, ki so okvarjene pri bolnikih s sindromom Noonan (*KRAS*, *SOS2* in *MAPK1*), in gen FANCA, ki je okvarjen pri Fanconijevi anemiji z nizko rastjo kot eno bistvenih kliničnih značilnosti (16). Opredelili so tudi gene, ki so povezani s tempiranjem rasti in z razvojem celotnega telesa, specifično rastne plošče. Gen *ACAN* kodira proteoglikan v zunajceličnem matriksu rastne plošče (12). Pri 6 % oseb z ISS so opredelili heterozigotne mutacije v genu *NPR2*. Gen *NPR2* kodira receptor za natriuretični peptid tipa C, ki v rastni plošči spodbuja rast. Homozigotne mutacije gena *NPR2* povzročijo akromezomelično kostno displazijo (17).

Z asociacijskimi raziskavami na celotnem genomu (angl. *genome wide association studies*, GWAS) so na velikih populacijah opredelili pogoste SNP v več sto genih, ki imajo vsak zase sicer manjši vpliv na telesno višino, v ustrezni kombinaciji pa je njihov vpliv lahko pomemben. S tem pristopom lahko opredelimo 10–20 % variabilnosti telesne višine pri posamezniku. Nekateri od teh SNP se nahajajo v področjih, povezanih z rastjo oz. s kostno-mišičnim sistemom, ali zelo blizu njih, lahko pa se nahajajo tudi v signalnih poteh, ki jih do zdaj še niso povezovali z rastjo, verjetno pa sodelujejo v postreceptor-skih poteh receptorja za RH (18).

Variabilnosti v genetskem zapisu so opredelili tudi z metodo CNV (angl. *copy number variations*). Pri otrocih z ISS so opredelili delecije ali duplikacije v kar 10 % (19). S sekvencioniranjem celotnega genoma so opredelili mutacije tudi v povsem novih genih *POCIA*, *NIN*, *CUL7*, *PIK3R1*, *KDM6A* in *XYLT1*, ki imajo najverjetneje vlogo predvsem v postreptorskem procesiranju signala (20). Število genov in signalnih poti, ki pomembno vplivajo na rast in telesno višino, se bo v prihodnosti zaradi večje dostopnosti diagnostičnih metod s sekvencioniranjem celotnega genoma najverjetneje še povečalo.

EPIGENETSKI MEHANIZMI IN RAST

Ob genetskih mehanizmi imajo pomembno vlogo pri uravnavanju rasti tudi **epigenetski mehanizmi**. Zanje je značilno, da so stabilni, dedni in da ne spremenijo zaporedja nukleotidov v molekuli DNA. Vplivajo pa na izražanje proteinov in se kažejo v določenem kliničnem fenotipu. Trenutno najbolj preučevana sta kovalentna modifikacija histonskih repov in spremembe metilacijskih vzorcev v predelu otočkov CpG (20).

Z epigenetskimi spremembami lahko razložimo, kako okolje vpliva na klinični fenotip brez spremembe v nukleotidnem zaporedju DNA. V primeru rasti je tako nižja rast povezana z intrauterinimi, s hranili revnimi razmerami (npr. motnja v fetomaternalnem prehodu ali nezadosten energijski vnos pri nosečnici). Posledica je lahko intrauterina motnja rasti ploda. Novorojenček se rodi kot majhen za gestacijsko starost in kasneje nima zadostne nadomestne rasti, ki se odrazi v nižji rasti, kot bi jo pričakovali glede na genetski potencial. Ti otroci so bolj nagnjeni k razvoju metabolnega sindroma in motnjam v presnovi glukoze. S tem fenotipom so povezali zmanjšano izražanje gena *Pdx1* v celicah trebušne slinavke, ki je posledica epigenetskih sprememb DNA (21). Epigenetski mehanizmi imajo pomembno vlogo tudi pri klinični sliki dveh znanih sindromskih bolezni. Sprememba metilacijskih vzorcev molekule DNA v regiji, kjer je zapis za gen *IGF2*, je povezana bodisi s čezmernim izražanjem IGF-2 v primeru Beckwith-Wiedemannovega sindroma ali z zmanjšanim izražanjem IGF-2, ki je povezano z intrauterino zahanostjo in nizko rastjo

v sklopu Silver-Rusellovega sindroma. Pri obeh boleznih je ob tem prisotno normalno zaporedje nukleotidov v molekuli DNA (22).

V prihodnosti bodo najverjetneje opredeljene tarčne regije v endokrini osi RH-IGF-1 ali zunaj nje, kjer epigenetski mehanizmi vplivajo na prepisovanje dednega materiala in tako tudi na rast oz. vzorec rasti.

DRUŽINSKO POGOJENA NIZKA RAST IN KONSTITUCIONALNO POGOJENA NIZKA RAST

Če sprejmemo hipotetični model, da je ISS pogojena z določenim patofiziološkim mehanizmom, lahko predvidimo, da je ta mehanizem posledica vpliva genov iz posamezne od naštetih kategorij vzrokov ali iz več kategorij hkrati. Genetska predispozicija za ISS je pomembna. V nekaterih družinah se predispozicija za višino medgeneracijsko prenaša na dominanten način, medtem ko se pri drugih prenaša s strani vsakega od staršev recesivno. **Družinsko predisponirane nizke rasti** tako ne razlikujemo od ISS (1).

Podobno ne razlikujemo med ISS in **konstitucionalno pogojeno nizko rastjo**. Vemo, da je tempiranje rasti in dozorevanje rastne plošče vsaj delno družinsko pogojeno. Poznamo specifične odgovorne mehanizme, ki se prenašajo medgeneracijsko (tj. geni, povezani z rastjo in zorenjem rastne plošče ter s tempiranjem pubertete) (1).

Tako družinsko pogojena nizka rast kot konstitucionalno pogojena nizka rast sta sprejeti kot podkategoriji ISS (1).

STRATEGIJE ZDRAVLJENJA NEPOJASNJENE NIZKE RASTI

Kategorizacija vzrokov nizke rasti je pomembna z vidika učinkovitosti in varnosti zdravljenja. Če je ob ISS v ospredju relativno pomanjkanje RH, je teoretično smiselno zdravljenje z rekombinantnim humanim rastnim hormonom (rh-RH). Zdravljenje otrok z ISS z rh-RH v Evropi trenutno ni uradno

indicirano, v ZDA pa je dovoljeno od leta 2003. Indikacija za zdravljenje v ZDA je telesna višina, nižja od -2,25 SD, in predvidena izrazito nizka končna višina. Učinkovitost zdravljenja z rh-RH je največja v prvem letu in pri predpubertetnih otrocih. Uspešnost zdravljenja v prvem letu napoveduje tudi dolgoročno uspešnost zdravljenja. Zdravljenje z rh-RH je pri otrocih z ISS sicer manj učinkovito kot pri otrocih z idiopatskim pomanjkanjem RH (23). Da so otroci z ISS zelo heterogena skupina, se odraža tudi pri zdravljenju z RH. Podskupina, pri kateri je zdravljenje bolj učinkovito, ima na primer s provokacijskim testom opredeljeno nižjo maksimalno vrednost RH (<3 ng/ml) (24).

Nasprotno pa je pri nekaterih oblikah ISS v ospredju neodzivnost na RH ali pomanjkanje IGF-1. V teh primerih monoterapija z rh-RH ni učinkovita, zato so potrebni drugačni pristopi k zdravljenju, npr. uporaba rh-IGF-1 (25). Če je motnja, ki povzroča motnjo rasti, posledica neodzivnosti na IGF-1, seveda tudi tovrstno zdravljenje ni učinkovito. Uporaba rh-IGF-1 lahko neugodno vpliva na spontano izločanje RH in izid zdravljenja. Teoretično bi bilo torej smiselno kombinacijsko zdravljenje z rh-RH in rh-IGF-1 (24).

Ob opredeljevanju učinkovitosti zdravljenja otrok z ISS z rh-RH ali rh-IGF1 preučujejo tudi kratkoročno in dolgoročno varnost zdravljenja ter ekonomsko in psihosocialno učinkovitost.

ZAKLJUČEK

ISS je opisni pojem za primere, ko specifičnega vzroka nizke rasti nismo uspeli opredeliti. Kljub temu je ISS vsaj domnevno posledica neopredeljene patofiziološke spremembe. Pri ISS je lahko prisoten spekter motenj, od relativnega pomanjkanja RH do pogostejše neodzivnosti na RH. ISS z izrazito nizko rastjo, pridruženimi dismorfizmi in drugimi funkcionalnimi motnjami je pogosto sindromska in posledica homozigotne mutacije v tarčnem genu. Pri heterozigotnih mutacijah ali polimorfizmih v istih ali drugih genih pa je lahko klinična slika, vključno z nizko rastjo, manj izrazita. Nekateri od pogostih polimorfizmov v teh genih so lahko vzrok za variabilnost telesne višine tudi znotraj normalno visoke

populacije. Ob genetskih vzrokih ISS moramo omeniti tudi epigenetske. Z njihovo natančnejšo opredelitvijo bomo v prihodnosti lahko poleg vzrokov ISS bolje razložili tudi variabilnost telesne višine v normalno visoki populaciji. Kategorizacija vzrokov nizke rasti je pomembna predvsem z vidika učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rh-RH in rh-IGF-1 ali z njuno kombinacijo. V prihodnosti bo potrebno natančno opredeliti dolgoročno varnost ter ekonomsko in psihosocialno učinkovitost navedenih načinov zdravljenja pri ISS.

LITERATURA

1. Cohen P, Rogol AD, Deal CL et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4210–17.
2. Blair JC, Camacho–Hubner C, Miraki MF et al. Standard and low–dose IGF–I generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(2):163–8.
3. Carlsson LM. Partial growth hormone insensitivity in childhood. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 10(3): 389–400.
4. Selva KA, Buckway CK, Sexton G et al. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res* 2003; 60(5): 237–46.
5. Savage MO, Camacho–Hubner C, David A et al. Idiopathic short stature: will genetics influence the choice between GH and IGF–I therapy? *Eur J Endocrinol* 2007; 157 Suppl 1: S33–S37.
6. de Graaff LC, Clark AJ, Tauber M et al. Association analysis of ten candidate genes in a large multinational cohort of small for gestational age children and children with idiopathic short stature (NESTEGG study). *Horm Res Paediatr* 2013; 80(6): 466–76.
7. Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM et al. Impact of the exon 3–deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human

- GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10): 3721–30.
8. Varco-Merth B, Feigerlova E, Shinde U, Rosenfeld RG, Hwa V, Rotwein P. Severe growth deficiency is associated with STAT5b mutations that disrupt protein folding and activity. *Mol Endocrinol* 2013; 27(1): 150–61.
 9. Wit JM, van Duyvenvoorde HA, Scheltinga SA et al. Genetic analysis of short children with apparent growth hormone insensitivity. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(5): 320–33.
 10. Glad CA, Barbosa EJ, Filipsson NH et al. SNPs within the GH-signaling pathway are associated with the early IGF1 response to GH replacement therapy in GHD adults. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(1): 101–7.
 11. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2855–64.
 12. Nilsson O, Guo MH, Dunbar N et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; jc20141332.
 13. Walenkamp MJ, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: from genetics to clinical management. *Endocr Dev* 2013; 24:128–37.
 14. Domene HM, Hwa V, Argente J et al. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res* 2009; 72(3): 129–41.
 15. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; 75(2): 81–9.
 16. Clayton P, Bonnemaire M, Dutailly P et al. Characterizing short stature by insulin-like growth factor axis status and genetic associations: results from the prospective, cross-sectional, epidemiogenetic EPIGROW study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): E1122–E1130.
 17. Vasques GA, Amano N, Docko AJ et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10): E1636–E1644.
 18. Lango AH, Estrada K, Lettre G et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature* 2010; 467(7317): 832–8.
 19. Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB et al. Rare copy number variants are a common cause of short stature. *PLoS Genet* 2013; 9(3): e1003365.
 20. Waldman LA, Chia DJ. Towards identification of molecular mechanisms of short stature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013(1):19.
 21. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest* 2008; 118(6): 2316–24.
 22. Demars J, Le BY, El-Osta A, Gicquel C. Epigenetic and genetic mechanisms of abnormal 11p15 genomic imprinting in Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann syndromes. *Curr Med Chem* 2011; 18(12): 1740–50.
 23. Counts DR, Silverman LA, Geffner ME et al. A four-year, open-label, multi-center, randomized, two-arm study of Genotropin(R) in patients with idiopathic short stature: comparison of an individualized, target-driven treatment regimen to standard dosing of Genotropin(R) –analysis of two-year data. *Horm Res Paediatr* 2013; 80(4): 242–51.
 24. Bang P. Principles of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011; 76 Suppl 3: 24–6.
 25. Bowlby DA, Rapaport R. Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2 Suppl 1: 68–77.

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1525 Ljubljana

e-pošta: primoz.kotnik@mf.uni-lj.si