

Renato Cortez Pipa Rodrigues Correio

renato7pipa@hotmail.com

Matheus Alves Alvares

matheus__1912@hotmail.com

Marianne Kleiman Froiman

mariannefroiman@hotmail.com

Nathalia Cimatti Cortez

nathaliacimatti@hotmail.com

Celso Garreta Prats Dias

celso.90@hotmail.com

Louise Cominato

louisecominato@hotmail.com

O USO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM POPULAÇÃO PEDIÁTRICA COM SÍNDROME DE PRADER-WILLI

RESUMO

Introdução: A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético causado, na maioria das vezes, por deleção no cromossomo 15 paterno, sendo os indivíduos afetados, dentro de outros distúrbios, por alteração na composição corporal desde a infância. O hormônio do crescimento parece contribuir para a melhora dessa desordem. **Objetivos:** O presente estudo objetiva avaliar o benefício do uso do hormônio de crescimento na composição corporal em crianças com SPW. **Métodos:** A literatura foi revista através de descritores nas bases de dados Pubmed e Lilacs. A partir dos filtros de pesquisa e dos critérios de exclusão, foram selecionados quatro estudos relevantes para o objetivo desta revisão para o período de 2004 até 2014. **Resultados:** De uma maneira geral, todos os trabalhos avaliados evidenciaram melhora na MM e na gordura corporal, portanto na composição corporal. Entretanto, Festen et al. (2007) demonstraram que a gordura corporal apresenta leve aumento no segundo ano de estudo, e Festen et al. (2008) utilizaram MM/E, afim de evitar resultados superestimados de ganho de MM. **Conclusões:** O GH mostrou-se benéfico em curto prazo, mas faltam estudos para saber se seu efeito se mantém se usado por períodos maiores. Futuras pesquisas devem adotar maior tempo de acompanhamento e usar doses escalonadas de GH. Além disso, devem também utilizar medidas de Massa Magra em relação à estatura, a fim de evitar distorções.

Palavras-chave: Síndrome de Prader Willi-Syndrome, Hormônio do Crescimento

ABSTRACT

Background: Prader-Willi Syndrome (PWS) is a genetic disorder caused, mostly, by deletion of the paternal chromosome 15, and these individuals are affected, within other disorders, by changes in body composition since childhood. Growth hormone appears to contribute to the improvement of this disorder. **Objectives:** This study aims to evaluate the benefit of the use of growth hormone on body composition in children with PWS. **Methods:** The literature was reviewed through descriptors in the Pubmed and Lilacs database. From the search filters and exclusion criteria, we selected 4 studies relevant to the purpose of this review for the period of 2004 to 2014. **Results:** In general, all the studies evaluated showed improvement in Lean Mass and in Body Fat, in other words, body composition. However, Festen et al. (2007) demonstrated that body fat has mild increase in the second year of study, and Festen et al. (2008) used Lean Mass for Height in order to avoid overestimated results gain of Lean Mass. **Conclusions:** GH proved beneficial in the short term, but there are not enough studies to determine whether its effect remains if used for longer periods. Future research should adopt longer follow-up and use escalating doses of GH. Those studies should also use measures of Lean Mass for height, in order to avoid distortions.

Keywords: Prader Willi-Syndrome – Growth hormone

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150

Boqueirão, Santos - São Paulo

11050-071

<http://revista.lusiada.br/portal/index.php/ruep>

revista.unilus@lusiada.br

Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético ocasionado pela deleção da porção proximal do braço longo do cromossomo 15 paterno (15q11-q13) e, mais raramente por translocações e anormalidades do imprinting cromossômico, como a dissomia uniparental materna,(2)

Tal desordem genética tem sua importância baseada principalmente em sua incidência, que varia entre 1:10.000 e 1:25.000, afeta igualmente homens e mulheres e não há predileção por raça ou região geográfica(3).

Caracterizada por anormalidades tanto mentais quanto físicas, tem como principais alterações a hipotonia muscular, hipogonadismo, baixa estatura, distúrbios do sono, atraso do desenvolvimento, retardo mental e hiperfagia com consequente ganho ponderal, o que a torna a causa genética mais comum de obesidade mórbida na espécie humana.

Os pacientes com SPW possuem composição corporal modificada, apresentando níveis reduzidos de massa magra (MM) e aumentados de gordura corporal, mesmo com índice de massa corpórea (IMC) normal(4,5). O gasto energético é reduzido, em parte, devido à redução da MM(5). Essa alteração na composição corporal tem sido relacionada à diminuição da atividade do eixo hipotálamo-hipófise e ao crescimento(6,7,8). As complicações derivadas da obesidade são as principais causas de morbimortalidade nesses indivíduos, que apresentam percentuais de gordura corporal aumentados já na infância(9). A ingestão excessiva de alimentos ocorre por alteração do sentido de saciedade decorrente de falha hipotalâmica.

É interessante observar que certas características metabólicas da SPW lembram as deficiências de hormônio de crescimento (GH), como redução de MM, redução da concentração de IGF-1 e crescimento estatural reduzido(10). Na SPW, apesar do tecido adiposo ser abundante, não há um estímulo adequado de produção de IGF-1, indicando uma situação de deficiência parcial de GH(11).

Ao avaliar os níveis de GH nessas crianças, verificou-se que grande parte delas apresenta deficiência em sua produção, possivelmente por uma alteração hipotalâmica e pelo hipogonadismo hipogonadotrófico(12).

O acúmulo de triglicérides no tecido adiposo humano depende principalmente da lipase lipoprotéica (LPL), que promove a liberação de ácidos graxos livres (AGL), dos triglicérides transportados por lipoproteínas circulantes de muito baixo peso molecular (VLDL) e quilomícrons. A captação aumentada de AGL no tecido adiposo estimula o acúmulo de lipídios nos adipócitos. Em adipócitos sob tratamento com GH, há uma redução da atividade da LPL nas células do endotélio capilar adjacente ao tecido adiposo, diminuindo desta forma a oferta de AGL aos adipócitos. Ao mesmo tempo, no interior destes, é ativada a lipase sensível aos hormônios, que favorece a hidrólise de triglicérides e libera ácidos graxos para a circulação(13).

Entre as ações metabólicas do GH, a alteração da composição corpórea, com aumento de MM e redução de gordura corporal é a razão mais importante para seu uso tão generalizado na SPW. Seus efeitos no perfil lipídico implicam na redução de colesterol total, lipoproteínas de baixo peso molecular (LDL) e triglicérides, fatores de grande importância na redução do risco cardiometabólico.

O presente estudo vem ao encontro da necessidade de avaliar e mensurar o benefício do uso do GH na composição corporal em crianças com SPW, através da revisão dos trabalhos mais recentes relacionados ao tema.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada busca dos estudos publicados na literatura na base de dados PubMed e LILACS. Na primeira os temas foram combinados com os operadores booleanos "AND". Cada qual foi criado individualmente a partir dos MeSH Terms. O primeiro tema foi "prader-willi syndrome" e o segundo "growth hormone". A pesquisa foi submetida aos seguintes filtros "randomized control trials", "humans", "from 2004/04/25 to 2014/04/25" e child OR infant OR preschool child OR adolescent e selecionou 15 trabalhos. Foram considerados elegíveis os artigos que relacionaram SPW, tratamento com hormônio de crescimento e composição corporal. Excluíram-se 8 trabalhos que não estabeleceram relação entre o tema proposto e 1 trabalho que incluiu adultos de até 38 anos nos resultados.

Na base LILACS os temas foram pesquisados utilizando os descritores "síndrome de prader-willi", "hormônio de crescimento" e "composição corporal", combinados com o operador booleano "AND". Foram submetidos aos filtros "clinical trials" e "Child Preschool" OR "Child" OR "Infant". Nessa segunda pesquisa foram selecionados 16 trabalhos. Excluíram-se 9 trabalhos utilizando os mesmos critérios já citados.

Após a seleção dos trabalhos foi realizado o Jadad Score, com intuito de selecionar apenas trabalhos com score ≥ 3 . Os trabalhos de Carrel et. al. (1/5), Eizolher et al.(1/5) e Lindgren et al. (2/5) foram excluídos de acordo

com o proposto acima. Somando-se as pesquisas realizadas nas bases PubMed e LILACS e após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão essa revisão possui 4 trabalhos, expostos na Tabela 1.

Tabela 1: Relação dos trabalhos analisados e suas características

Referência	Tipo de estudo	Jadad	Intervenção (n)	Controle (n)	Duração
Whitman <i>et al.</i> , 2004	Ensaio Randomizado	3/5	GH 1mg/m ² /dia(18)	Sem tratamento (12)	24 meses (apenas 6 avaliados)
Myers <i>et al.</i> , 2006	Ensaio Randomizado	3/5	GH 1mg/m ² /dia(15)	Sem tratamento (10)*	24 meses (apenas 12 avaliados)
Festen <i>et al.</i> , 2007	Ensaio Randomizado	3/5	GH 1mg/m ² /dia(10)	Sem tratamento (10)*	24 meses
Festen <i>et al.</i> , 2008	Ensaio Randomizado	3/5	GH 1mg/m ² /dia(37)**	Sem tratamento (36)**	24 meses

* Os pacientes do grupo controle passaram a receber GH no ano seguinte.

** Os 73 pacientes foram divididos em lactentes e crianças. Dos lactentes, 16 receberam GH e 15 não receberam tratamento no primeiro ano, passando a receber a mesma dose de GH no ano seguinte. Das crianças, 21 receberam GH e 21 não receberam tratamento.

RESULTADOS

Todos os artigos em questão estudaram amostras com confirmação diagnóstica de SPW por meio de citogenética de alta resolução, hibridização fluorescente in situ e/ou estudo de metilação.

Withman et al. (2004) avaliaram 30 pacientes por 6 meses (média de idade de 15,5 meses), que foram randomizados em Grupo Caso (Gca) com n=18, que inicialmente recebeu 1mg/m²/dia de GH e Grupo Controle (Gco) com n=12, que não recebeu intervenção. A gordura corporal decresceu de 26,7% ($\pm 9,5$) para 21,6% ($\pm 10,2$) ($p < 0,05$) no Gca e de 26,6% ($\pm 10,5$) aumentou para 31,0% ($\pm 7,6$) no Gco. A MM não apresentou diferença significativa.

Tabela 2: Dados avaliados durante 6 meses.

	Gca		Gco	
	Base	6 meses	Base	6 meses
Gordura Corporal %	26,7 (+-9,5)	21,6 (+-10,2)	26,6 (+-10,5)	31,0 (+-7,6)
Massa Magra kg	6,2 (+-2,3)	8,8 (+-2,6)	6,6 (+-1,8)	7,6 (+-1,9)

O artigo de Myers et al. (2006), selecionou 25 pacientes de 4 a 37 meses, separando-os em tratamento com GH 1mg/m²/dia (Gca) e observação (Gco). A análise do desfecho após 1 ano de estudo, permite constatar melhora da gordura corporal e MM em quilogramas, $p < 0,005$, como observado na tabela 3.

Tabela 3: Composição corporal antes e após um ano de estudo.

	Grupo caso		Grupo controle	
	Base	Após 1 anos	Base	Após 1 ano
Gordura Corporal %	28 \pm 7%	23 \pm 9%	29 \pm 12%	33 \pm 8%
Massa Magra kg	5,8 \pm 1,9	9,8 \pm 2,0	6,9 \pm 2,0	8,5 \pm 1,9

Festen et al. (2007) avaliaram 20 pacientes de idade entre 4 e 9 anos. O Gca, composto de 10 pacientes, recebeu 1mg/m²/dia de GH durante 2 anos. Já o Gco, composto por 10 indivíduos, não recebeu intervenção no início do estudo, passando a receber 1mg/m²/dia de GH a partir do segundo ano de estudo.

Utilizaram como base de avaliação dos parâmetros antropométricos o DP de crianças saudáveis selecionadas e após 2 anos de estudo, os mesmos foram avaliados e encontram-se na Tabela 4.

Os resultados mostraram-se positivos na avaliação da MM em todo o período de seguimento do Gca, com aumento mais significativo no primeiro ano de estudo, em relação ao segundo. No entanto, ao comparar os 2 anos de seguimento do Gco, observa-se que a redução da MM foi mais acentuada após a introdução do GH.

Neste mesmo estudo, no Gca a gordura corporal apresentou decréscimo significativo no primeiro ano de tratamento, porém após o segundo ano de estudo, estes valores retornaram um pouco acima do nível basal. Já no Gco, a gordura corporal aumentou tanto sem intervenção (1.º ano) como com o uso de GH (2.º ano), sendo neste de forma mais discreta, quando comparado a ausência de terapia. Em 2 anos de estudo, observou-se ganho de gordura corporal em ambos os grupos, entretanto no Gca este ganho foi menos acentuado. Além disso, quando a terapia com GH foi

introduzida precocemente, ocorreu um decréscimo da gordura corporal a curto prazo, ao contrário de sua introdução mais tardia, que não ofereceu melhora deste perfil.

A porcentagem de gordura no Gca diminuiu no primeiro ano de estudo e retornou ao valor basal após 2 anos. Já no Gco a mesma apresentou aumento no primeiro ano e manteve-se estável no segundo.

Tabela 4: Resultados do estudo (em DP)(p<0,05).

	Grupo Caso			Grupo Controle		
	Base	1 ano	2 anos	Base	1 ano	2 anos
MM	-2,2(-2,7 a -2,0)	-1,6 (-1,9 a -1,4)	-1,2 (-1,7 a -1,1)	-2,3 (-2,8 a -1,8)	-2,5 (-3,0 a -1,8)	-2,8 (-3,3 a -1,9)
Gordura corporal	0,8 (0,6 a 1,0)	0,5 (0,2 a 1,0)	0,9 (0,4 a 1,4)	0,8 (0,6 a 1,2)	1,1 (0,9 a 1,2)	1,2 (0,9 a 1,4)
Porcentagem de gordura	1,7 (1,6 a 2,0)	1,4 (0,9 a 1,7)	1,7 (0,9 a 1,9)	1,8 (1,5 a 2,4)	2,1 (1,8 a 2,2)	2,1 (1,9 a 2,4)

Festen et al. (2008) avaliaram 91 pacientes com SPW para dois estudos: um estudo com 42 crianças menores de 3,5 anos (Estudo 1), e outro com 49 crianças pré-pubescentes com mais de 3,5 anos (Estudo 2). Em cada um dos estudos, os pacientes foram divididos em grupo GH (Gca), que recebeu dose de 1mg/m²/dia, e grupo controle (GCo). Os pacientes foram reavaliados após 1 ano do início do estudo, e após 2 anos do início do estudo.

No Estudo 1, o Gca recebeu o tratamento com GH por 2 anos, e o GCo o fez apenas no segundo ano do estudo. Já no Estudo 2, o Gca recebeu tratamento com GH por dois anos, e o GCo não recebeu o medicamento. No início, a MM/I (massa magra para idade) e a MM/E (massa magra por altura) foram significativamente inferiores a média do padrão de referência, e a porcentagem de gordura foi superior a esta média no grupo total.

Com relação a MM/I, os valores aumentaram no Gca, mas permaneceram abaixo da média do padrão de referência em ambos os grupos. Já no Gco, a MM/I diminuiu. Por outro lado, a MM/E diminuiu em ambos os grupos, com queda mais expressiva no Gco. Além disso, a porcentagem de gordura diminuiu no Gca, mas com tendência a aumento ao longo do tempo, e permaneceu alta no Gco. Os resultados encontrados podem ser observados na tabela abaixo.

Tabela 5: Dados de composição corporal em longo prazo (em DP)

	GRUPO GH			GRUPO CONTROLE		
	0 ano	1 ano	2 anos	0 ano	1 ano	2 anos
Porcentagem de gordura	2,1 (1,7 a 2,7)	1,5 (0,7 a 2,1) ^{**3}	1,9 (0,7 a 2,3) ^{**3}	2,3 (1,9 a 2,6)	2,3 (2,0 a 2,6) ³	2,4 (2,1 a 2,7) ³
Gordura corporal	1,2 (0,8 a 2,0)	0,9 (0,2 a 1,4) ^{**3}	1,1 (0,6 a 2,0) ^{*2}	1,2 (0,7 a 1,6)	1,3 (0,7 a 1,9) ³	1,5 (0,9 a 2,0) ²
Massa magraporidade	-1,7 (-3,0 a -1,0)	-0,5 (-1,3 a 0,7) ^{**3}	-0,1 (-1,3 a 0,6) ³	-1,9 (-3,4 a -1,2)	-2,1 (-4,1 a -1,3) ^{*3}	-2,5 (-3,8 a -1,4) ^{**3}
Massa magraporaltura	-1,7 (-3,8 a -0,6)	-1,5 (-2,3 a -0,7) ¹	-1,9 (-2,4 a -1,4) ¹	-1,4 (-2,9 a 0,9)	-1,9 (-2,9 a 0,0) ^{*1}	-2,3 (-2,7 a -1,3) ^{**1}

*p < 0,05, **p < 0,005, comparado aos níveis de base ¹p < 0,05, ²p < 0,01, ³p < 0,001 grupo caso vs. grupo controle.

DISCUSSÃO

Indivíduos com a SPW são afetados, dentre outros distúrbios, por uma alteração na composição corporal desde a infância. Estudos realizados avaliaram os benefícios anabólicos e lipolíticos do tratamento com GH, melhorando a composição corporal desses pacientes. Nesta revisão sistemática, avaliamos 4 trabalhos publicados sobre o assunto.

Todos os trabalhos utilizaram amostras com faixa etária semelhantes, exceto o estudo de Festen et al (2007), que avaliou somente crianças maiores. A dose de GH utilizada também foi semelhante entre os estudos, com exceção de Myers et al. (2006), que utilizaram doses 50% maior no Gco. Os trabalhos que tiveram maior duração de seguimento foram Festen et al. (2007) e Festen et al. (2008), sendo que neste último a amostra foi significativamente maior do que nos outros três.

Em todos os estudos, os resultados apontaram efeitos benéficos do uso de GH com relação aos índices antropométricos.

A partir dos resultados, Festen et al (2007) demonstraram que o uso de GH era mais significativo no aumento de MM quando introduzido mais precocemente. Segundo Withman et al. (2004), tal acontecimento seria pelo fato do GH afetar tanto a diferenciação quanto a proliferação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros, podendo a composição corporal ser normalizada com a terapia antes do desenvolvimento do adipócito anormal, reduzindo a gordura corporal e aumentando a MM.

Nos resultados de controle de MM, os estudos de menor duração que realizaram apenas 2 medidas (início e fim), apresentaram melhora, entretanto os valores observados, apesar de eficazes, não nos permitiu avaliar por quantos anos essa eficácia é mantida.

Quando avaliada em maior duração e com 3 medidas (início, após 1 ano e após 2 anos) manteve a melhora observada nos estudos de menor duração, porém com queda ao final, sugerindo redução da eficácia do GH ao longo do tempo.

Apesar disso, esse aumento observado nos estudos pode não indicar ganho real, já que o GH acelera o crescimento longitudinal e modifica as relações de massa e estatura das crianças. Dessa forma a avaliação de MME é mais fidedigna em relação a avaliação de MMI e de MM isoladamente. Apenas um estudo realizou essa distinção e demonstrou que o GH não foi eficaz ao aumentar a MME ao longo de 2 anos, entretanto o controle teve seus valores reduzidos, o que demonstra que o GH evita a piora progressiva da composição corporal causada pela síndrome. Além disso, após 1 ano o GH aumentou a MME, portanto é plausível escalonar a dose do mesmo para verificar sua ação ao passar dos anos. São necessários também estudos de maior duração para verificar quanto tempo após o início de uma nova dose deve ocorrer ajuste.

A gordura corporal e a porcentagem de gordura foram afetadas de forma relativa com o uso do GH, acarretando em aumento progressivamente menor dos valores de ambos. Apesar de o uso ter se mostrado benéfico quando utilizado precocemente, os resultados suscitam que, além de serem necessários trabalhos com maior tempo de seguimento, um eventual ajuste de dose deva ser considerado, visto que a eficácia do tratamento não é sustentada quando mantida a mesma dosagem. Uma explicação para o aumento gradual de gordura corporal é o curso clínico da SPW, que muitas vezes não é alterado apenas pelo uso isolado do GH(16, 17).

Bakker et al. (2013) seguiram 60 pacientes com SPW por 8 anos, demonstrando que houve manutenção da composição corporal, o que indica que o tratamento com GH pode alterar o curso clínico da doença se utilizado a longo prazo e com dieta rigorosa e prática de exercícios físicos concomitantes. Essas medidas em conjunto tendem a reduzir as complicações clássicas da obesidade e podem proporcionar um crescimento saudável e com maior qualidade de vida(18)

CONCLUSÃO

O uso de GH mostrou melhora dos parâmetros da composição corporal em crianças com SPW a curto prazo, sendo útil em retardar a piora progressiva desses valores e evitando consequente instalação de obesidade precoce.

Aparentemente o ganho de MM em pacientes tratados com GH demonstrou ser real nos estudos analisados por essa revisão, porém podem ter havido distorções, visto que apenas um dos trabalhos considerou a altura do paciente como fator confusional.

Estudos com maior duração poderiam oferecer maior segurança quanto ao tempo terapêutico ideal, avaliando um possível ajuste de dose ao decorrer do tratamento para melhor efetividade terapêutica. Além disso, deve-se avaliar a MM/E a fim de evitar resultados superestimados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos nossos familiares por todo apoio e compreensão. Gostaríamos também de agradecer nossos mestres da disciplina de Pediatria por todo o conhecimento acadêmico e engrandecimento pessoal durante o curso.

REFERÊNCIAS

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom Von adipositas, Klein wuchs, kryptorchismus und oligophernie nach myotoniartigem zustand im neugeborenenalter. SchweizMedWochenschr. 1956;86:1260-1.
2. Gillissen-Kaesbach G, Gross S, Kaya-Westerloh S, Passarge E, Horsthemke B. DNA methylation based testing of 450 patients suspected of having Prader-Willi syndrome. J MedGenet. 1995;32:88-92.
<http://jmg.bmj.com/content/32/2/88.full.pdf>

3. Randell, CH, Hanson, JW - Overview. In GREENSWAG, L. R. & Alexander, R. C., eds. – Management of Prader-Willi Syndrome. N. York, Springer-Verlag, 1988.
4. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, et al. Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1369–74. <http://ajcn.nutrition.org/content/65/5/1369.full.pdf>
5. Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LG, et al. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* 1988;37:115–20.
6. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC 2001 Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 22:787–799.
7. Höybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thorén M 2002 Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3590–3597.
8. Goldstone AP 2004 Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 15:12–20.
9. Bekx MT, Carrel AL, Shriver TC, Li Z, Allen DB 2003 Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 143:372–376.
10. Allen DB, Carrel AL. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: a critical appraisal. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1297-306.
11. Nam SY, Marcus C. Growth hormone and adipocyte function in obesity. *Horm Res* 2000;53(suppl):87-97. <http://www.karger.com/Article/Pdf/53211>
12. Carrel AL, Allen DB. Prader-Willi syndrome: how does growth hormone affect body composition and physical function? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:1445-51.
13. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD Foster, DW, Kronenberg HM, Larese PR. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 1998, pp. 1102-3.
14. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001;22(6):787-99.
15. Corrias A, Bellone J, Beccaria L, Bosio L, Trifiro G, Livieri C, et al. GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *J Endocrinol Invest* 2000;23:84-9.
16. Buttler JV, Whittington JE, Holland AJ, McAllister CJ, Goatstone AP. The transition between the phenotypes of Prader-Willi syndrome during infancy and early childhood. *Dev. Med. Child Neurol*. 2010; 52:e88-e93.
17. Miller HJL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155A:1040-1049.
18. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 4013- 4022, 2013