

Kasvuhormoonravi mõju lõplikule kehapikkusele üsasisesse kasvupeetusega lastel

Paula Ann Kivistik^{1, 2}, Vallo Tillmann^{3, 4}

Kasvuhormoonravi üheks näidustuseks on kasvuhäire üsasisesse kasvupeetusega sündinud lastel, kes ei ole neljandaks või hilisemaks eluaastaks eakaaslastele järele kasvanud. Eesti lasteendokrinoloogide kliiniline kogemus näitab, et sellise näidustusega ravi saavate laste arv Eestis on eeldatavast oluliselt väiksem. Artikli eesmärk on anda ülevaade kasvuhormoonravi näidustustest, efektiivsusest ja ohutusest üsasisesse kasvupeetusega sündinud kasvuhäirega lastel.

Üsasisesse kasvupeetusega on laps, kelle sünnikaal on alla 10. protsentiili tema gestatsioonivanusele ja soole vastavast väärtusest, inglise keeles *small for gestational age* (SGA). Väga sageli on väikese sünnikaaluga lapsed üsasisesse kasvupeetusega. Erinevad riigid ja uuringud on kasutanud erinevaid kriteeriume SGA-lastel identifitseerimiseks, kasutades sünnikaalu ja/või -pikkuse erinevaid protsenteile või standardhälbe väärtusi. Kasvuhormoonravi uuringutesse kaasamise kriteeriumiks on olnud kasvuhäire püsimine üsasisesse kasvupeetusega lastel, kelle sünnikaal ja/või -pikkus on 2 standardhälvet (SD) alla oma gestatsioonivanusele ja soole vastavast keskmisest väärtusest. Artiklis on kasutatud üsasisesse kasvupeetuse sama definitsiooni ning lihtsustamiseks lühendit VSK (väike sünnikaal).

Selle definitsiooni järgi on sündinud lastest ligikaudu 5% pikkuse, kaalu või mõlema osas kasvupeetusega. Pärast sündi hakkab enamik VSK-lapsi kiiremini kasvama võrreldes normi vahemikus olevate eakaaslastega ja 2. eluaasta lõpuks on 85% neist jõudnud oma eeldatavasse, vanemate pikkusest tulenevasse kasvukoridori (1). Hilisem kasvuspurt on harv ja paljud 2. eluaastaks lühikeseks jäänud VSK-lapsed lõpetavad ka lühikeste täiskasvanutena.

ÜSASISESE KASVUPEETUSE EPIDEMIOLOOGIA

Üsasisesse kasvupeetuse definitsioon -2 SDD tähendab, et normaaljaotuse korral võiks olla kõikidest sündinud lastest 2,2% nii kaalu kui ka pikkuse osas alla 5. prot-

sentiili. Kui võtta arvesse, et Eestis sündis 2023. aastal 10 949 last (statistikaamet), siis võiks lisanduda igal aastal ligikaudu 500 VSK-last, kelle sünnikaal või -pikkus on alla 5. protsentiili. Populatsiooniuuringud näitavad VSK-lastel osakaalu suurt varieeruvust: Soomes 3,1%, Rootsis 5,5% ja Lääne-Ameerikas lausa 12,5% sündidest (2, 3). Arvestades, et 15% neist ei jõua 2. eluaasta lõpuks oma eeldatavasse kasvukoridori, võiks Eestis igal aastal lisanduda 50–75 last, kes on ohustatud kasvuhäire kujunemisest järgnevatel aastatel jooksul ja võivad vajada kasvuhormoonravi. Jaapanis tehtud kohortuuring näitas, et kasvuhormoonravi vajavate VSK-lastel levimus oli 0,06% (4) ehk Eestis teeks see umbes 6–7 lisanduvat patsienti aastas.

Kasvuhäirega VSK-lapsed on kasvuhormooni puudulikkusega laste järel teine suurim rühm, kellele määratakse kasvuhormoonravi (5, 6). Samas on lapsea kasvuhormooni puudulikkuse levimus 0,01–0,03% (2, 7). Seega on ilmselt kasvuhormoonravi vajavad VSK-lapsed aladiagnostitud ja/või satuvad kasvuhormooni puudulikkusega laste rühma oma diagnoosiga, kuna tegelikuses peaks olema kasvuhormooni saavaid VSK-lapsi rohkem kui kasvuhormooni puudulikkusega lapsi.

KASVUHÄIRED VÄIKSE SÜNNIKAALUGA LASTEL

Suurem osa väikese sünnikaaluga lastest kasvab kahe esimese eluaasta jooksul oma füsioloogilisse kasvukoridori, tehes nn kasvuspurdi. Kasvuspurdiks peetakse

Eesti Arst 2025;
104(2):85–90

Saabunud toimetusse:
11.09.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
04.10.2024
Avaldatud internetis:
21.02.2025

¹ Tartu Ülikooli meditsiini valdkond,
² Tartu Ülikooli genoomika instituut,
³ TÜ kliinilise meditsiini instituudi lastekliinik,
⁴ TÜ Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:
Paula Ann Kivistik
paula.ann.kivistik@ut.ee

Võtmesõnad:
lühike kasv, kasvuspurt, väike sünnikaal, üsasine kasvupeetus, kasvuhormoonravi lastel, somatotropiin, lõplik pikkus, pikkus täiskasvanuna

vähemalt aasta jooksul mõõdetud kasvu-kiirust, mis on suurem kui soole ja vanusele vastav keskmine kasvukiirus (3). Ligikaudu 10–15%-l VSK-lastest ei teki sellist kasvuspurti ja neil on suur oht jääda lühikeseks ka täiskasvanueas (8). Väikese sünnikaaluga lapsed, kes jõuavad eakaaslastele kasvus järele, on täiskasvanuna keskmisest 0,7 SD punkti lühemad, samas kui kasvuspurdita VSK-lapsed on täiskasvanutena 1,7 SD punkti oodatust lühemad ehk erinevus on ligikaudu 1 SD punkt (9), mis sentimeetrites teeb 5–6 cm (10–12). Väikse sünnikaaluga laste suuremat kasvukiirust enim mõjutavad tegurid on väiksem sünnipikkus (13) ja suurem keskmine eeldatav pikkus, mis tuleneb vanemate pikkusest (14). Hilisemat kasvuspurti väikelapseas, pärast 2. eluaastat, esineb harva (15).

VÄIKESE SÜNNIKAALUGA LASTE MUUD TERVISERISKID

Sündides on üsasisese kasvupeetusega lastel suurenenud risk hüpotermia ja hüpo-glükeemia tekkeks ning seetõttu vajavad nad täiendavat jälgimist (16). Väike sünnikaal on täiskasvanueas metaboolse sündroomi tekke riskitegur, sündroomi iseloomustavad insuliiniresistentsus, abdominaalne rasvumine, düslipideemia, 2. tüüpi diabeet, arteriaalne hüpertensioon ning erinevad kardio- ja tserebrovaskulaarhaigused (11, 15, 17, 18). Kui võrrelda metaboolse sündroomi riski kasvuspurdi teinud ja mitteteinud inimestel, siis risk on suurem esimestel (19, 20).

Uuringud VSK-lastel puberteedi kohta on vasturääkivad, kuid on kerge trend, et puberteet algab üsasisese kasvupeetusega lastel keskmisest natuke varem ja kulgeb keskmisest kiiremini, jäädes siiski normi vahemikku (6). Mõned uuringud

on näidanud, et VSK-lapsed on puberteedi alguses eakaaslastest lühemad, ja kui puberteet kulgeb kiiremini, siis nende tegurite koosmõjul kujunebki täiskasvanuna väiksem kehapiikkus (3).

Üsasisese kasvupeetusega laste jälgimisel on täheldatud, et neil on keha rasvasisaldus suurem, rasv paikneb ka rohkem abdominaalselt, ning luude mineraalne tihedus on keskmisest madalam võrreldes normaalkaalus ja -pikkuses sündinud lastega (21).

Kuigi VSK-lapsed, kel ei teki kasvuspurti, on vähem ohustatud metaboolse sündroomi tekkimisest, on lühikeseks jäävatel VSK-lastel rohkem kognitiivsete võimete ja tähelepanu häireid ning õppe- ja käitumisraskusi koolis (6, 18). Põhjused on ebaselged, kuid ühe võimalusena on välja pakutud lühikese kasvu negatiivset mõju lapse enesehinnangule ja vaimsele tervisele.

KASVUHORMOONRAVI KASUTAMISE NÄIDUSTUSED JA TINGIMUSED VÄIKESE SÜNNIKAALUGA LASTEL

Euroopa Raviameti ning USA Toidu- ja Raviameti näidustused ja tingimused kasvuhormooni kasutamiseks üsasisese kasvupeetusega lastel on mõnevõrra erinevad (vt tabel 1), kusjuures Euroopas on tingimused rohkem piiritletud. USAs on lubatud ravi alustada juba 2aastaselt ning kasvuhormooni suurim lubatud annus on 70 µg/kg kohta ööpäevas (6). Euroopas on lubatud ravi alustada alates 4. eluaastast ja lubatud maksimaalne ravimi kogus on väiksem (35 µg/kg kohta ööpäevas). Lisaks on Euroopas seatud tingimused lapse pikkuse kohta ravi alustamise hetkel ja pikkuse erinevuse kohta eeldatavast pikkusest. Eeldatav pikkus poistel arvutatakse

Tabel 1. Euroopa Raviameti (EMA) ning USA Toidu- ja Raviameti (FDA) näidustused ja tingimused kasvuhormooni kasutamiseks kasvuhäirega väikse sünnikaaluga lastel (22)

	EMA (2003)	FDA (2001)
Vanus ravi alustamisel (aastat)	4	2
Pikkus ravi alustamisel (standardhälbe punkt)	–2,5 SDS	–2 SDS
Ravieelne kasvukiirus (standardhälbe punkt)	< 0 SDS	Pole tekkinud kasvuspurti
Erinevus eeldatavast pikkusest (standardhälbe punkt)	≥ 1 SD alla MPH SDS	–
Kasvuhormooni annus (µg/kg ööpäevas)	35	70

SDS – *Standard Deviation Score* ehk standardhälbe punkt; MPH – *Mean Parental Height* ehk eeldatav pikkus, arvutatud vanemate pikkuse keskmisest

isa ja ema pikkuse keskmise järgi, liites sellele 6,5 cm; ning tüdrukutel isa ja ema pikkuse keskmise järgi, lahutades sellest 6,5 cm. Euroopa Ravimiameti kriteeriumi järgi tuleks kasvuhäirega VSK-lastel alustada kasvuhormoonravi, kui 4. eluaastaks püsib lühike kasv ($< -2,5$ SD punkti allpool soo- ja eakaaslaste keskmist), pole tekkinud kasvuspurti ehk kasvukiirus on < 0 SD punkti ning lapse pikkus on rohkem kui 1 SD punkt allpool eeldatavast pikkusest (22). Kehapikkuse SD korrektsete punktide saamiseks tuleb lapse pikkust täpselt mõõta ja võrrelda, soovitatavalt soole ja eale vastavate kohalike kasvukõveratega (6).

KASVUHORMOONRAVI MÕJU VSK-LASTE LÕPLIKULE PIKKUSELE

Kuigi kasvuhormoonravi mõju üsasises kasvupeetusega lastel on palju uuritud, on enamik neist kasvuhormoonravi lühiajalise, 1–3aastase mõju kohta (23–25) ning uuringuid selle ravi mõju kohta lõplikule kehapiikkusele on vähe. Tabelis 2 on välja toodud olulisemad uuringud, milles on käsitletud kasvuhormoonravi mõju lõplikule kehapiikkusele. Lõplikuks kehapiikkuseks peetakse üldjuhul pikkust, mille saavutamise järel pole nooruk aasta jooksul kasvanud rohkem kui 2,0 cm.

Toodud uuringutes on raviperiood olnud 4–10 aastat, kusjuures lühema raviperioodi korral on jälgimisperiood olnud pikem, et saada andmed ka laste lõpliku pikkuse kohta. Enamikus uuringutes on tegemist puberteedieelsete lastega, kelle vanus on alla 10 aasta. Kõikides uuringutes on näha kasvuhormoonravi positiivset mõju lapse pikkusele. Kasvuhormoonravi mõju lõplikule kehapiikkusele varieerub $+0,85$ ja $+2,2$ SD punkti vahel, olles keskmiselt 1,33 SD punkti, mis sentimeetrites tähendab Eestis 8,7 cm meestel ja 7,9 cm naistel (26).

Suuremal osal juhtudel võimaldas pikaajaline kasvuhormoonravi jõuda täiskasvanuna eeldatavasse kehapiikkuse vahemikku, kuid umbes 20–30% uuritavatest jäid ravist hoolimata täiskasvanuna lühemaks kui eeldatav pikkus (13, 27). Seega varieerub kasvuhormoonravi vastus kasvuhäirega VSK-lastel individuaalselt. Ravi efekt oli suurem noorematel lastel, pikema ravikuuri korral ja siis, kui ravi jõuti teha pikemat aega enne puberteedi algust (27, 28). Kuigi suurem raviefekt on noorematel lastel, on olemas märgatav raviefekt ka üle 10aastastel

(27, 29). Seega on mõttekas alustada ravi kasvuhormooniga ka neil kasvuhäirega VSK-noorukitel, kelle kasvuhäire on mingil põhjusel jäänud varem diagnoosimata (13).

Kasvuhormooni efekt lõplikule kehapiikkusele oli suurem ka neil lastel, kelle ravieelne pikkus oli eeldatavast pikkusest rohkem maha jäänud (30). Samuti oli suurem raviefekt lastel, kelle luuline vanus võrreldes kronoloogilise vanusega oli rohkem maha jäänud (13, 30, 31). Käimas on uuringud, et välja selgitada võimalikke geneetilisi markereid, mis aitaksid välja valida need patsiendid, kellel pole mõttekas kasvuhormoonravi alustada (32).

Samuti sõltub ravi efektiivsus kasvuhormooni annusest, eriti just esimesel raviaastal, mil suurem annus oli seotud kasvukiiruse suurema tõusuga (22). Pikema ravikuuri ajal statistiliselt oluline kasvuerinevus kasvuhormooni suurema annuse kasuks kaob (10). Samas peab meeles pidama, et kasvuhormooni liig võib põhjustada häireid glükoosi metabolismis, eriti pikaajalisel tarvitamisel, ja seetõttu tuleb vastavaid näitajaid (vere glükoosisisaldus, glükohemoglobiin) ravi jooksul ka jälgida (11).

Lisaks pikkuskasvu stimuleerimisele vähendab kasvuhormoonravi VSK-lastel keha rasvasisaldust, suurendab lihasmassi ja luude mineraalset tihedust ning normaliseerib vererõhku (20). Samuti on täheldatud, et kasvuhäirega VSK-lastel esineb rohkem psühhiaatrilisi ja kognitiivsete võimete häireid võrreldes nii tavapopulatsiooniga kui ka kasvuhormoonravi saavate VSK-lastega (10, 33). Seega mõjutab kasvuhormoonravi positiivselt ka VSKga laste ja täiskasvanute vaimset tervist (34, 35).

Eestis on registreeritud kolm rekombinantse kasvuhormooni ehk somatropiini preparaati, millel on näidustus väikese sünnikaaluga laste kasvuhäire raviks: Genotropin (Pfizer), Saizen (Merck) ja Omnitropine (Sandoz). Euroopa Ravimiamet on andnud soovitusi, et kasvuhormooni annus kasvuhäirega VSK-lastel võiks olla kuni 35 µg/kg ööpäevas, ning sellest tuleks kinni pidada.

Kui ettekirjutatud ravil puudub toime, siis tuleb põhjused välja selgitada. Vajalik on hinnata lapse raviannuse korrektsust kehakaalu kohta ja ravisoostumust, kasvu pärssivate ravimite tarvitamist (näiteks metüülfenidaat) ning diagnoosi õigsust. Kasvuhormoonravi ei soovitata katkestada

Tabel 2. Kasvuhormooni mõju üsasisese kasvupeetusega laste lõplikule pikkusele

Viide	Ravi mõju lõplikule pikkusele (SDS)	Uuritavate arv	Keskmine vanus ± SD või vahemik uuringu alguses (aastat)	Ravi-periood (aastat)	Keskmine kehapiikkus (SDS)		
					Uuringu alguses	Uuringu lõpus	Tuletatud vanemate pikkusest
Ferrigno, 2024 (36)	+1,43	15	6,8 ± 1,5	4	-2,65 ± 0,37	-1,22 ± 0,54	-
Gleiss, 2024 (37)	+1,05	33	7,7	-	-2,9	2,1 (-1,8 kuni -2,4)	-0,87
Juul, 2023 (28)	+2,2	145	4,9 ± 0,6 (4–6)	8	-3,1 ± 0,9	-1,1 ± 0,9	-0,86
Labarta, 2020 (30)	+1,27	305	7,1 ± 2,8	5,03 ± 1,73	-2,72 (-2,63 kuni -2,81)	-1,16 (-0,88 kuni -1,44)	-
Sánchez Zahonero, 2017 (29)	+0,85	35	10,2 ± 1,9	4	-3,06 ± 0,62	-2,22 ± 0,86	-1,72 ± 0,75
Renes, 2015 (13)	+1,1	136	7,1 (5,4–9,4)	-	-3,0 (-2,5 kuni -3,4)	-1,9 ± 0,9	-1,2 (-0,5 kuni -1,9)
Dahlgren, 2005 (27)	+1,7	36	8,9 ± 2,1	-	-3,1 ± 0,8	-1,2 ± 0,7	-1,2 ± 1,0
Dahlgren, 2005 (27)	+0,9	41	12,3 ± 1,6	-	-2,5 ± 0,6	-1,6 ± 0,8	-1,2 ± 0,9
van Dijk, 2007 (11); van Pareren, 2003 (10)	+1,2	37	8,5 ± 1,7	7,3 ± 1,3	-2,9 ± 0,7	-1,4 ± 1,0	-0,3 kuni -1,1

enne noorukiiga, isegi kui laps on mõne-aastase ravi järel saavutanud hea efekti ja kasvanud eakaaslastele järele, sest ravi lõpetamisel pidurdub kasv uuesti (22, 38). Kasvuhormoonravi on soovitatav lõpetada, kui on saavutatud lõplik kehapiikkus ehk kasvukiirus on väiksem kui 2,0 cm aastas (39) või on sulgunud epifüüsi kasvuplaadid (22).

RAVI KÕRVALTOIMED

Kasvuhormoonravi on hästi talutav, alla 2% ravi saanutest raporteerib kõrvaltoimeid (28). Sagedamad kõrvaltoimed on süstekoha valulikkus ja vee retentsioon erinevates kudedes, sagedamini silmalaugudel ja labakätel, harvemini liigesevalu, eeskätt puusaliigesevalu ja skolioosi süvenemine. Kasvuhormoonravi võib põhjustada ka mõningast insuliiniresistentsuse suurenemist, mis väljendub insuliini suuremas kontsentratsioonis veres, kuid see efekt taandub pärast kasvuhormoonravi lõpetamist (10, 40). Väga harvadel juhtudel võib kasvuhormoonravi põhjustada ka healoomulist intrakraniaalse rõhu tõusu, mis avaldub peavaludena (41). Intrakraniaalse rõhu tõusu korral tuleb kasvuhormoonravi kohe lõpetada, seejärel sümptomid taanduvad (41).

Suurt tähelepanu sai 2012. aastal Prantsusmaal avaldatud rahvastiku-uuring, mis näitas võrreldes tavapopulatsiooniga kasvuhormoonravi saanud laste suuremat üldsusemust, mis tulenes eeskätt sagedamatest surmadest loo pahaloomulistes

kasvajatesse, vereringehäiretesse ja ajuverejooksudesse (42). Selles uuringus aga ei võetud arvesse olemasolevat haigust, mille tõttu kasvuhormoonravi oli näidustatud. Seejärel tehti kasvuhormoonravi pikaajalise mõju selgitamiseks 8 riigi populatsioonidest ühine SAGhE kohort (43), mis haaras üle 24 000 patsiendi, kes lapse- või noorukieas olid saanud kasvuhormoonravi ja keda jälgiti kuni 25 aastat. Uuringu tulemusel selgus, et kasvuhormoonravi saanud patsientide üldsusemuse sõltus põhidiagnoosist ja ei sõltunud keskmisest ega kumulatiivsest kasvuhormooni annusest. Isoleeritud kasvuhormooni puudulikkuse ja idiopaatilise lühikese kasvuga ravi saanud patsientide üldsusemuse ei olnud suurenenud, küll oli pisut suurenenud suremus VSK-patsientide seas, aga see erinevus oli tingitud Prantsusmaa kohordi mõjust, seitsme teise riigi kogu VSK-populatsioonis sellist erinevust ei nähtud (44). Kasvuhormoonravi võib vähesel määral soodustada kasvujate teket ja vereringehäireid patsientidel, kes juba eelnevalt põevad selliseid haigusi või teisi suurema suremusega haigusi. Seega tuleb kasvuhormoonravi saavaid lapsi jälgida järjepidevalt ja pikaajaliselt ka hilisemas elus pärast ravi lõpetamist.

KOKKUVÕTE

Üsasisese kasvupeetusega (väikese sünnikaalu ja/või -pikkusega) lapsi on ligikaudu 5% sündidest. Suurem osa sellistest üsasisese

kasvupeetusega lastest jõuab kahe esimese eluaasta jooksul kasvus oma eakaaslastele järele. 10–15% üsasisese kasvupeetusega lastest ei tee kasvuspurti väikelapsena ja paljud neist jäävad ka täiskasvanuna lühemaks, kui eeldaks. Kasvuhormoonravi aitab kiirendada kasvukiirust ja suurendada lõplikku kehapiikkust neil lastel. Kasvuhäirega väikese sünnikaalu ja/või pikkusega lastele on Euroopas näidustatud kasvuhormoonravi alates 4. eluaastast, kui selleks ajaks pole toimunud kasvuspurti (kasvukiirus on < 0 SDS), püsib lühike kasv võrreldes eakaaslastega (< -2,5 SDS) ja kasv on > 1 SD allpool eeldatavast pikkusest (aluseks on vanemate pikkus). Kasvuhormoonravi efekt väikesena sündinud laste lõplikule kehapiikkusele varieerub, kuid keskmiselt lisandub täiskasvanupikkusele 6–8 cm (12). Kasvuhormoonravi on enamikul juhtudel hästi talutav ja suhteliselt ohutu ka pikaajalisel kasutamisel (45). Hinnanguliselt vajaks kasvuhormoonravi Eestis igal aastal umbes 6–7 uut üsasisese kasvupeetusega sündinud kasvuhäirega patsienti, kuid praktikas on ravi saavate laste arv oluliselt väiksem. Selle artikli üks eesmärk ongi juhtida tähelepanu sellistele lastele. Kasvuhäire kahtluse korral on kõik üsasisese kasvupeetusega lapsed oodatud laste endokrinoloogi vastuvõtule, alustada võib ka e-konsultatsiooniga.

TÄNU

Artikli kirjutamist (VT) on toetanud Eesti Teadusagentuur (grant PRG 1428).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

SUMMARY

The effect of growth hormone treatment to final height of children born small for gestational age

Paula Ann Kivistik^{1,2}, Vallo Tillmann^{3,4}

The aim of this paper is to give an overview to Estonian physicians about growth hormone (GH) treatment in children born small for gestational age (SGA). Small for gestational age means that newborn is 2 standard deviations smaller than normal for the baby's sex and gestational age. Usually 2-5% of children are born SGA (2).

Most children born SGA catch up in growth within two years of life, but 10-15% of SGA children remain short throughout childhood and many of them remain short as adults (15).

Growth hormone (GH) treatment has been approved for SGA children who do not exhibit catch-up growth (22) in Europe and USA. European Medicines Agency (EMA) allows GH treatment to > 4-year-old SGA children who are 2.5 SD below their age group in height, show no catch-up growth (growth velocity is < 0 SD), and are more than 1 SD shorter than their target height calculated from their parents' heights (22). Growth hormone dosages of up to 35 µg/kg per day is approved by EMA to treat short SGA children.

There are a limited number of studies where SGA children on GH treatment have been followed until final height. The mean effect of GH treatment on final height is +1.33 SD scores, which in Estonia means +8.7 cm in men and +7.9 cm in women (26).

Long-term GH therapy for SGA children is relatively safe and well tolerated (46, 47). Increase in insulin resistance has been reported during GH therapy in SGA children, but this effect ended after the end of therapy (10, 40). Growth hormone treatment has several metabolic benefits, as it normalises blood pressure, increases lean mass and bone mineral density, and reduces body fat mass (20, 24).

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr* 1994;399:64–70.
2. Tornese G, Pricci F, Pellegrin MC, et al. Practical tools to identify short children born small-for-gestational-age eligible for rhGH treatment according to Italian regulation. *Ital J Pediatr* 2019;45:130.
3. Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MCS, Alves CAD. Post-natal management of growth failure in children born small for gestational age. *J Pediatr* 2019;95:23–9.
4. Fujita K, Nagasaka M, Iwatani S, et al. Prevalence of small for gestational age (SGA) and short stature in children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: Population-based study. *Pediatr Int* 2016;58:372–6.
5. Pérez-Pérez A, Alonso Alonso A, González García A, Riaño Galán I. Growth hormone treatment in pediatrics: What can we improve? *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed* 2023;70:313–8.
6. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocrine Reviews* 2023;44:539–65.
7. Harju S, Saari A, Sund R, Sankilampi U. Epidemiology of disorders associated with short stature in childhood: a 20-year birth cohort study in Finland. *2022;14:1205–14.*
8. Tian A, Meng F, Li S, Wu Y, Zhang C, Luo X. Inadequate linear catch-up growth in children born small for gestational age: Influencing factors and underlying mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord* 2024;25:805–16.
9. Cutfield W, Ayyavoo A. The auxological and metabolic consequences for children born small for gestational age. *Indian J Pediatr* 2021;88:1235–40.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, ² Institute of Genomics, University of Tartu, ³ Paediatrics, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, ⁴ Children's Clinic of Tartu University Hospital

Correspondence to: Paula Ann Kivistik paula.ann.kivistik@ut.ee

Keywords: growth, catch-up growth, small for gestational age, short for gestational age, short stature, paediatric growth hormone treatment, somatotropin, final height, adult height

10. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584–3590.
11. Van Dijk M, Bannink EMN, Van Pareren YK, Mulder PGH, Hokken-Koelega ACS. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:160–5.
12. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124:e519–e531.
13. Renes JS, Willemssen RH, Mulder JC, et al. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol* 2015;82:854–61.
14. Luo Z-C, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998;102:e72–e72.
15. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733–9.
16. Danowitz M, Grimberg A. Clinical indications for growth hormone therapy. *Adv Pediatr* 2022;69:203–17.
17. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301:1111.
18. Talarico V, Nicoletti A, Raiola G. Endocrine and metabolic disorders in adolescent and adult patients born small for gestational age: Long term disorders in patients born SGA. *Acta Biomed Atenei Parm* 2023;94:e2023220.
19. Van Der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Growth and metabolism in children born small for gestational age. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45:283–94.
20. Köhl AM, Tortorella CCS, Almeida CCB, Gomes Dias MRM, Pereira RM. Growth hormone effect on body composition of children born small for gestational age: a systematic review. *J Pediatr* 2023;99:219–27.
21. Marcovecchio ML, Gorman S, Watson LPE, Dunger DB, Beardsall K. Catch-up growth in children born small for gestational age related to body composition and metabolic risk at six years of age in the UK. *Horm Res Paediatr* 2020;93:119–27.
22. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804–10.
23. Coutant R, Leheup B, Nicolino M, Salles J-P. Growth hormone dose modulation and final height in short children born small for gestational age: french real-life data. *Horm Res Paediatr* 2023;96:495–508.
24. Savanelli MC, Ferrigno R, Cioffi D, Pellino V, Klain A. Metabolic and growth outcome of two-year growth hormone treatment in children born small for gestational age: a retrospective study. *Endocr Metab Immune Disord* 2024;24.
25. Wu W, Gong C, Li Y, et al. Long-term efficacy and safety of recombinant human growth hormone in children born small for gestational age. *Horm Metab Res* 2023;55:599–609.
26. Salm SE. Eesti laste kasvukõverad. Bachelor's Thesis. University of Tartu, Tartu, 2013. Available: <http://hdl.handle.net/10062/31722>.
27. Dahlgren J, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005;57:216–22.
28. Juul A, Backeljauw P, Højby M, et al. Somapacitan in children born small for gestational age: a multi-centre, open-label, controlled phase 2 study. *Eur J Endocrinol* 2023;188:19–30.
29. Sánchez Zahonero J, López García MJ. Estudio valenciano sobre tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. *An Pediatr* 2017;86:87–93.
30. Labarta JI, de Arriba A, Ferrer M, et al. Growth and metabolic effects of long-term recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in short children born small for gestational age: GH-RAST study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:923–32.
31. Moon J-E, Ko CW. Delayed bone age might accelerate the response to human growth hormone treatment in small for gestational age children with short stature. *Int J Endocrinol* 2019;1:1–6.
32. Giacomozzi C. Genetic screening for growth hormone therapy in children small for gestational age: so much to consider, still much to discover. *Front Endocrinol* 2021;12:671361.
33. Lund LK, Vik T, Skranes J, Lydersen S, Brubakk A-M, Indredavik MS. Low birth weight and psychiatric morbidity; stability and change between adolescence and young adulthood. *Early Hum Dev* 2012;88:623–9.
34. De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005;115:e458–e462.
35. Rodríguez JMR, Toda LI, López ID, et al. Adult height and health-related quality of life in patients born small for gestational age treated with recombinant growth hormone. *Sci Rep* 2023;13:3135.
36. Ferrigno R, Savanelli MC, Cioffi D, Pellino V, Klain A. Auxological and metabolic effects of long-term treatment with recombinant growth hormone in children born small for gestational age: a retrospective study. *Endocrine* 2024;84:213–22.
37. Gleiss A, Raimann A, Haufler F, Ertl D-A, Sagmeister S, Hartmann G. Growth hormone therapy: comparison of short- and long-term outcomes between children with growth hormone deficiency and small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2024. doi: 10.1159/000538798.
38. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SLS. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther* 2008;25:951–78.
39. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: The US Trial and KIGS Analysis. *Horm Res Paediatr* 2006;65:153–9.
40. Hokken-Koelega ACS, Van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2003;60:113–4.
41. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the kigs database. *Horm Res Paediatr* 2007;68:Suppl. 5:41–7.
42. Carel J-C, Ecosse E, Landier F, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:416–25.
43. Tidblad A. The history, physiology and treatment safety of growth hormone. *Acta Paediatr* 2022;111:215–24.
44. Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:683–92.
45. Juul A, Backeljauw P, Cappa M, et al. Early growth hormone initiation leads to favorable long-term growth outcomes in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol* 2023;108:1043–52.
46. Tanaka T, Backeljauw P, Cappa M, et al. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015;24:15–25.
47. Lee HS, Kum CD, Rho JG, Hwang JS. Long-term effectiveness of growth hormone therapy in children born small for gestational age: An analysis of LG growth study data. *PLOS ONE* 2022;17:e0266329.