

만성 소아 신질환 환자에서의 성장호르몬 치료

인제의대 부산백병원 소아청소년과

정 우 영

= Abstract =

Growth Hormone Treatment in Children with Chronic Kidney Disease

Woo Yeong Chung, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Busan Paik Hospital, Busan, Korea

Growth retardation is a common consequenc of chronic kidney disease (CKD) in childhood. Many recent clinical and experimental data indicate that growth failure in CKD is mainly due to a relative GH insensitivity and functional IGF-I deficiency. Glucocorticoids also glucocorticoids interfere with the integrity of the somatotropic hormone axis at various levels. Over the past 10 years, recombinant growth hormone (rhGH) has been used to help short children with chronic kidney disease. A GH dosage of 0.35 mg/kg/week (28 IU/m²/week) appears efficient and safe. Some clinical trial data show that final height will be within the normal target height range when GH treatment is continued for many years without remarkable adverse events. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:14-20**)

Key Words : Chronic kidney disease, Children, GH/IGF-I axis, GH insensitivity

서 론

만성신부전 환아에서 성장장애는 흔히 관찰되는 문제이며 심각한 성장장애는 불량한 예후와도 밀접한 관계가 있다. NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)의 보고[1]에 따르면 고식적 치료를 받는 만성 신부전 환아의 평균 신장은 투석치료와 신장이식을 시행할 당시의 역연령을 기준으로 하였을 때 신장의 표준편차 점수(height standard deviation score, Ht SDS)는 각각 -1.71, -2.0 이었다. 그리고 성장지연이 이미 확

립되어 버리면 투석치료를 실시하는데도 불구하고 성장 지연은 지속적으로 진행하여 평균 Ht SDS는 투석 치료 후 -2.02, 2년 후 -2.11에 불과하다. 신장 이식을 실시하더라도 이미 지연된 성장의 감소분은 회복하지 못하며 신장 이식 2년 후의 평균 Ht SDS는 -1.96을 나타낸다. 신장 이식이 최종 신장치에 미치는 영향에 대한 저자의 연구[2]에서 이식 후 Ht SDS는 -1.53로 이식 전의 -1.95에 비해 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 최종 신장치는 여자의 경우 154.5±12.1 cm, 남자의 경우는 162.8±10.0 cm 이었다. NAPRTCS가 보고한 심각한 성장장애를 야기시키는 불량한 예후 인자들[3, 4]을 분석한 결과를 살펴 보면 6세 이전에 신장이식을 시행한 경우에 있어서 성장 증가는 양호하며, 혈청 크레아티닌 농도가 1 mg/dL 정도 높아질 때마다 Ht SDS는 0.17씩 감소함으로써 GFR이 성장에 심대한 영향을 미치는 것을

접수 : 2009년 3월 30일, 승인 : 2009년 4월 1일
책임저자 : 정우영, 부산시 부산진구 개금동 633-165
인제대학교 부산백병원 소아청소년과
Tel : 051)890-6280 Fax : 051)895-7785
E-mail : serra0522@naver.com

알 수 있다. 또한 스테로이드제제의 복용의 형태(격일요법 vs 매일요법)와 인종적인 요인도 관여한다. 그러므로 만성 신부전 환아에서 성장장애의 문제를 극복하기 위해서는 만성신부전의 조기 진단과 함께 성장지연이 확립되기 이전 특히 사춘기 이전에 적절한 치료를 시행하는 것이 무엇보다 중요하다.

성장 지연에 관여하는 요인들

만성 신부전 환아에서 성장지연에 관여하는 요인들은 복합적이다. 알려진 중요한 요인들을 살펴보면 다양한 내분비적 변화 외에도 만성 신부전이 발생한 시기, 만성 신부전을 유발한기저 사구체 혹은 다른 신장 질환의 종류와 진행 양상, 산혈증의 정도, 영양 결핍, 신성 골이영양증, 만성 빈혈, 그리고 사춘기 기간 중의 사춘기 성장 촉진(pubertal growth spurt)의 감소 등을 들 수 있다. 영유아기에 있어서는 요독 증상으로 인한 음식물 섭취의 절대적인 감소가 중요한 요인으로 작용한다[5-7]. 그러므로 특히 2세 이전에 만성 신부전이 발생하면 불가역적인 성장의 손실은 심각하며 어떤 치료로도 이를 회복하기는 힘들다. 성장호르몬(growth hormone : GH)에 주로 의존하고 있는 학동 전기에는 환아의 상태에 따라 성장의 양상은 매우 다양하여 정상 소아와 거의 유사한 성장을 나타내거나, 반대로 매우 현저한 성장의 지연을 보이는 경우에 이르기까지 비교적 큰 편차를 보인다. 학동 후기에서부터 사춘기 전에 이르기까지의 시기가 만성 신부전 환아에 있어서 성장지연에 가장 큰 영향을 미친다. 이 시기에는 대부분의 만성 신부전 환아에 있어서의 일년간 성장속도는 정상 소아에 비해 뚜렷하게 감소되며, 사춘기 성장 촉진(pubertal growth spurt)도 불충분하다. 2006년의 NAPRTCS의 보고 [8]에 따르면 투석치료를 시작한 연령별을 기준으로 하였을 때 0-1세, 2-5세, 6-12세 연령별에 따른 Ht SDS는 각각 -2.54, -1.95, -1.67 이었다. 만성 신부전 환아의 성장에 영향을 미치는 다른 중요한 인자로는 투석 기간을 들 수 있는데, 전체 투석 기간과 성장 장

애 사이에는 유의한 상관 관계를 나타낸다. 투석을 실시하지 않고 바로 신장이식을 하는 무투석이식도 고려되고 있다[9].

만성 신부전 환아에서의 사춘기 성장

만성 신부전 환아에서는 시상하부-뇌하수체-성선 축의 변형으로 인하여 성 호르몬 증가에 따른 성장호르몬 분비가 불충분하며, 사춘기 발현이 평균 2.5년 이상 지연되고, 사춘기 기간은 오히려 짧아서 성장 촉진의 기간은 남아에서는 1년 여아에서는 1.5년 정도 단축되게 된다[7]. Schaefer 등[10]은 만성 신부전 환아에서 사춘기 이전 성장속도는 정상 소아의 45%에 불과하지만 사춘기 발현이 2.5년 정도 지연됨으로써 사춘기 이전기간 동안의 전체 성장은 정상 소아와 별다른 차이가 없다고 하였다. 그러나 사춘기 동안의 성장은 남녀 모두에서 정상 소아와 비교했을 때 각각 58%, 48%에 불과하여 최종 신장치는 결국 각각 -2.9 Ht SDS, -2.3 Ht SDS 라고 보고하였다. 사춘기 기간에 아직 말기신부전으로 진행하지 않은 만성 신부전 환아의 총 사춘기 성장(total pubertal height gain)은 이미 말기 신부전으로 진행된 환아와 비교하였을 때 훨씬 높았음이 보고되어 있다[11]. 일반적으로 위에서 언급한 만성 신부전 환자의 다양한 증상들을 적절하게 조절하는 것만으로는 성장의 문제를 해결하지 못함이 증명되면서 성장호르몬 및 성장인자에 대한 연구들이 진행되었다.

만성 신부전 환아에서의 내분비적 변화

1. 성선호르몬 분비 변화

만성 신부전 환아를 대상으로 실시한 사춘기 발달에 관한 연구[12-14]에서 황체호르몬(luteinizing hormone, LH)의 야간 과상적 분비 시작이 지연되어 있고, LH pulse 빈도가 감소되어 있음을 보고하면서 시상하부에서의 GnRH pulse generator 조절의 기능

적 결함을 주장하였다. 그럼에도 불구하고 사춘기 이전의 만성 신부전 환자의 혈장 LH 농도는 정상 이거나 오히려 증가되어 있으며, 투석 치료를 받고 있는 대부분 환자의, 최소한 남아의 테스토스테론 농도, gonadal steroid 농도가 정상임이 밝혀졌다. 이를 바탕으로 시행한 LH concentration profile 연구에서 뇌하수체 LH 분비가 현저히 감소되어 있음을 증명하였다. 이는 시상하부-뇌하수체 활동의 실제적인 감소에도 불구하고 LH clearance의 감소로 인해 실질적으로는 정상적인 LH농도를 유지함으로써 성선 자극의 저하를 예방하게 되는 것이다. 그러나 장기간 투석치료를 실시하게 되면 hypogonadotropic hypogonadism이 발생할 수도 있다. 만약 신장이식을 실시하면 LH의 분비 양상은 정상을 회복하게 되며 또한 성선 호르몬 분비도 정상화된다.

2. 성장호르몬-인슐린양 성장인자 축의 변화

성장호르몬은 출생 후의 성장을 조절하는 가장 중요한 인자이다. 뇌하수체 전엽에서 과상적으로 분비되는 이 호르몬은 성장호르몬 방출호르몬(GHRH)과 somatostatin에 의해 조절된다. 성장호르몬의 성장 촉진 효과는 주로 IGF-I에 의해 매개되며, ghrelin이 부분적으로 관여한다.

만성 신부전 환자에서 성장장애를 초래하는 주된 문제는 GH-IGF-IGFBP 축의 변화에서 기인한다[10, 11]. 만성신부전 환자에서 혈중 성장호르몬 농도는 신부전의 정도에 따라 차이가 있지만 정상이거나 오히려 약간 증가되어 있다. 사춘기전 소아에서 GH의 과상적 분비 정도와 횟수는 높은 정상 범위를 나타낸다[11]. 이러한 현상은 근래 많은 연구자들에 의해 만성신부전 환자에서는 GH의 농도는 저하되어 있지 않지만 GH에 대한 반응은 정상 소아에서와는 달리 저항성 혹은 insensitivity를 나타냄을 증명하였다. 사춘기에 들어선 만성 신부전 환자의 일부에서는 혈중 GH 농도가 저하되어 있음이 관찰되는데 이는 스테로이드의 GH 자극 민감도의 변화에 기인

한 것으로 보고하였다[10].

성장호르몬 Insensitivity

실험적인 요독증 모델에서 GH는 성장의 촉진과 대사의 효율성을 증가시켜 성장 촉진 효과를 가짐을 증명하였다[15]. 그러나 성장촉진의 효과는 sham-operated pairfed 대조군에서 요독증군에 비해 더 좋았다[16]. 인간에서는 성장의 촉진이 상대적으로 저하되어 있음에도 불구하고 혈중 GH 농도는 오히려 증가되어 있음을 관찰하였다. 이런 연구결과들은 만성 신질환을 가진 환자에서 GH insensitivity의 개념을 도입하는 중요한 계기가 되었으며 현재 가장 타당한 개념으로 정립되어 가고 있다.

GH insensitivity를 일으키는 원인 중의 하나로 표적기관의 GH 수용체의 감소를 들 수 있다. GH 수용체 분해 산물 중의 하나인 GH결합단백의 혈중 농도를 측정함으로써 조직내에 함유된 GH 수용체 밀도를 평가할 수 있는데 이는 주로 간에서 유래한다. 만성신부전 환자에서 혈중 GH결합단백 농도는 신기능 저하 정도와 밀접한 관련이 있으며 대부분에서 저하되어 있다[17]. 그러나 혈중 GH결합단백농도의 GH 수용체 밀도를 평가하는데 있어서의 역할에 대한 논란이 있다[10].

GH 저항성의 또다른 원인으로 고려되는 것은 post-receptor JAK/STAT signaling의 장애[18]이다. GH의 작용은 GH가 먼저 성장호르몬 수용체와 결합하여 dimerization이 일어나고 tyrosine kinase, Janus kinase 2 (JAK2)의 auto-phosphorylation이 되면 순차적으로 signaling 단백질인 STAT 단백질의 phosphorylation을 자극한다. 이런 단계를 거쳐 활성화되면 STAT 단백질은 핵내로 translocate되어 GH-regulated genes을 활성화시키게 된다. 즉 JAK2-STAT5b signaling pathway는 IGF-I gene expression을 위한 GH 자극에 필수적이다. 그런데 만성신부전 상태에서는 JAK signal transducer와 STAT transduction에 결함이 있는 것으로 알려져

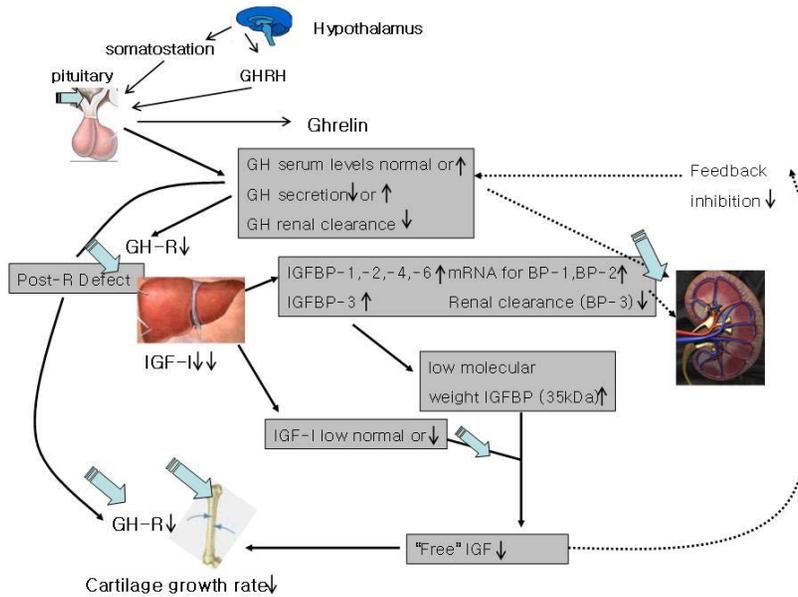


Fig. 1. Schematic presentation of altered GH/IGF-I axis in chronic kidney disease. All derangements (arrow) may contribute to GH resistance. Abbreviations : GHRH, growth hormone-releasing hormone; GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor-I; GH-R, growth hormone-receptor; IGFBP, insulin-like growth factor binding protein.

있으며 이것이 GH 저항성의 원인으로 간주되고 있다. GH에 의해 유리되는 SOCS (suppressor of cytokine signaling) 단백질 JAK2/STAT 경로의 조절에 관여하는데 SOCS의 up-regulation도 일부 관여하는 것으로 알려져 있다[19].

GH의 성장 촉진 효과는 주로 인슐린양 성장인자 I (insulin-like growth factor, IGF-I)에 의해 매개된다. 혈중에 순환하고 있는 IGF는 대부분 간에서 합성된 것이나 조직에 있는 IGF는 주로 국소적으로 만들어진 것이다. IGF는 IGF 결합단백(IGF binding protein, IGFBP)과 복합체를 이루어 혈중에 순환하는데 6종의 결합단백이 존재하는 것으로 밝혀져 있다. 이중 IGFBP-3가 혈중에 존재하는 주된 결합 단백질로 대부분이 150 kDa 복합체의 형태이다. 이 150 kDa 복합체는 IGF-I, IGFBP-3 그리고 acid labile subunit (ALS)로 이루어져 있다. 즉 IGFBP-3와 IGF-I 이 먼저 이중복합체를 형성하고 이후에

ALS가 결합되어 삼중복합체를 만든다. 이 삼중복합체는 정상적으로 체내에서 분비되는 내인성 IGF들의 70-80%를 운반하게 되어 혈중 IGF들의 주된 저장소 역할을 담당한다. 나머지 20-25%의 IGF들은 다른 IGFBP와 결합하여 이중 복합체를 형성하며 35 kDa을 형성한다[18]. 전체적으로는 IGF의 97%정도가 복합체를 형성하며 1%정도만이 자유로운 bioactive 형태로 존재한다. 건강한 소아에서는 IGF에 비해 IGFBP가 25%정도 더 많이 존재하는데 반해 만성신부전 환자에서는 IGFBP가 150%, 말기신부전 환자에서는 200% 정도 존재하여 결국에는 IGF의 bioavailability를 저하시키게 된다[21]. 만성신부전 환자에서 혈중 IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-4, IGFBP-6의 농도는 증가되어 있다[22]. IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-6는 chondrocyte의 IGF 의존성 증식을 억제한다. IGFBP-1, IGFBP-2의 농도의 증가와 신장의 촉진과는 역비례 상관관계를 지닌다

[23]. 만성신부전 환아에서 혈중 IGFBP-3 농도는 정상이지만 fragmented fraction의 농도가 증가되어 있어서 IGF에 대한 affinity는 감소되게 한다. 이러한 혈중 IGFBP의 변화가 만성 신부전 환아에서 성장장애를 일으키는 또다른 중요한 요인이 된다. 만성 신부전 환에서 혈중 free-IGF-I 농도는 감소되어 있다[21].

장기간의 스테로이드 치료도 만성 신질환 환아에서 성장장애를 초래하는 중요한 요인이다. 이미 앞에서 언급한 요독증 이외에도 스테로이드에 의한 GH/IGF-I 축의 변화도 보고되어 있다[24].

성장호르몬 치료

1983년 성장이 지연된 요독증 쥐를 대상으로 한 연구에서 성장호르몬 투여가 성장의 증가를 유발한다는 사실을 관찰하였다. 1988년 저자가 근무하였던 UCLA Medical center의 Fine 등을 위시한 많은 연구자들은 만성 신부전 환아를 대상으로 실시한 성장호르몬 유용성 연구에서 성장호르몬의 투여가 치료 전에 비해 거의 2배 정도 성장의 촉진을 가져온다는 사실을 증명하였다[25-28].

현재 성장호르몬 치료는 만성 신부전으로 인한 성장지연의 경우에 치료 효과가 과학적으로 증명된 그리고 FDA에 의해 공인된 치료 방법이다. GH 치료에 대한 반응은 여러 요인에 의해 결정된다. 사춘기 이전의 2세 이상 소아가 신장이 3 백분위수 미만이거나 일년 동안의 성장 속도가 50 백분위수 미만일 경우 성장호르몬 치료의 가장 적절한 대상이 되는데, 성장 지연이 확립되기 이전에 조기에 실시하는 것이 효과적이다. 일반적으로 성장호르몬 치료 후 첫 해의 성장 속도 증가는 치료 전에 비해 약 2배 정도가 된다[28]. 성장호르몬을 장기간 투여할 경우 지속적인 성장 증가가 가능하며 결국에는 최종 신장치의 증가를 가져온다는 결과들이 보고되고 있다[7, 26]. 성장호르몬 치료는 만성 신부전의 고식적인 치료 중에 시행할 것을 권유하고 있으며, 투석을 시작했을 경우에

도 초기에 가장 현저한 효과가 있음이 보고되어 있다. 성장호르몬 치료 후 성장 속도의 증가 정도는 치료 전 IGF-I 농도가 낮을수록 사춘기 이전의 연령이 어릴수록 성장 효과가 더 좋다고 하였다. Gipson 등 [30]은 성장호르몬을 복막 투석액 내에 섞어서 복강내로 주입하였을 때 피하주사의 경우와 같이 성장의 증가가 있었다고 보고하였다. 평균 신장 증가치는 1년 후에 기저치 4.6 Cm/yr에서 8.5 Cm/yr, 2년 후에 6.1 Cm/yr 였다. 성장호르몬을 복강내로 투여하였을 때 성장호르몬 투여 4시간 후에 최고 혈중 농도를 나타내었으며 혈중 반감기는 4.6 시간이라고 하였다. 치료 도중 복막염의 발생이나 기타 다른 합병증은 없었다고 하였다. 연구자들에 따라 약간의 이견은 있지만 일반적으로는 0.35 mg/kg/week (28 IU/m²/week)의 높은 용량으로 피하 주사하는 방법이 추천되고 있다[24-27]. 많은 연구에서 저용량의 성장호르몬 치료는 치료 효과가 미약하다는 사실을 입증하였다[6, 23-29]. 장기간의 성장호르몬 치료에도 불구하고 뚜렷한 부작용 없이 성장의 증가가 지속된다는 보고가 대부분[31]이지만 특히 신장 이식 후에 성장호르몬 치료는 면역 반응을 상향 조절시켜 거부 반응을 증가시키고 사구체 경화증 및 신기능 저하를 진행시키므로 이전에 거부 반응의 병력이 없었던 환아에 국한시켜야 한다는 주장[32]도 있다.

References

- 1) Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1195-204.
- 2) Lee JW, Kim JS, Kim YY, Kim YH, Yoon YC, Chung WY. Evaluation of effect of renal transplantation on growth in children with chronic renal failure. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2006;10:219-27.
- 3) Tejani A, Fine R, Alexander S, Harmon W, Stablein D. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. *The North*

- American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Pediatr* 1993;122:397-402.
- 4) Jabs K, Sullivan EK, Avner ED, Harmon WE, Alternate day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or long-term graft function. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1996;61:31-6.
 - 5) Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR, Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease, *Pediatr Nephrol* 2002; 17:450-5.
 - 6) Goman G, Fivus B, Frankenfield D, Warady B, Watkins S, Brem A, et al. Short stature and growth hormone use in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1794-800.
 - 7) Hokken-Koelega AC, Saenger P, Cappa M, Greggio N. Unresolved problems concerning optimal therapy of puberty in children with chronic renal disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(Suppl2):945-52.
 - 8) Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS databases. *Pediatr Nephrol* 2006;21:793-9.
 - 9) Cransberg K, Smits JM, Offner G, Nauta J, Persijn GG. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the eurotransplant experience. *Am J Transplant* 2006;6:1858-64.
 - 10) Schaefer F, Veldhuis JD, Stanhope R, Jones J, Scharer K. Alterations in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after renal transplantation. Cooperative Study Group of Pubertal Development in Chronic Renal Failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1944;78:1298-306.
 - 11) Roelfsema V, Clark RG. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1297-306.
 - 12) Oertel PJ, Lichtwald K, Hafner S, Rauh W, Schoenbeg D, Scharer K. Hypothalamo-pituitary-gonadal axis in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1983;24(Suppl 15):S34-9.
 - 13) Giusti M, Perfumo F, Verrina E, Cavallero D, Piaggio G, Gusmano R, et al. Biological activity of luteinizing hormone in uraemic children: spontaneous nocturnal secretion and changes after administration of exogenous pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone-preliminary observations. *Pediatr Nephrol* 1991;5:559-65.
 - 14) Schaefer F, Seidel C, Mitchell R, Scharer K, Robertson WR, CSPCRF. Pulsatile immunoreactive and bioactive luteinizing hormone secretion in adolescents with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1991;5:566-71.
 - 15) Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, Eggl P, Heinrich U, Zapf J et al. Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int* 1988;33:45-52.
 - 16) Samaan NA, Freeman RM, Growth hormone levels in severe renal failure. *Metabolism* 1970; 19:102-13.
 - 17) Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H, Broyer M, Rappaport R, Tonshoff B et al. Plasma growth hormone-binding activity is low in uremic children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:545-7.
 - 18) Rabkin R, Sun DF, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol* 2005;20:313-8.
 - 19) Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1549-57.
 - 20) Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S, Insulin-like growth factor-binding protein serum other biological fluids: regulation and functions. *Endor Rev* 1997;18:801-31.
 - 21) Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Tonshoff B, Mehls O, Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uraemia. *Pediatr Nephrol* 1991;5:539-44.
 - 22) Ulinski T, Mohan S, Kiepe D, Blum WF, Wingen AM, Mehls O et al. Serum insulin-like

- growth factor binding protein (IGFBP)- 4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol* 2000;14:589-97.
- 23) Tonshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S, Growth Hormone insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005;20:279-89.
- 24) Mehls O, Wuhl E, Tonshoff B, Schaefer F, Nissel R, Haffner D. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatrica* 2008;97:1159-64.
- 25) Fine RN, Kohaut E, Brown D, Kuntze J, Attie KM. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency, with recombinant human growth hormone. *Kidney Int* 1996;49:781-5.
- 26) Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med* 2000; 343:923-30.
- 27) Hertel NT, Holmberg C, Ronnholm KA, Jacobsen BB, Olgaard K, Meeuwisse GW et al. Recombinant human growth hormone treatment, using two dose regimens in children with chronic renal failure—a report on linear growth and adverse effects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;5:577-88.
- 28) Fine RN, Kohaut E, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *Genetech Cooperative Study Group. J Pediatr* 1994; 124:374-82.
- 29) Mahan JD, Warady BA, Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature un pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006;21:917-30.
- 30) Gipson DS, Kausz AT, Striegel JE, Melvin TR, Astrom LJ, Watkins SL, Intraperitoneal administration of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2001;16:29-34.
- 31) Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S. Adverse events with GH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr* 2003;142:539-45.
- 32) Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Quintela MJ, Malaga S, Loris C. Predictors of final height after renal transplantation during childhood: a single-center study. *Nephron* 2000;86:266-73.