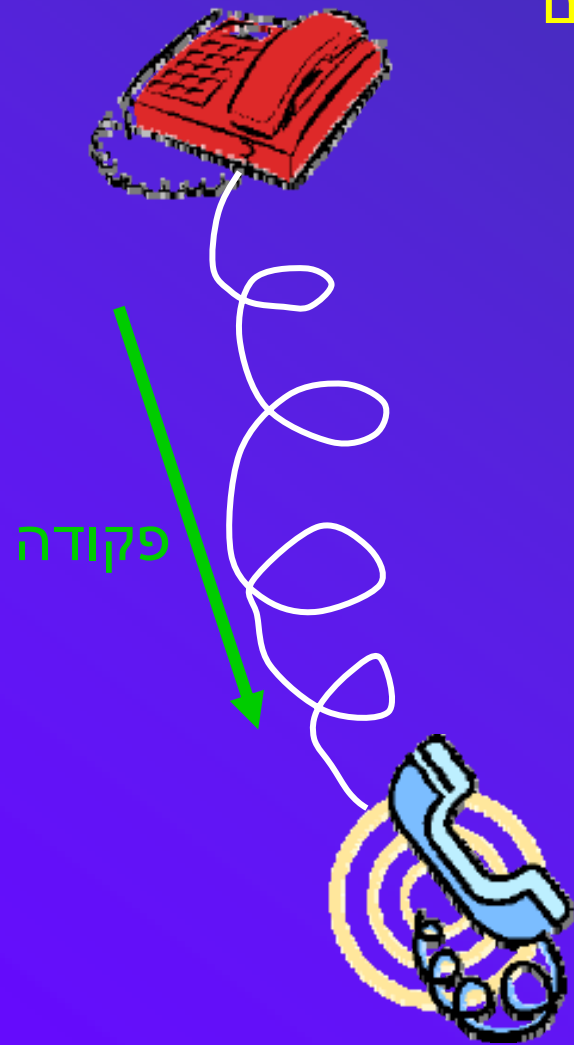


# הכנת מתמחים פדיאטריה שלב א' אנדוקרינולוגיה



פיליפ, מאי 2009

מערכת  
עצבים



מערכת  
אנדוקרינית



פיליפ, מאי 2008

# מקרים מלמדים

- מתוך הפרק המסכם סיפורי חולים והטיפול בהם.  
ספר גדילת ילדים מאי 2008
- נאסף מתיקי המכון ונכתב על ידי ד"ר רויטל נימרי.

# מקרים מלמדים - תיאורי חולים

## חולה א

- תינוקת בת חודש וחצי הופנתה להערכה אנדוקרינית עקב הפרעה בתפקודי בלוטת התריס, שהתגלתה במסגרת בירור של צהבת ממושכת.

# רקע – חולה א

- נולדה לאחר הריון תקין בשבוע 38 בניתוח קיסרי עקב מצג עכוז במשקל 2.295 ק"ג - קטנה לגיל ההריון, SGA
- לאחר הלידה הונשמה למשך יממה עקב מצוקה נשימתית.
- במסגרת הערכתה אובחנו שני כלי דם טבוריים, פגם במחיצה הבין חדרית VSD, וצהבת שטופלה בפוטותרפיה במשך 10 ימים, בירור צהבת היה תקין.
- ילדה ראשונה להורים בריאים ממוצא אשכנזי שאינם קרובי משפחה:
- גובה האב הוא 184 ס"מ, וגילוח ראשון בגיל 15 שנה.
- גובה האם הוא 156 ס"מ, ומחזור ראשון בגיל 18 שנה.
- במשפחה הרחבה ישנם בני משפחה מצד האם המטופלים עקב תת-פעילות של בלוטת התריס.

# בדיקה גופנית – חולה א

## בדיקה גופנית בגיל חודש וחצי:

- אורך: 50 ס"מ SDS 2.19 –
- משקל: 3.65 ק"ג SDS 2.11 -
- היקף ראש: 35.6 ס"מ SDS 1.79 -
- תינוקת חמודה, ערנית, לא נמוש גויטר, פונטנלה קדמית פתוחה בקוטר 2 ס"מ ואחורית סגורה. ללא סימנים קליניים של היפותירואידיזם מלבד צהבת בעור ובלחמיות.

## בגיל חודש וחצי עקב צהבת ממושכת בוצע הבירור הבא:

- בילירובין: 8.8 mg/dl , ישיר 0.7 mg/dl
- אנזימי כבד מעט מוגברים: GOT 60 U/L, GPT 25 U/L
- בדיקת מעבדה להערכה של אנמיה המוליטית, הפטיטיס ומחלות זיהומיות מולדות הייתה שלילית.

## תפקודי בלוטת התריס:

- TSH 10 mIU/L – טווח נורמה לגיל ( 0.4 – 7 )
- FT4 8.0 pmol/L – טווח נורמה ( 10.5 - 25 )

פיליפ, מאי 2009

# חולה א - הדמיה

- לסיכום, רמת TSH מוגברת ורמת FT4 נמוכה בבדיקות המעבדה. האבחנה היא תת-פעילות של בלוטת התריס. להשלמת הבירור בוצע מיפוי של בלוטת התריס:

## סיבת ההפניה

בת כחודש וחצי.  
ממצא המתאים לתת פעילות של בלוטת התריס.  
TSH-10, 8-FT4.

## ביצוע המיפוי

מופתה בלוטת התריס לאחר הזרקת TC - פרטכנטאט.

## ממצאים

הודגמה בלוטת התריס במקומה הנראית קטנה ביותר ובעלת קליטה ירודה ביותר.  
לא הודגמה רקמת בלוטת תריס אקטופית.

## סיכום

בלוטת תריס קטנה ובעלת קליטה ירודה ביותר.

פיליפ. מאי 2008

## TYPICAL UNTREATED CRETINS

Characteristics Becoming More Obvious with Advancing Age



5 months



11 months



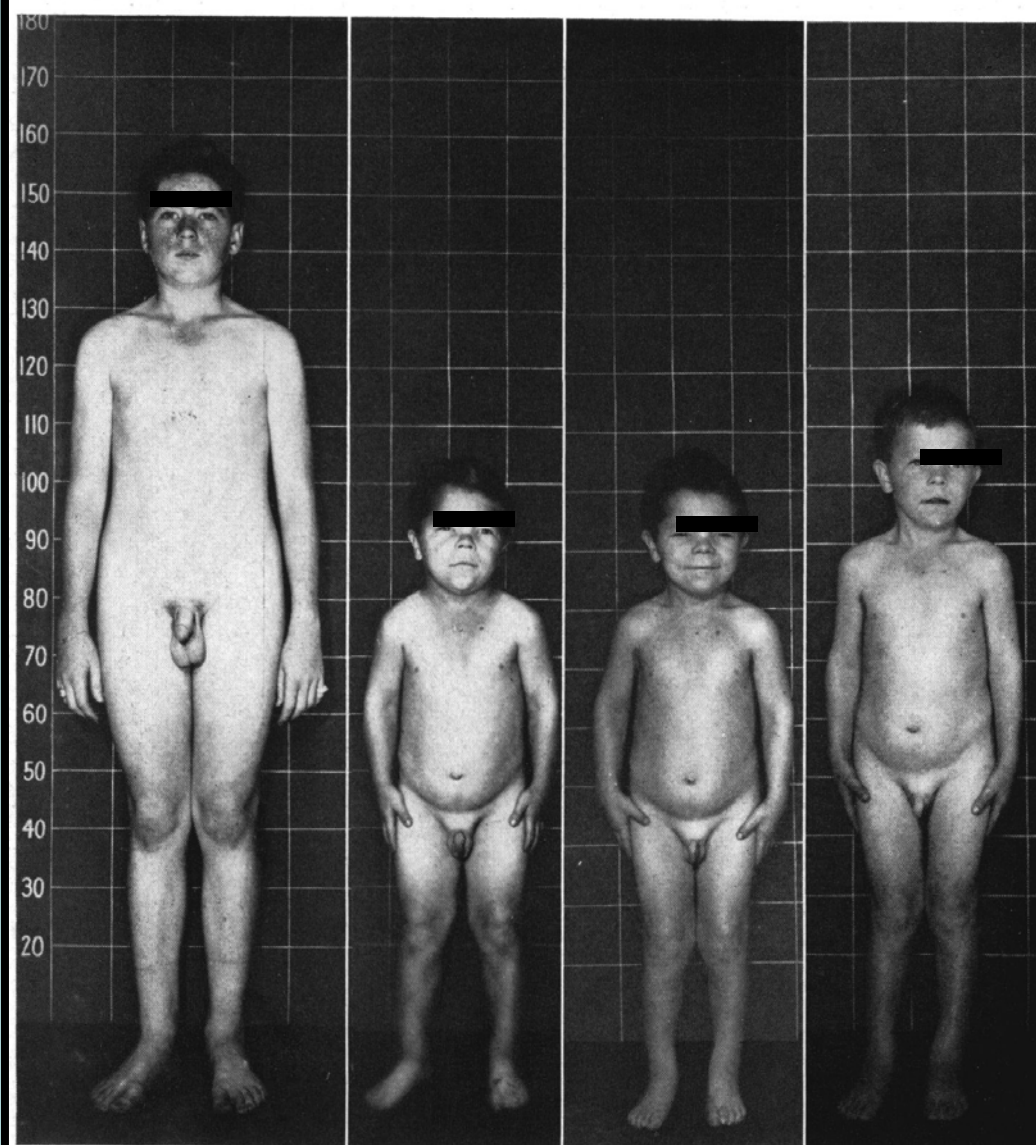
2½ years



17 years  
Height age: 18 mos.



# CRETIN—NOT TREATED UNTIL AGE 15½ YEARS



Normal

Cretin Untreated

Treated

15-0

15-6

15-8

16-5

# חולה א - מעקב

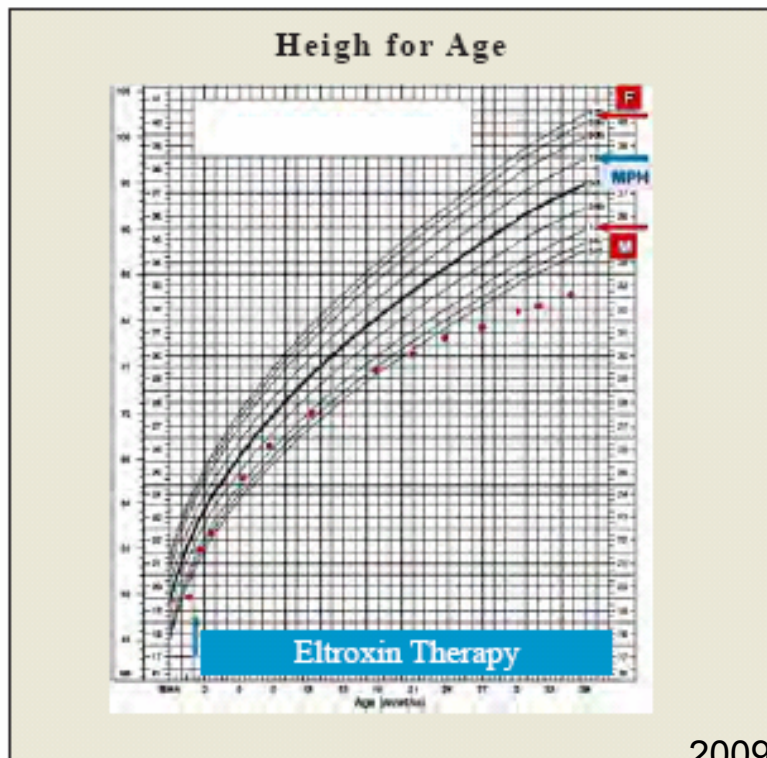
- על-פי הנתונים הללו, בוצעה אבחנה של היפותירואידיזם מולד והוחל טיפול באלטרוקסין. להלן בדיקות המעבדה לאחר התחלת הטיפול:

גיל - חודשים	1.3	1.5	2	4	12	24	63
TSH mIU/L (0.4-4 mIU/L)	10	11	0.34	0.14	0.07	0.08	0.68
FT4 pmol/L (10.5-25.7 pmol/L)	8.8	11	23.2	13.9	17.6	14.5	14.2
מינון אלטרוקסין $\mu\text{g/kg/d}$			13	4.4	2.9	2.5	2.2

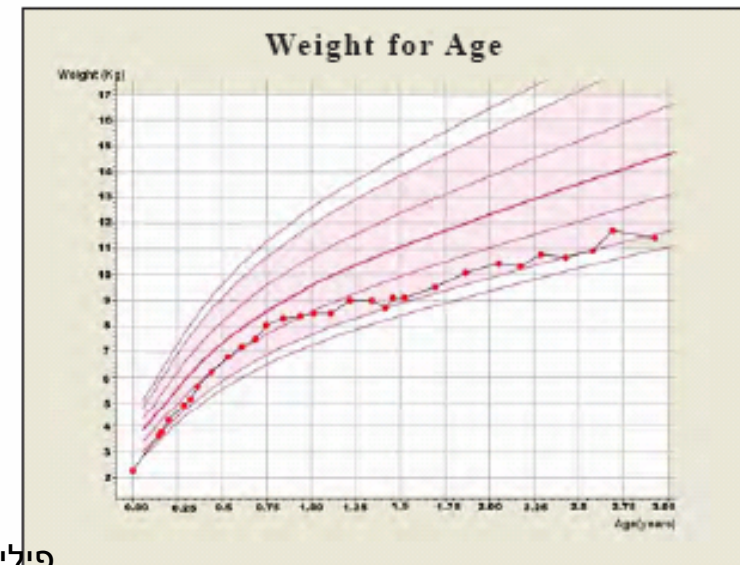
פיליפ, מאי 2009

- בבדיקתה במסגרת המעקב בגיל שנה וחצי, נצפתה עלייה איטית במשקל והאטה בקצב הצמיחה הליניארית.
- הפעוטה סבלה ממספר מחלות וירליות, אך התפתחותה הפסיכומטורית הייתה תקינה. בוצע בירור, שכלל: ספירת דם, שקיעת דם, כימיה כללית וצליאק, והוא היה תקין.

עקומת גובה



עקומת משקל



פיליפ, מאי 2009

# חולה א – הערכת מלאי הורמון גדילה

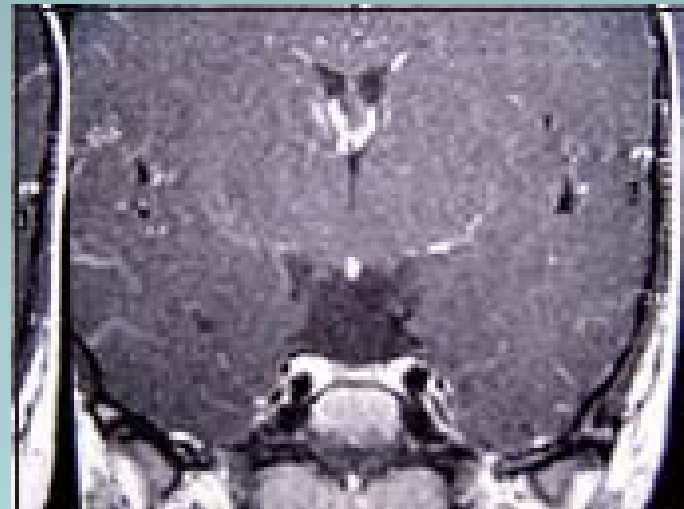
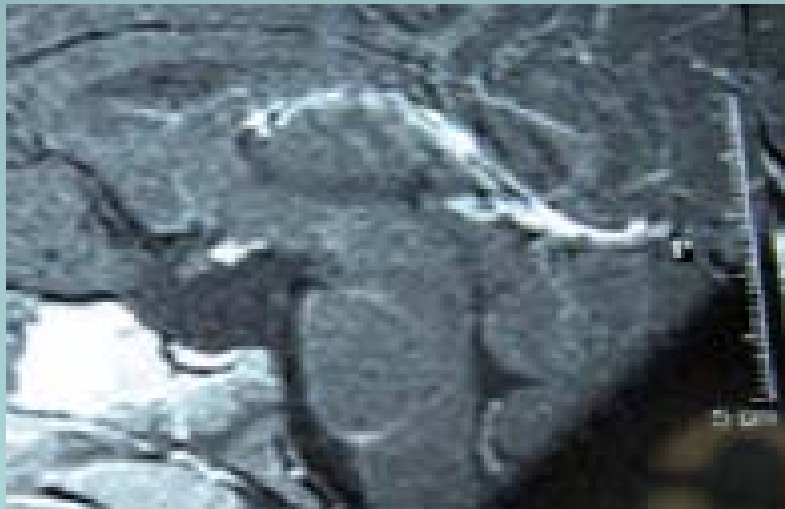
- בבדיקת הציר להורמון גדילה נמצאה הפרשה ירודה של ההורמון בשני טסטים ורמת IGF1 נמוכה.

<b>GH ng/ml</b> <i>Glucagon Test</i>	<b>GH ng/ml</b> <i>Clonidine Test</i>	<b>זמן</b> <b>דקות</b>
1.8	0.6	0
	1.5	60
	0.8	90
3.3	0.5	120
0.3		180
0.3		240

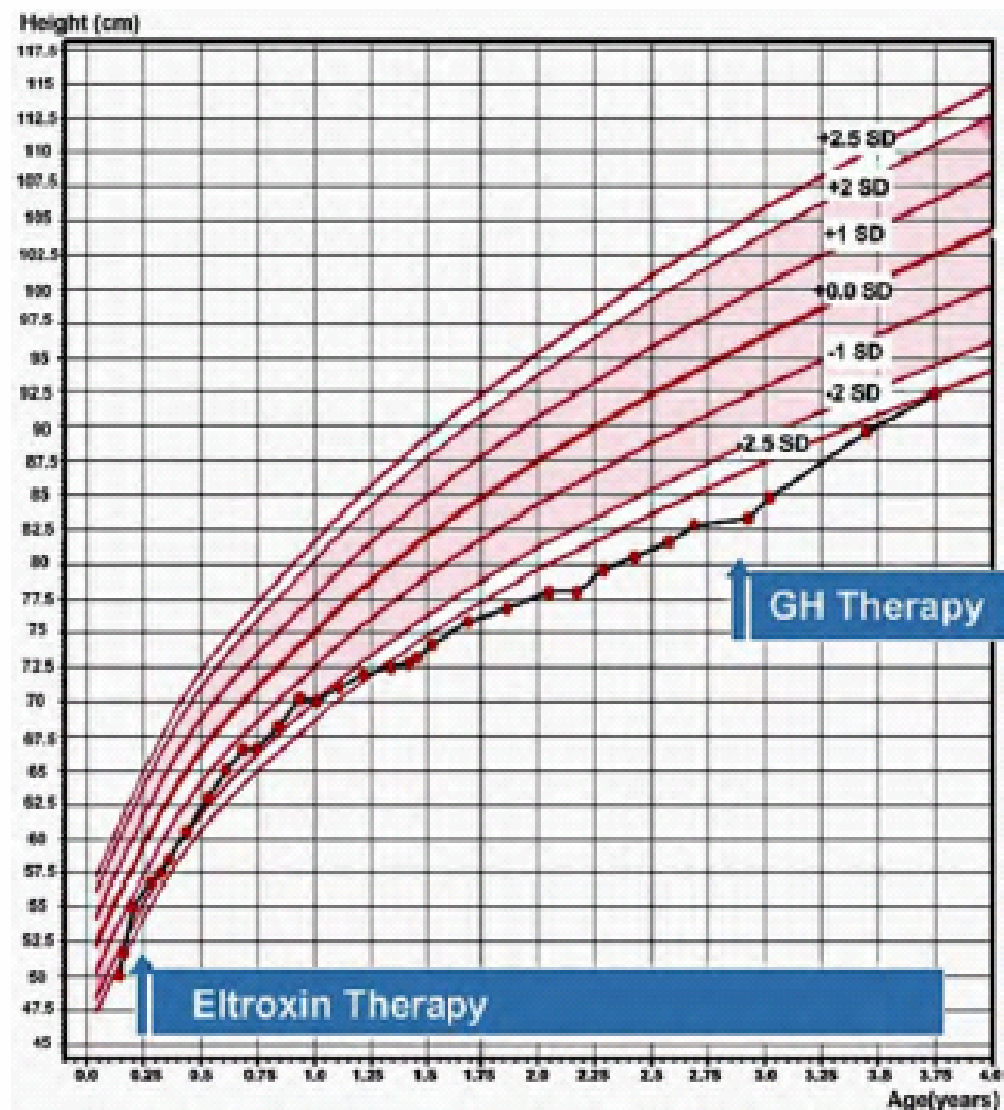
# חולה א – הדמית היפופיזה

## • הדגמת MRI של ההיפופיזה

היפופיזה קדמית קטנה, לא הודגם גבעול, היפופיזה אחורית אקטופית



# חולה א – מעקב



- בביקור האחרון  
במרפאה בגיל 3.8  
שנים: מטופלת  
בהורמון גדילה  
ובאלטרקסין.

## מדדי גדילה:

- אורך: 92.4 ס"מ  
- 1.77 SDS
- משקל: 12.4 ק"ג  
- 1.96 SDS
- גיל עצמות מתאים  
לגיל 3 שנים.

# Classification of Familial Deficiency

Genetics		Endogenous GH	Response to GH	Associated Deficiencies	Molecular Basis
<i>Isolated GH Deficiency</i>					
IA	AR	Absent	Transient	—	GH1 deletion or mutation
IB	AR	Reduced	+	—	? GH1 mutation
II	AD	Reduced	+	—	? Dominant negative
III	X-linked	Reduced	+	—	?
<i>Multiple Pituitary Deficiencies</i>					
I	AR	Reduced	+	LH, FSH, TSH, $\pm$ ACTH	?
IB	AR	Absent or severely reduced	+	Prolactin, TSH	<i>Pit-1</i> mutation or deletion
II	X-linked	Reduced	+	LH, FSH, TSH	?





**20 years old with idiopathic pituitary dwarfism and deficiencies of gonadotropins, thyrotropin, corticotropin and GH.**

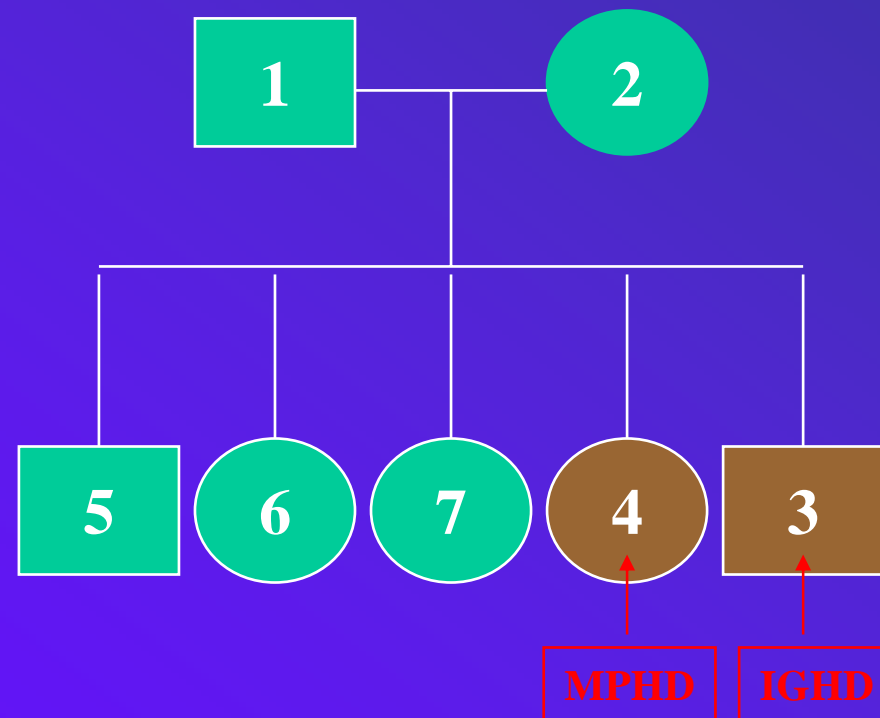


# Transcription Factors With a Role in Pituitary Development

Transcription factor	Time of expression (in mouse pituitary)	Expression site (in mouse pituitary)	Animal model for gene defect (mouse)	Known function (possible function <sup>a</sup> )
P-Lim (Lhx-3, Lim 3)	E9.5–	Rathke's pouch	P-Lim double knockout mice	Formation of Rathke's pouch, together with Ptx-1 induction of $\alpha$ GSu expression, differentiation of somatotrophs, lactotrophs, thyrotrophs and gonadotrophs
Prop-1	E10–E15	Rathke's pouch (somato-, lacto-, thyro- and gonadotroph cells)	Ames dwarf mouse	Proliferation of cells that later express Pit-1, differentiation of gonadotroph cells
Pit-1 (POU1F1)	E13.5–	Rathke's pouch (somato-, lacto- and thyrotroph cells)	Snell and Jackson dwarf mice	Differentiation and proliferation of somato-, lacto- and thyrotroph cells

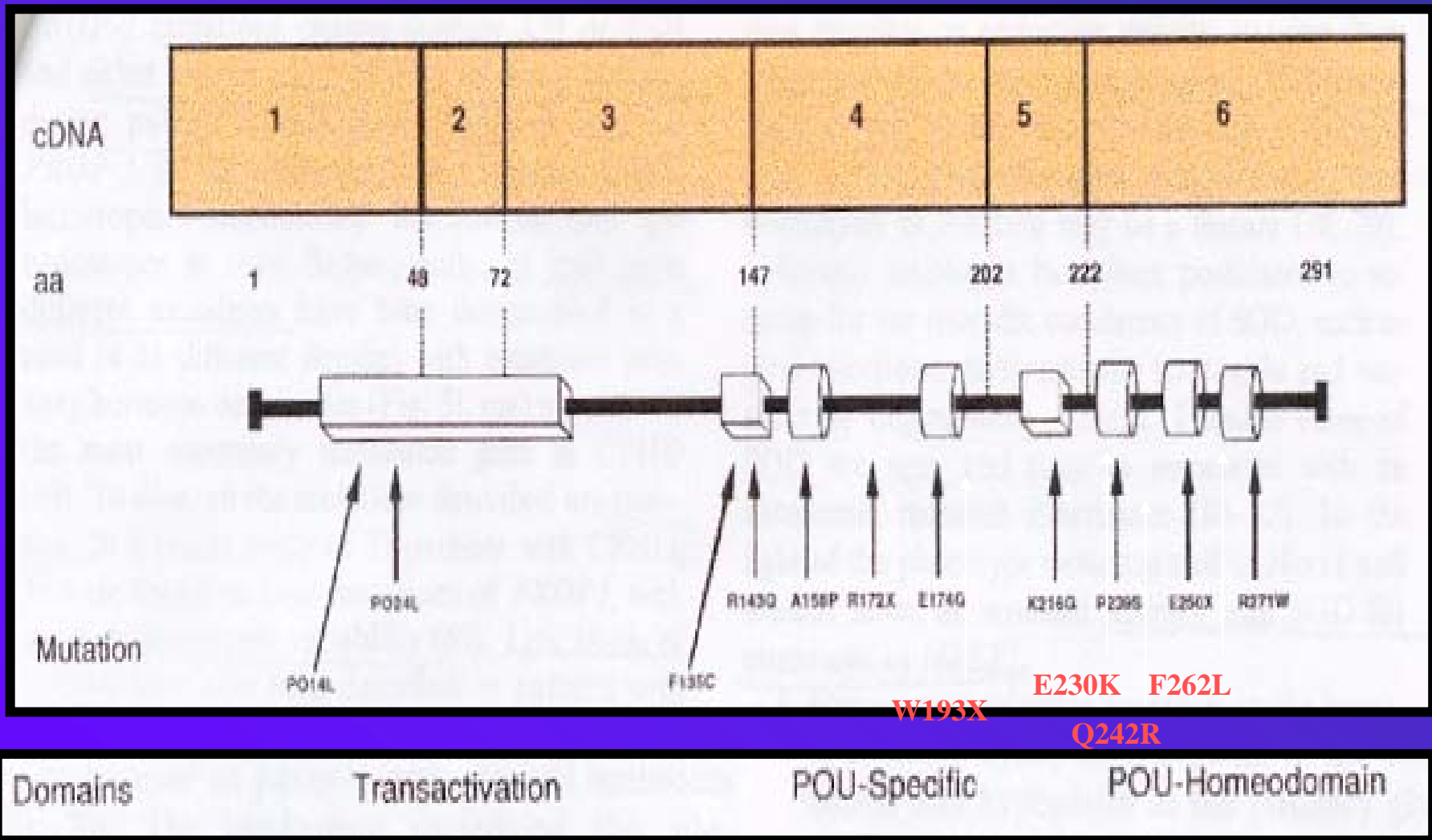
E = Embryonic day.  
<sup>a</sup> Possible functions deduced from analysis of mouse mutants.

# Phenotypic Variability in Familial MPHD: A novel mutation in PIT-1 (E230K)

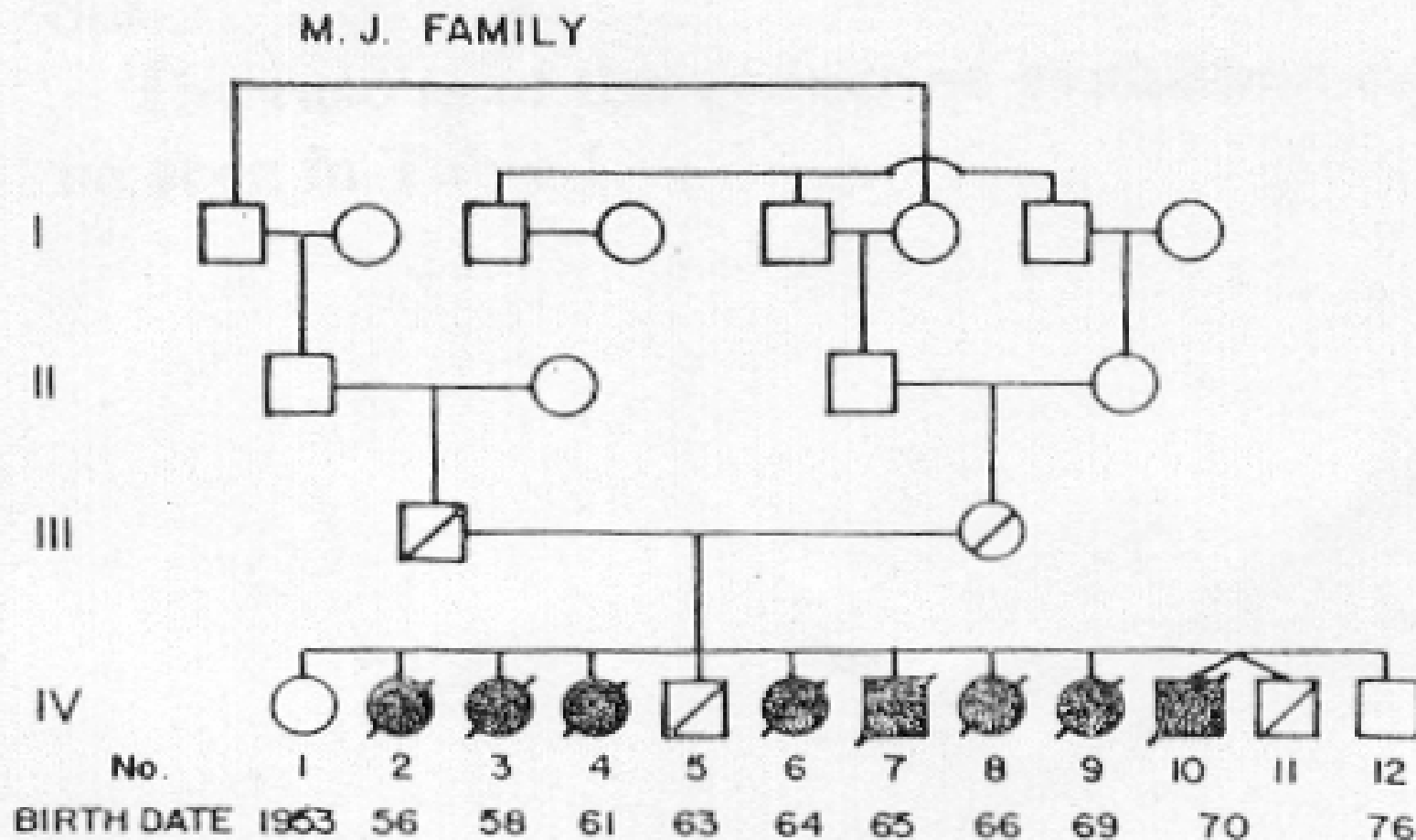


Gat-Yablonski G. et al JPEM 2002

# PIT-1 Gene and Protein Structure



# The M.J Family- Hereditary MPHD



*Fig. 1.* Relevant parts of the M. J. family tree as reported by the parents. ■●, pituitary insufficiency; □○, underwent endocrine and genetic markers studies.

# R120C: A common mutation in Prop-1

## PROP-1 Gene Mutation (R120C) Causing Combined Pituitary Hormone Deficiencies with Variable Clinical Course in Eight Siblings of One Jewish Moroccan Family

L. Lazar<sup>a</sup> G. Gat-Yablonski<sup>b</sup> L. Kornreich<sup>c</sup> A. Pertzalan<sup>a</sup> M. Phillip<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute for Endocrinology and Diabetes, <sup>b</sup>Felsenstein Medical Research Center, and <sup>c</sup>Department of Imaging, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tiqva, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

### Key Words

Combined pituitary hormone deficiency - PROP-1 gene - R120C mutation - Consanguineous family

### Abstract

**Background:** PROP-1 gene mutations have been described in patients with combined pituitary hormone deficiencies (CPHD). **Methods:** Clinical follow-up and molecular analysis of the PROP-1 gene were performed in 4 affected sisters of one consanguineous family, in whom 8 members had CPHD. **Results:** The 4 sisters were homozygous for the same R120C mutation. Growth hormone and thyroid-stimulating hormone deficiencies were diagnosed concomitantly in all subjects, but at different ages (5.5–10.8 years). All 8 subjects exhibited complete gonadotropin deficiency with failure of spontaneous

course. Therefore, continuous follow-up with repeated endocrine evaluations is mandatory to provide proper hormone substitution therapy.

Copyright © 2003 S. Karger AG, Basel

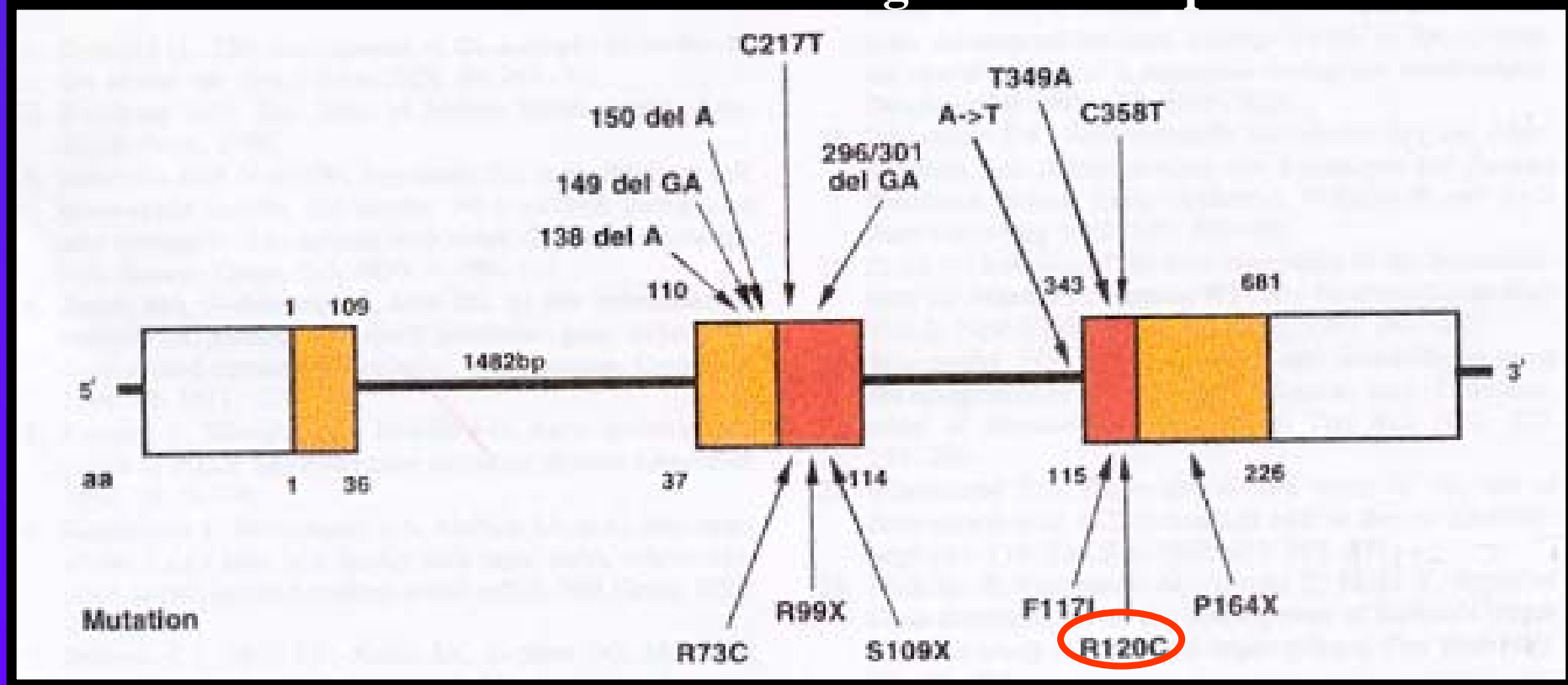
### Introduction

In 1979, our group [1] described a Jewish Moroccan family in whom 8 of 12 siblings were found to have combined pituitary hormone deficiencies (CPHD) – growth hormone (GH), thyroid-stimulating hormone (TSH), prolactin (PRL), and gonadotropins – whereas the parents and the other 4 siblings had no hormonal deficiencies and were of normal height for age and sex. In the light of the high rate of consanguineous marriages throughout this family's history and the fact that the grandparents were

2008;30:227–231

# Mutations in the Prop1- gene

DNA binding      Transcriptional activation



1. Most of the mutations are located in the homeobox domain
2. The mutations are recessive in nature.

# חולה ט

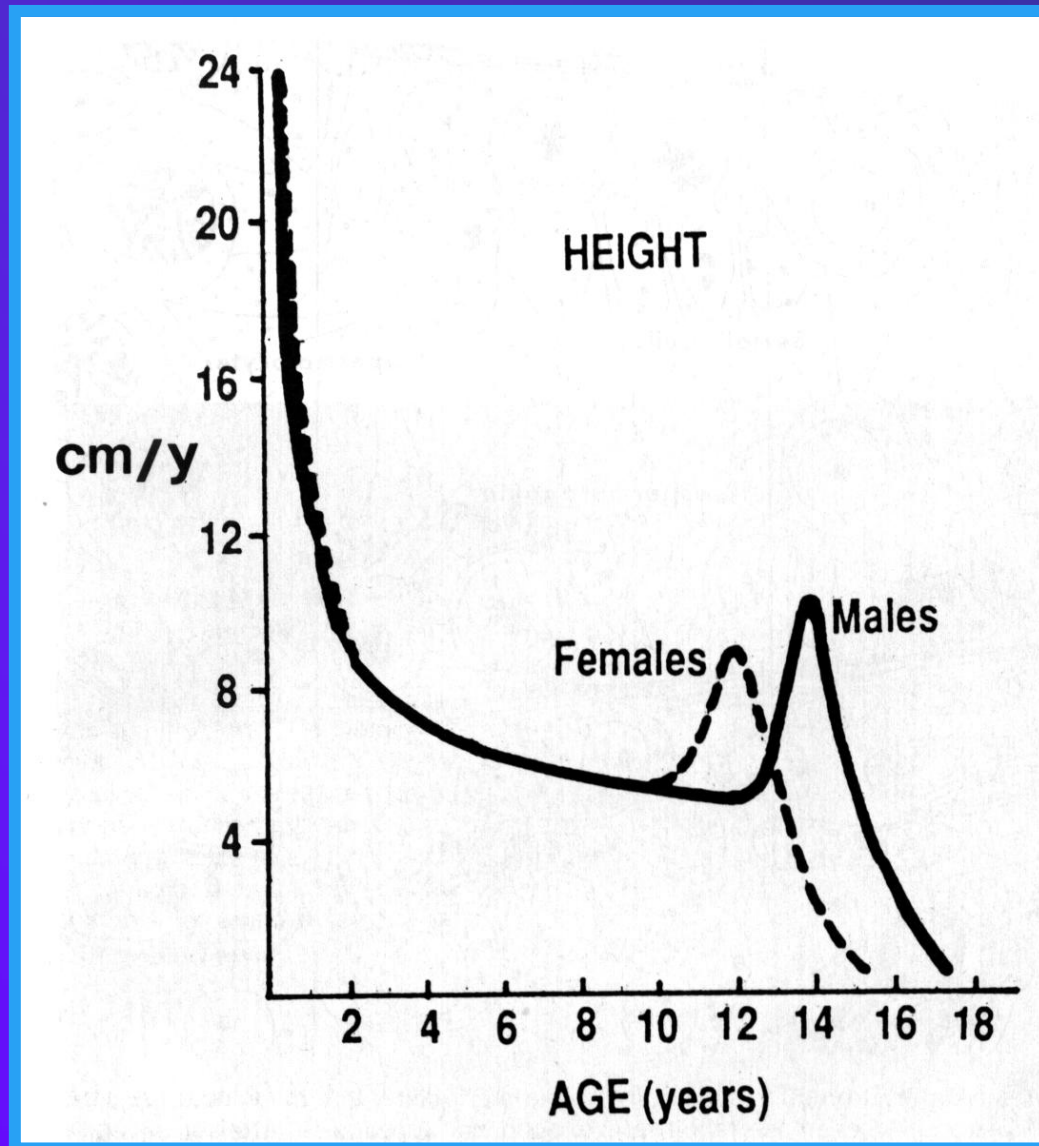
בת 14 שנים, הופנתה להערכה עקב האטה  
בגדילה ואיחור בהתבגרות המינית.

# Growth During Puberty





# The Pubertal Growth Spurt



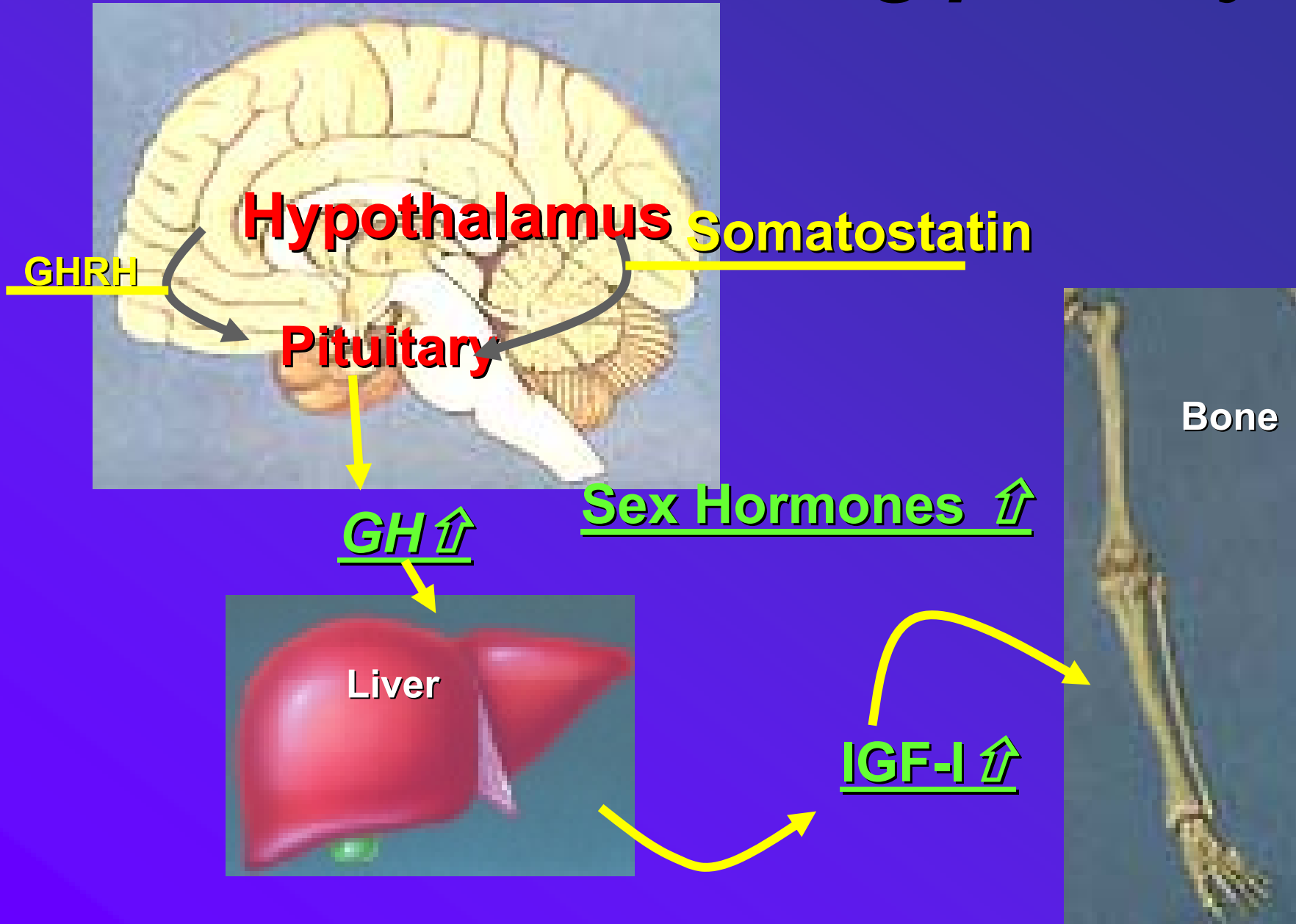
# Height Growth

Average growth spurt lasts 24-36 months

Pubertal growth accounts for 20-25% of final adult height

PHV (peak height velocity) occurs 2 years later for boys than for girls

# **GH-IGF-Axis *during puberty***



# Pubertal Growth Spurt is Induced by Gonadal Steroids

## 1. Central mechanism

Gonadal steroids  $\uparrow \rightarrow$  GH  
 $\uparrow \rightarrow$  IGF-1  $\uparrow$

## 2. Direct effect on cartilage and bone

Gonadal steroids stimulate  
production of IGF-1 and other local  
factors

Endocrinology, April 1999, p. 1901-1910  
0013-7227/99/\$03.00+0  
Copyright © 1999, The Endocrine Society

Vol. 140, No. 4

### **Testosterone Stimulates Insulin-Like Growth Factor-I and Insulin-Like Growth Factor-I-Receptor Gene Expression in the Mandibular Condyle--A Model of Endochondral Ossification**

Gila Maor, Yael Segev, and Moshe Phillip

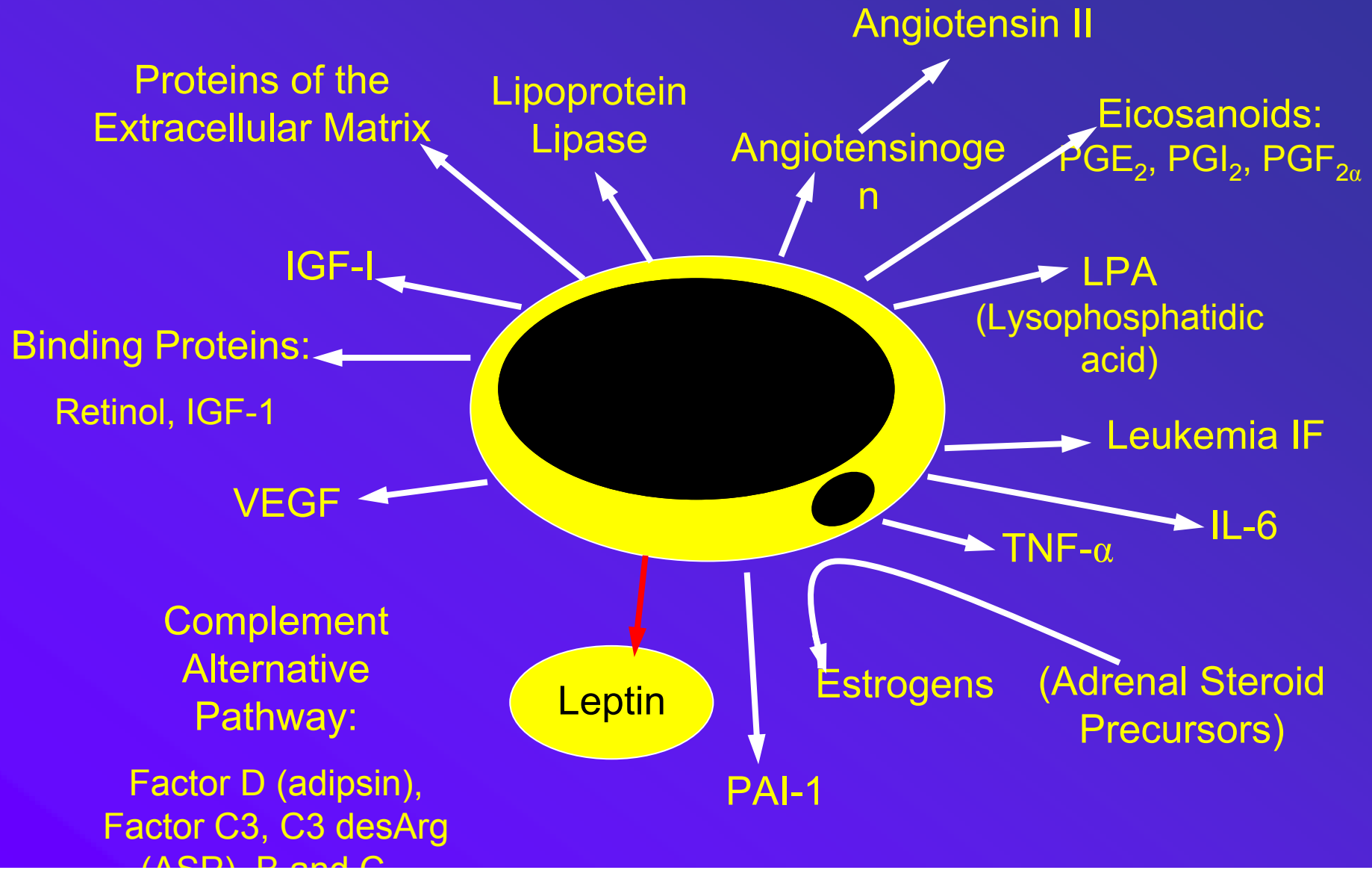
*Department of Morphological Sciences (G.M.), The B. Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa 31096, Israel; Molecular Endocrine Laboratory Soroka Medical Center (Y.S., M.P.), Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva 84101, Israel; and Felsenstein Medical Research Center (M.P.), Institute for Endocrinology and Diabetes, Schneider Children's Medical Center, Beilinson Campus, Petach Tikva 49202, Israel*

Received June 2, 1998.

#### **Abstract**

Puberty is associated with an increase in the plasma concentration of sex steroids, GH, and insulin-like growth factor-I (IGF-I). Gonadal steroid hormones are important for the normal pubertal growth spurt and skeletal growth. The mechanism by which gonadal steroids induce skeletal growth is still not fully understood. To better understand the direct effect sex steroids have on bone growth, we studied an isolated organ culture system of the mandibular condyle, derived from 3.5-5.5-week-old male and female mice. We found that testosterone  $10^{-6}$  M, but not estradiol, stimulated thymidine incorporation into the DNA of male-derived condyle. Three days of testosterone treatment doubled the condyle size and increased the chondroprogenitor zone, while maintaining the normal gradient of the developing chondrocytes. Immunohistochemistry and *in situ* hybridization techniques showed that testosterone stimulated IGF-I and IGF-I-R and their messenger RNAs (mRNAs) mainly in the mature chondrocyte layer. Immunoneutralization of IGF-I in the testosterone-treated condyle caused the disappearance of the chondroblast and young chondrocyte layers, though the progenitor cell layer remained almost unaffected. Overtreatment with testosterone (dose or duration) accelerated condylar ossification. In the presence of testosterone  $10^{-5}$  M (high dose), calcification "climbs" up to the chondroprogenitor zone, and most of the condylar chondrocytes are replaced by bone tissue. Similar changes occurred after 7 days of testosterone treatment (long duration) with  $10^{-6}$  M. In conclusion, testosterone stimulates growth and local production of IGF-I and IGF-I-R in chondrocyte cell layers of an isolated organ culture of mice mandibular condyle. Part of the effect testosterone has on condylar growth is mediated by IGF-I. (*Endocrinology* 140: 1901-1910, 1999)

# Adipose Cells as Secretory Cells

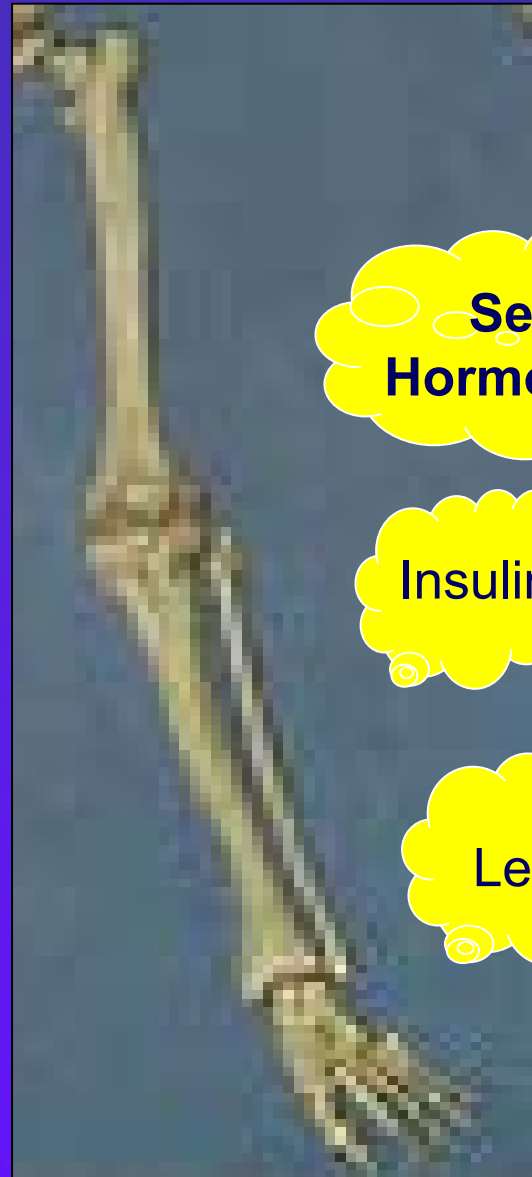




GH



IGF-I

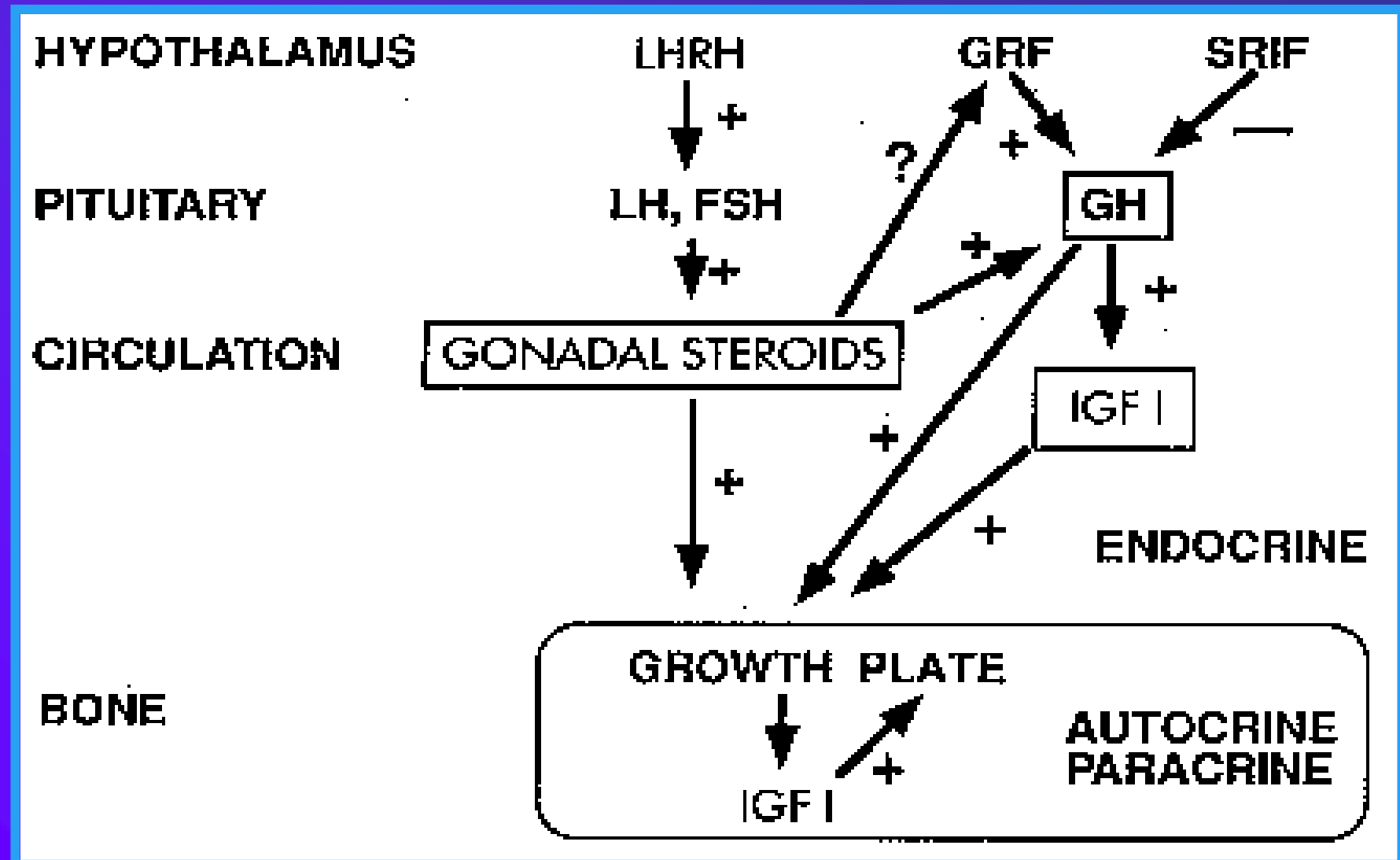


Sex  
Hormones

Insulin

Leptin

# Interactions of The Major Growth-promoting Hormones During Puberty



# Delayed Puberty

## Definition

- Lack of development of secondary sex characteristics by 14 yrs of age in boys and by 13 yrs of age in girls
- Failure to complete sexual maturation within 4.5 to 5 yrs of onset



# Delayed or Incomplete Adolescent Maturation

## Girls

- The age at which half of all girls develop breast “buds” is ~10 yrs.

- Mean + 2SD = 12
- Mean + 3SD = 13

Evaluation: no breast “budding” by age 12-13

- Average of menarche is 12.5 yrs

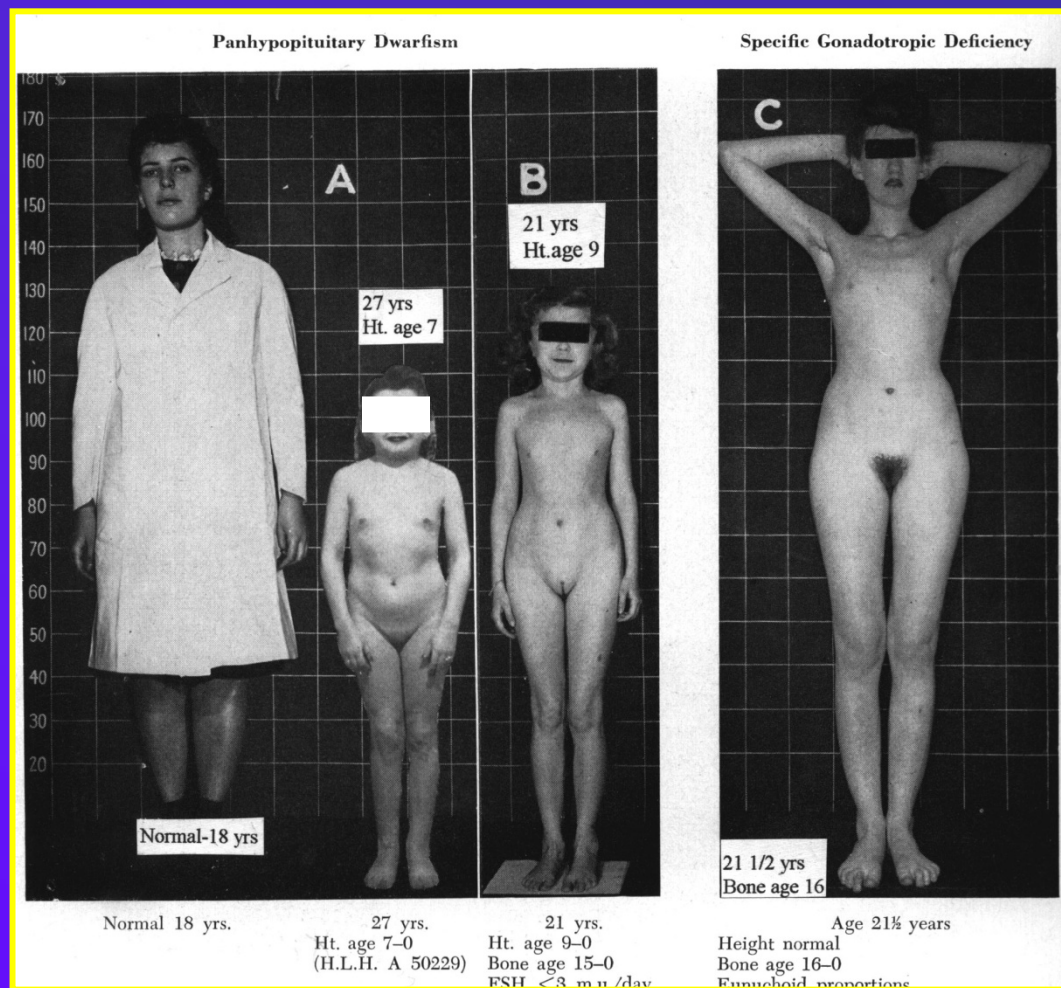
- Mean + 2SD = 14
- Mean + 3SD = 15

Evaluation: no menarche by age 14-15

- From breast development to menarche ~2 yrs (1.5 - 3)



# DELAYED PUBERTY



# Delayed or Incomplete Adolescent Maturation

## Differential Diagnosis

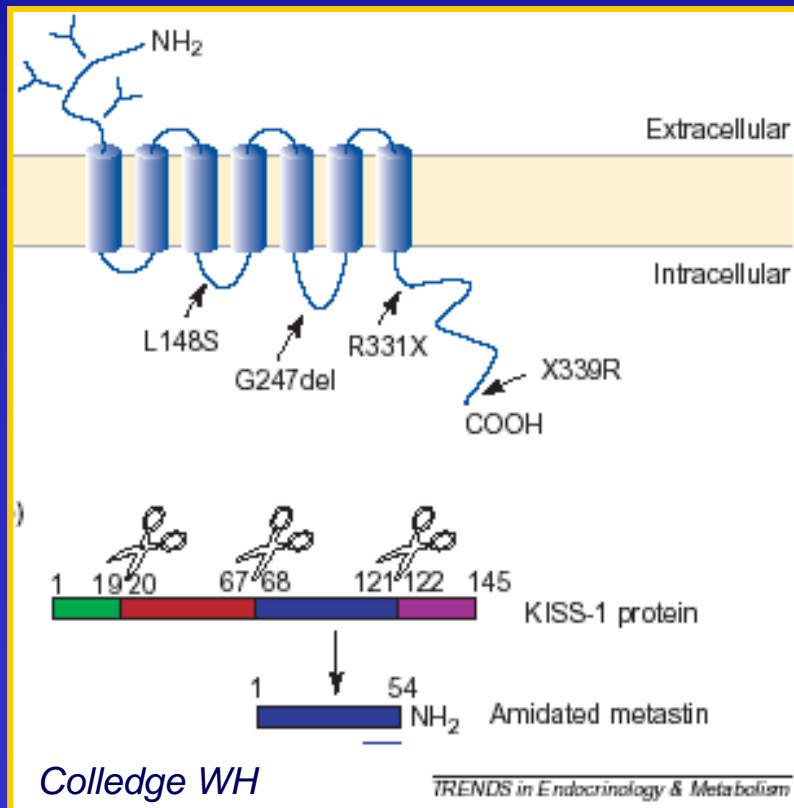
Normal or low  
serum gonadotropin  
values

Increased (castrate)  
serum gonadotropin  
values

Miscellaneous  
uncommon  
disorders

# GPR54 and Puberty

- G-protein coupled receptor
- Mutations lead to hypogonadotropic hypogonadism (Seminara S et al NEJM 2003)
- The ligand is a peptide derived from the KiSS-1 gene product



# GPR54

- All 5 exons were sequenced
- Several genetic **alterations** were found and are currently studied.

# Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates

Muhammad Shahab<sup>\*†</sup>, Claudio Mastronardi<sup>†‡</sup>, Stephanie B. Seminara<sup>§</sup>, William F. Crowley<sup>§</sup>, Sergio R. Ojeda<sup>†</sup>, and Tony M. Plant<sup>\*†</sup>

<sup>\*</sup>Department of Cell Biology and Physiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA 15261; <sup>†</sup>Division of Neuroscience, Oregon National Primate Research Center, Beaverton, OR 97006; and <sup>§</sup>Reproductive Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114

*Shahab M et al. PNAS, February  
2005*

N Engl J Med 2008;358:709-15.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

BRIEF REPORT

## A GPR54-Activating Mutation in a Patient with Central Precocious Puberty

Milena Gurgel Teles, M.D., Suzy D.C. Bianco, Ph.D., Vinicius Nahime Brito, M.D.,  
Ericka B. Trarbach, Ph.D., Wendy Kuohung, M.D., Shuyun Xu, M.D.,  
Stephanie B. Seminara, M.D., Berenice B. Mendonca, M.D.,  
Ursula B. Kaiser, M.D., and Ana Claudia Latronico, M.D.

### SUMMARY

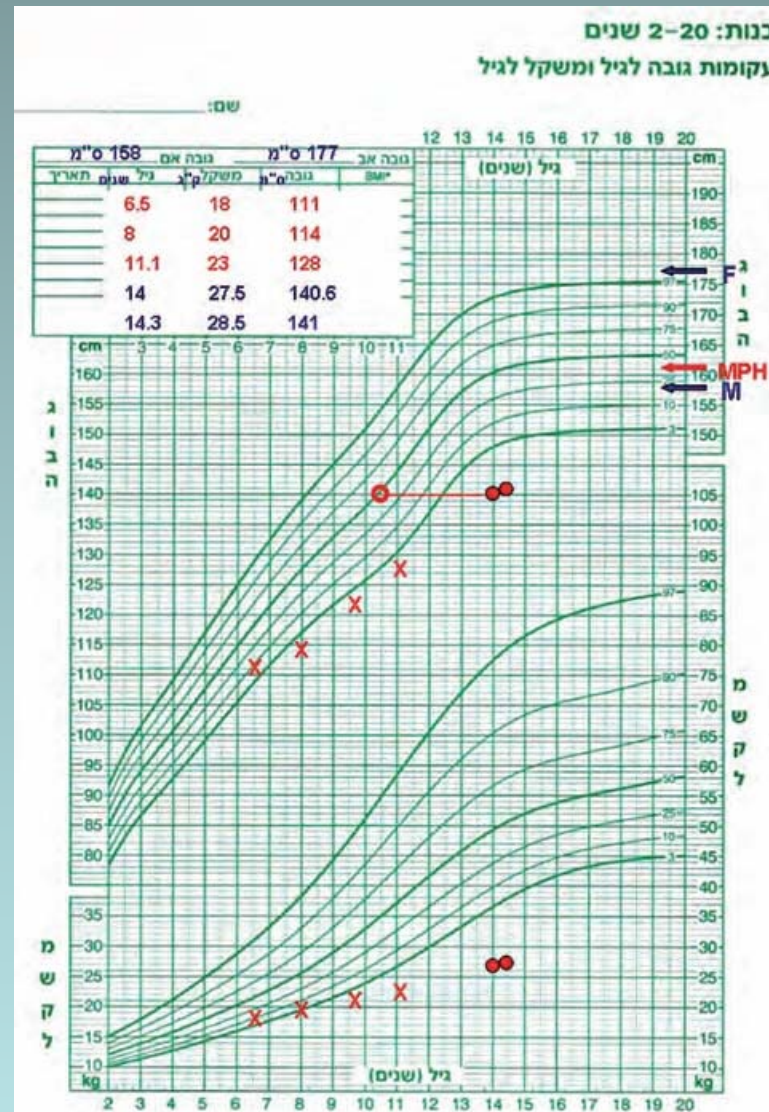
Gonadotropin-dependent, or central, precocious puberty is caused by early maturation of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis. In girls, this condition is most often idiopathic. Recently, a G protein–coupled receptor, GPR54, and its ligand, kisspeptin, were described as an excitatory neuroregulator system for the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). In this study, we have identified an autosomal dominant GPR54 mutation — the substitution of proline for arginine at codon 386 (Arg386Pro) — in an adopted girl with idiopathic central precocious puberty (whose biologic family was not available for genetic studies). In vitro studies have shown that this mutation leads to prolonged activation of intracellular signaling pathways in response to kisspeptin. The Arg386Pro mutant appears to be associated with central precocious puberty.



# חולה ט - רקע

לפי הרקע הרפואי, הנערה בדרך־כלל בריאה.  
בשל ירידה באחוזוני משקל וגובה עברה בירור ותמיכה טיפולית במרפאה  
להפרעת אכילה.

# חולה ט – עקומת גדילה



# חולה ט - רקע

הנערה עברה בירור בגיל ~8 בשל נוקטוריה ואובחנה הפרעת שתייה אובססיבית- Compulsive Drinker שאכן חלפה לאחר כשנה.

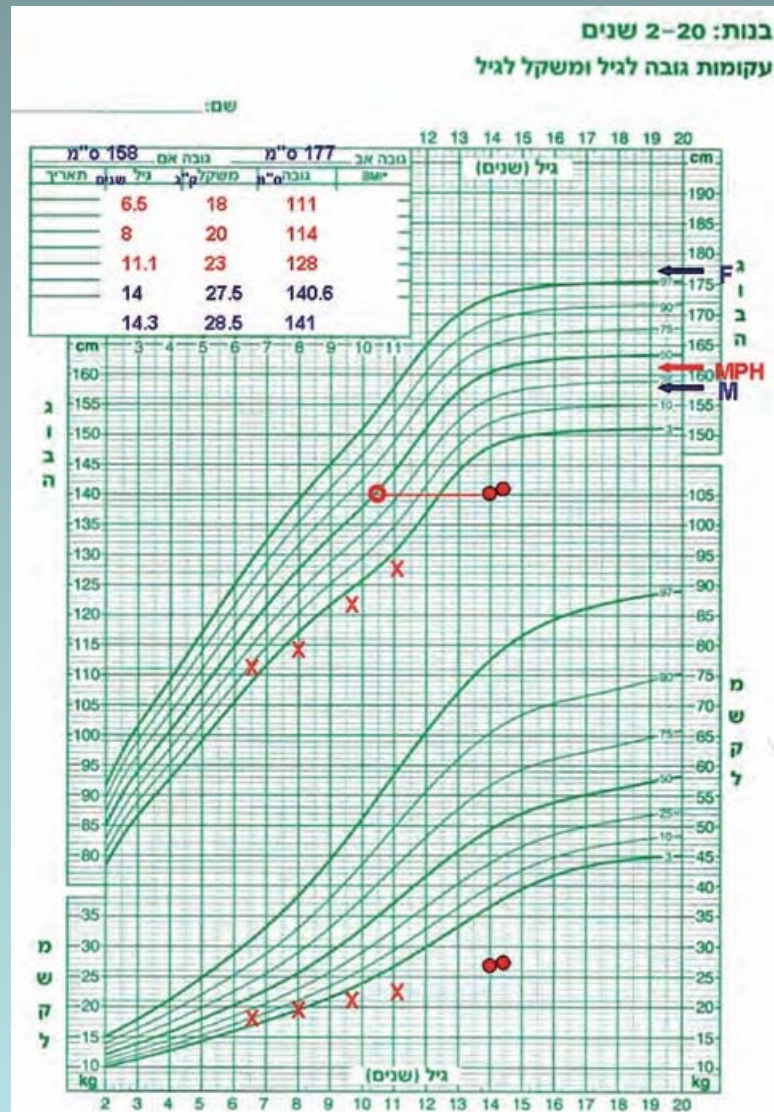
בשנתיים האחרונות "מלחמות על הדיטה"  
כאבי הראש קלים שטופלו בשיטה הומיאופתית בהטבה מרשימה.

במסגרת בדיקות הדם שנלקחו להערכה נמצא רמת FT4 8.0 pmol/L - טווח  
הנורמה הוא 10.5-25.7 ו- TSH 2.8 mIU/L - טווח הנורמה הוא 4.0 - 4.

# חולה ט - רקע

- נולדה לאחר הריון תקין בשבוע 40 ובמשקל 3.100 ק"ג. מהלך פרינטלי ופוסטנטלי תקינים.
- הורים ממוצא מעורב, בריאים ושאינם קרובי משפחה.
- גובה האב הוא 177 ס"מ וגילוח ראשון בגיל 16.5 שנה.
- גובה האם הוא 158 ס"מ ומחזור ראשון בגיל 12 שנה.
- במשפחה ישנו אח בכור בן 17 שנים, בגובה 175 ס"מ ובריא, ואחות בת 10 שנים,
- בריאה. במשפחה הרחבה, ישנה סוכרת מסוג 2, ואין נמוכי קומה או התבגרות מאוחרת במשפחה.

# חולה ט – בדיקה גופנית



## בדיקה גופנית:

גובה: 140.6 ס"מ (- 2.9 SDS)

משקל: 27.5 ק"ג (- 4.05 SDS)

פרופורציית גוף: יחס  $U/L = 1.1$ ,  $U/L$  תקין לגיל.

סימנים חיוניים: לחץ-דם 95/59, קצב לב 72 סדיר.

חיונית, מבנה גוף רזה, ללא אפיונים דיסמורפים. ללא גויטר.

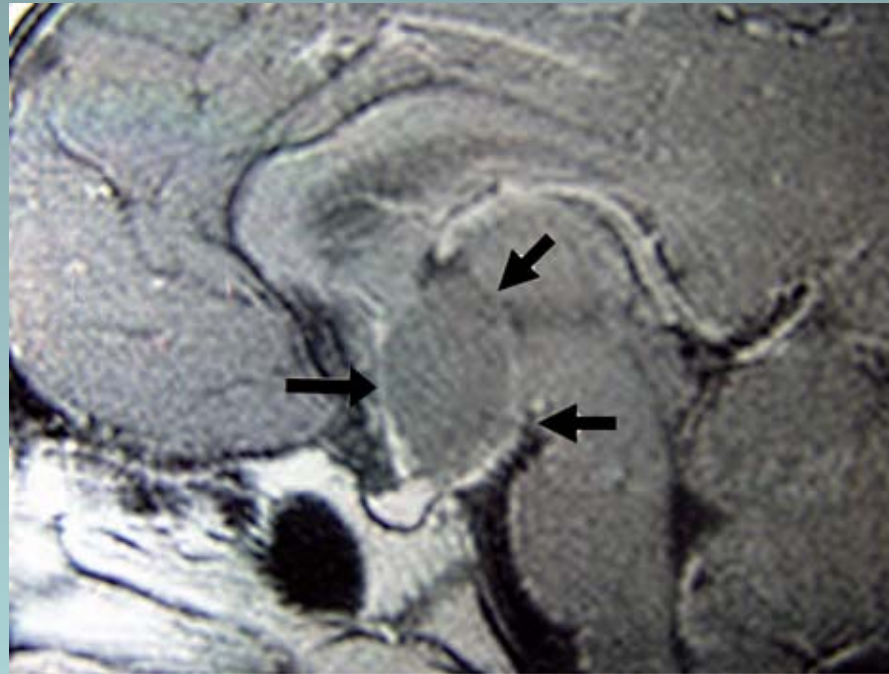
בדיקת גניטליה: שדיים טאנר שלב 1 דו-צדדי, שיעור ערוותי  $F$ , ללא שיעור בתי שחי.

שאר הבדיקה הגופנית תקינה.

בדיקה נוירולוגית גסה תקינה, רפלקסים תקינים וסימטריים, ללא עדות לחוסרים נוירולוגיים.

# חולה ט – הדמיה

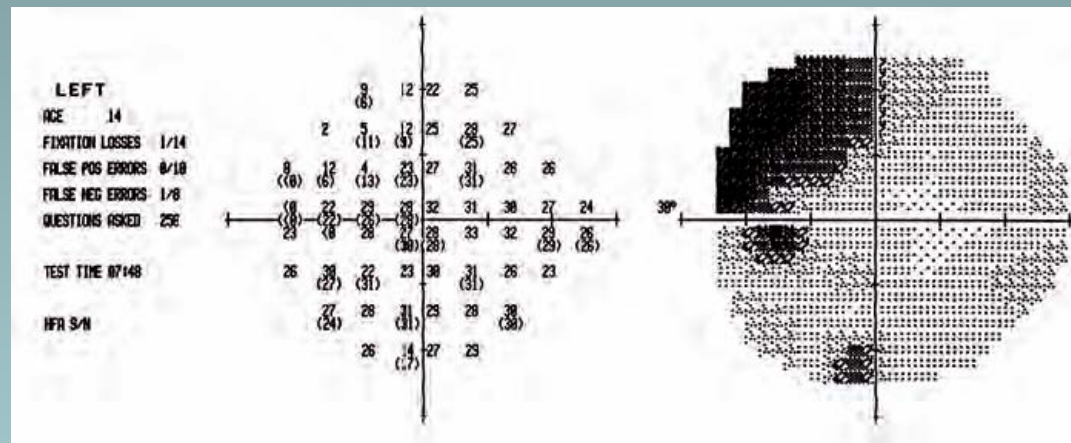
הדגמת MRI של ההיפופיזה



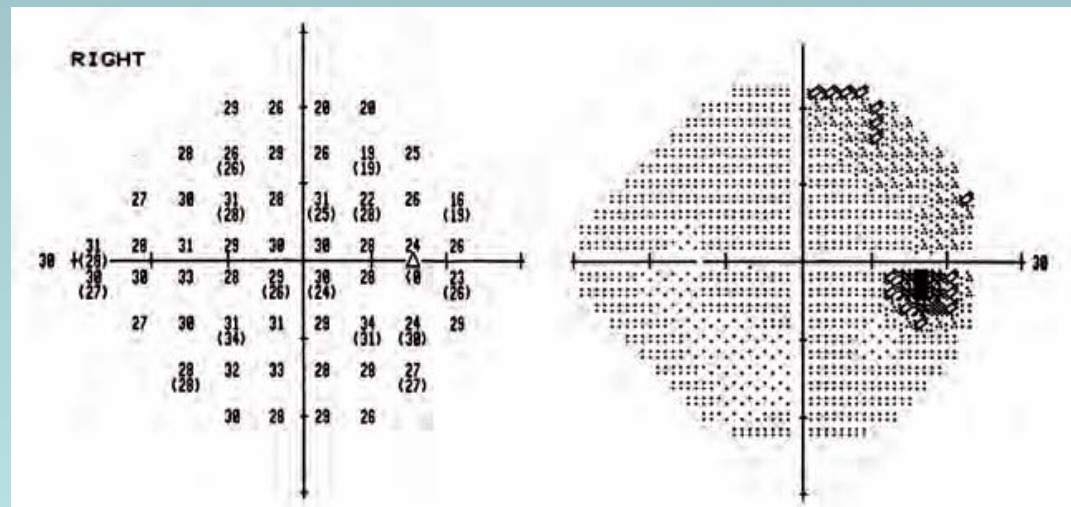
תהליך סופרה ואינטרה־סלרי, עובר האדרה לא הומוגנית לאחר הזרקת חומר ניגוד. תיתכן הסתיידויות. רוב התהליך נמצא מעל ההיפופיזה וגורם ללחץ על אזור הכיאזמה כלפי מעלה והיפותלמוס. ממדי התהליך: 1.5 x 2.8 x 2 ס"מ.



# חולה ט – הערכת שדות ראייה



**הערכת שדות ראייה ופונדוס**  
בדיקת פונדוס תקינה.  
בשדות ראייה נמצא חוסר  
טמפורלי קל בעין שמאל.



# חולה ט – בדיקות הדם ותבחינים אנדוקריניים

<i>LRH Test</i>		זמן דקות
FSH (U/L)	LH (U/L)	
0.6	<0.1	0
0.5	0.1	30
0.64	0.5	60

<i>GH ng/ml Clonidine Test</i>	זמן דקות
0.3	0
1.2	60
2.86	90
0.5	120

<i>Cortisol nmol/L ACTH Test</i>	זמן דקות
116	0
315	30
402	60

בדיקות דם	
5	שקיעת דם
תקין, 14	ספירת דם, המוגלובין (gr/dl)
תקין	תפקודי כבד
תקין	תפקודי כליה
141	Na mEq/l
3.8	K mEq/l
1001	משקל סגולי בשתן
8.9	TSH (0.4-4 mIU/L)
7.5	Free T4 (10.5-25.7 pmol/L)
0.3	LH (mIU/ml)
0.87	FSH (mIU/ml)
8.2	Prolactin (2.5-17 ng/ml)
83	IGF1 ng/dl (טווח נורמה לגיל 235-1090)



# חולה ט – מעקב

עוד טרם הוצאת הגידול, הוחל במתן טיפול תחליפי לתיקון החוסרים ההיפופיזריים.  
עם התחלת הטיפול הופיעו תלונות של פוליאוריה ופולידיפסיה

למרות החוסר בהורמון הגדילה, לא מקובל לתת טיפול תחליפי עד חלוף שנה מכריתת הגידול, מחשש להישנות או להחמרה בתהליך הגידולי.

**האבחנה: קרניופרינגיומה עם עדות לחוסרים של ההיפופיזה הקדמית והאחורית.**

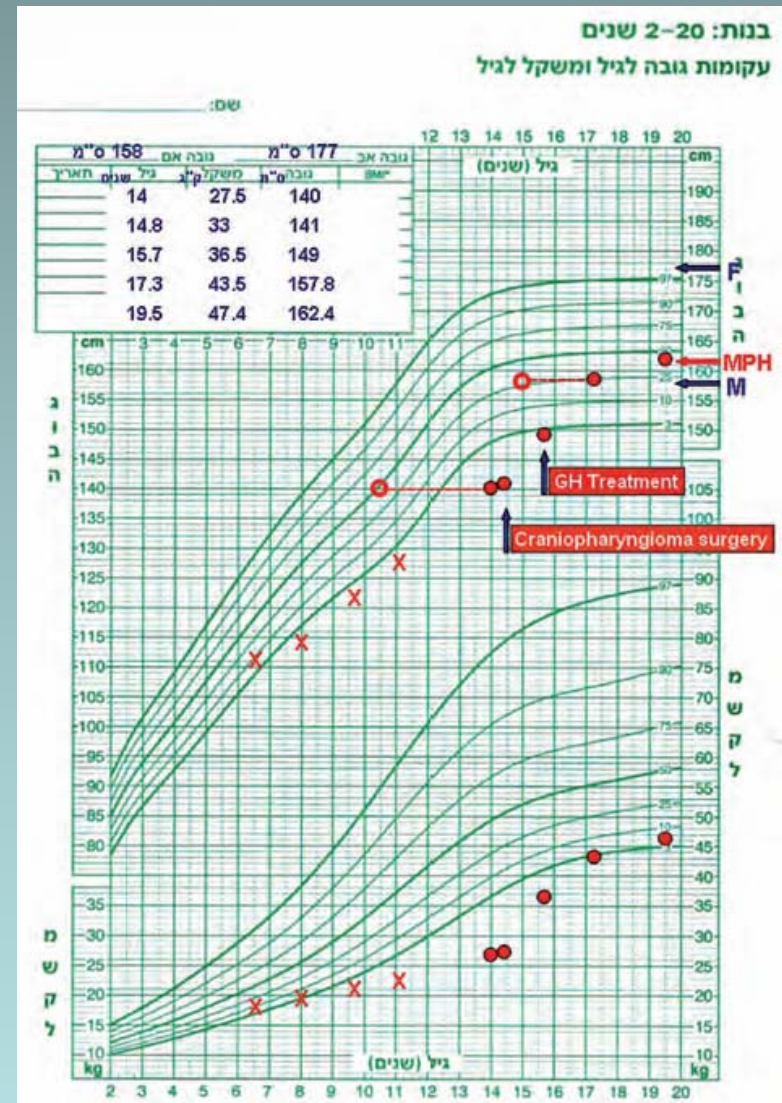
הטבלה שלהלן מציגה את שכיחות החוסרים ההיפופיזריים בילדים  
בעת האבחנה של קרניופרינגיומה:

אחוז	חוסר היפופיזרי בעת האבחנה
75%	הורמון גדילה
40%	גונדוטרופינים: LH, FSH
25%	ACTH
25%	TSH
17%	Diabetes Insipidus

# חולה ט – מעקב

מקצב של כ- 2 ס"מ לשנה לפני התחלת  
הטיפול ל- 9 ס"מ לשנה בשנה הראשונה  
לטיפול

בגיל 15 שנים, כשנה לאחר הניתוח, הוחל  
במתן טיפול תחליפי, מתן אסטרוגן ובשלב  
מאוחר יותר טיפול משולב של אסטרוגן  
ופרוגסטרון תוך הופעת מחזורים סדירים.



עקומת גדילה לאחר ניתוח וטיפול  
תחליפי בהורמון גדילה

פיליפ, מאי 2008

# Neonatal Diabetes

- Rare, 1:400,000 live births
- Insulin requiring hyperglycemia within the first month of life for at least two weeks – recent definition up to 6 months of life

## Transient ND

- Most cases, IUGR
- Hyperglycemia, FTT, dehydration
- Most recover within a year
- 40% - IGT/diabetes in late childhood or adolescent
- Sporadic, chromosome 6 abnormality in one third



# Neonatal Diabetes

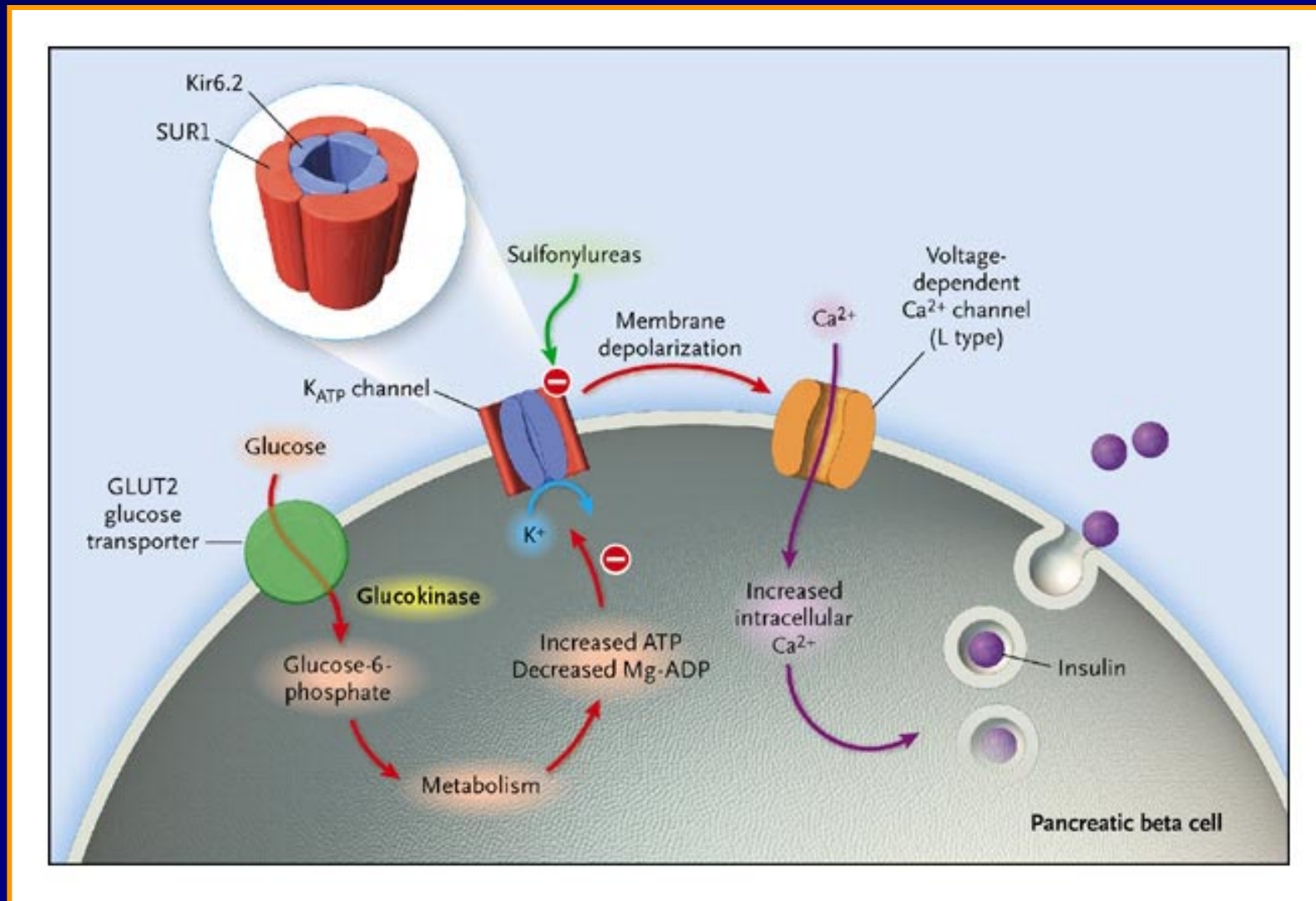
- Rare, 1:400,000 live births
- Insulin requiring hyperglycemia within the first month of life for at least two weeks – recent definition up to 6 months of life

## Permanent ND

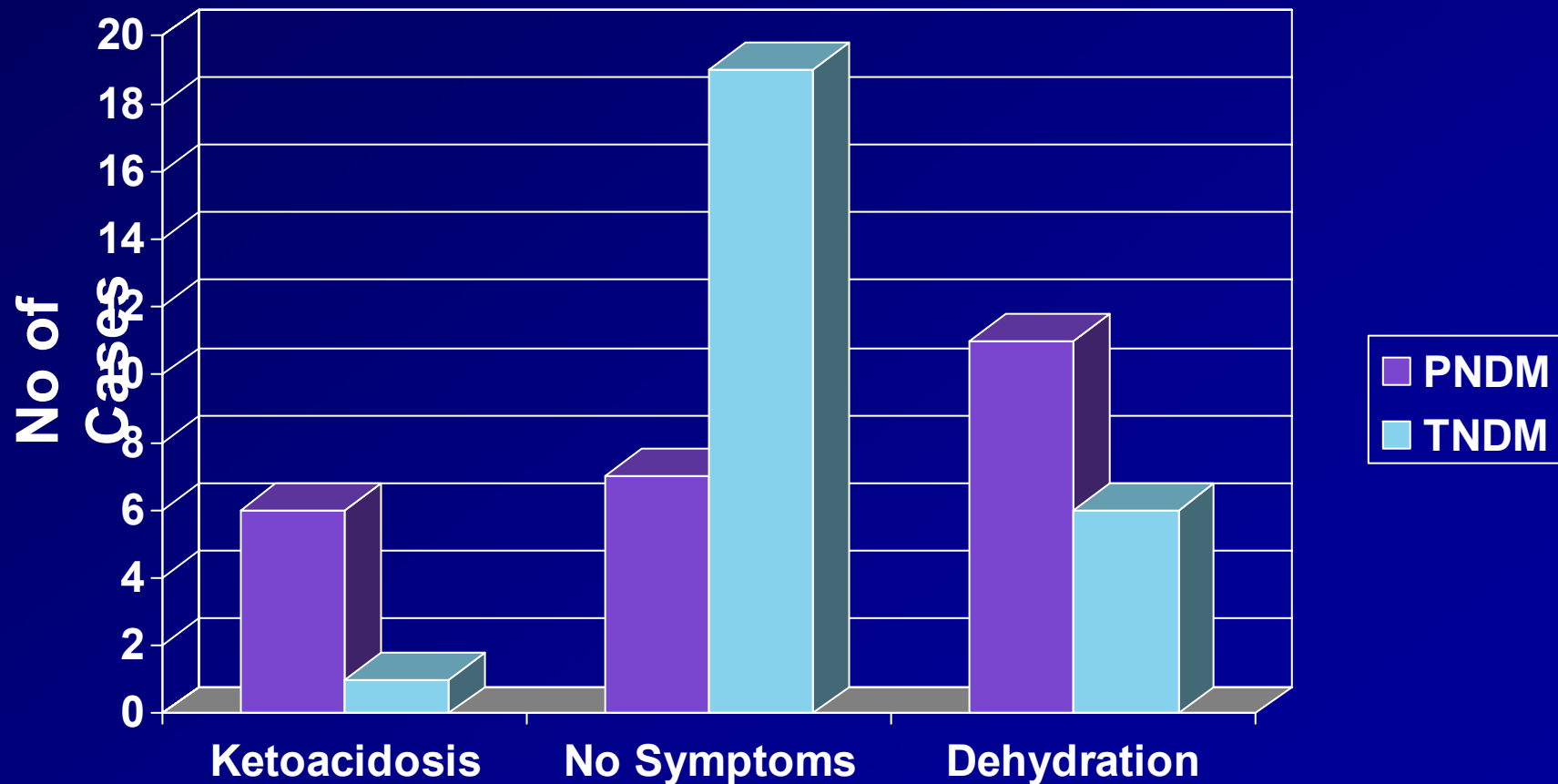
- “older” at diagnosis than transient ND patients
- More likely to develop diabetes ketoacidosis
- Number of discrete clinical syndromes, some familial

**TNDM cannot be distinguished from PNDM  
based on clinical features**

# The regulation of insulin secretion



# Presentation at the diagnosis in patients with TNDM and PNDM



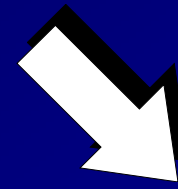
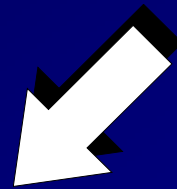
Chantal M et al, J Pediatr 141:483-9,2002



# Neonatal Diabetes



**40%**  
**Permanent**



**60%**  
**Transient**

**Kir 6.2 mutations**

**Sur mutations**

**Homozygosity of MODY genes**

MODY-2 (glucokinase)

MODY-4 (insulin promotor factor 1)

**The IPEX syndrome**

**The Wolcott-Rallison syndrome**

**Mitochondrial disease**

**Maternal entrovirus infection**

**Association with cerebellar hypoplasia**

**Paternal chromosome 6 anomaly**

-Paternal unipaternal disomy

-Partial duplications of long arm

-Methylation defect

**40% - Diabetes**

**4-25 years later**



# 'Old-fashioned' pills cure baby born diabetic

By Roger Highfield, Science Editor

Last Updated: 12:01am BST 30/04/2004

# מקרה ב

בן 16 שנים, מופנה להערכה אנדוקרינית עקב  
קומה נמוכה.

# חולה ב - רקע

- האטה בגדילה מדווחת בשנתיים האחרונות
- בדרך-כלל בריא. ללא אשפוזים או ניתוחים בעבר ללא תלונות נוירואופתלמולוגיות או גסטרואינטסטינליות. ללא פוליאוריה או פולידיפסיה.
- נולד לאחר הריון ולידה תקינים בשבוע 41 ובמשקל 3.500 ק"ג.
- מהלך פרינטלי ופוסטנטלי תקינים.
- הורים ממוצא מוסלמי בריאים שאינם קרובי משפחה.
- גובה אב הוא 190 ס"מ וגילוח ראשון בגיל 20 שנה.
- גובה האם הוא 158 ס"מ ומחזור ראשון בגיל 15 שנה.
- במשפחה הרחבה אין מחלות ראויות לציון. סב מצד האם נמוך קומה. במשפחה עוד שישה אחים ואחיות בריאים ובגובה תקין.

## חולה ב – בדיקה גופנית



- גובה: 151.9 ס"מ ( $-3.17$  SDS)
- משקל: 61.5 ק"ג ( $-1.39$  SDS)
- פרופורציית גוף יחס U/L תקין לגיל.
- סימנים חיוניים
  - לחץ דם 118/71
  - קצב לב 58 סדיר.
- מראה פנים "בצקתי"
  - והשמנה קלה כללית.
- חיוני ללא גויטר.
- התבגרות טאנר 2-3.
- שאר הבדיקה הגופנית תקינה.

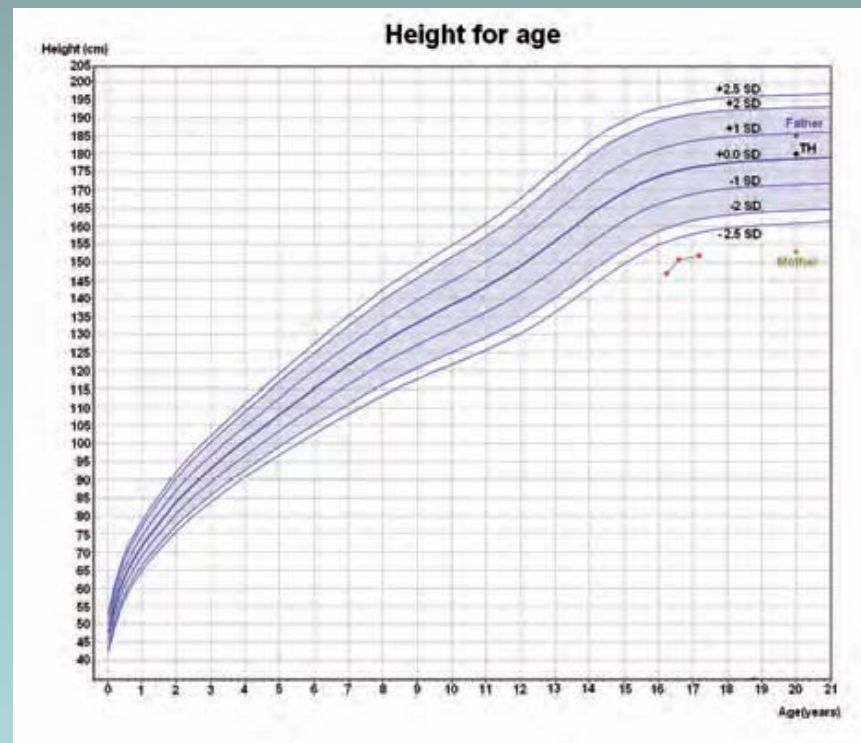
# חולה ב – בדיקות מעבדה

בדיקות דם	
>75	TSH (0.4-4 mIU/L)
<3.8	Free T4 (10.5-25.7 pmol/L)
<0.6	Total T3 (1.1-2.7 nmol/L)
56	Thyroglobulin Ab (0-150 IU/ml)
226	Anti Thyroid Peroxidase (0-75 IU/ml)
22	שקיעת דם
תקין, 12.7	ספירת דם, המוגלובין (gr/dl)
תקינים	תפקודי כבד
תקינים	תפקודי כליה
325	CPK (0-270 U/L)

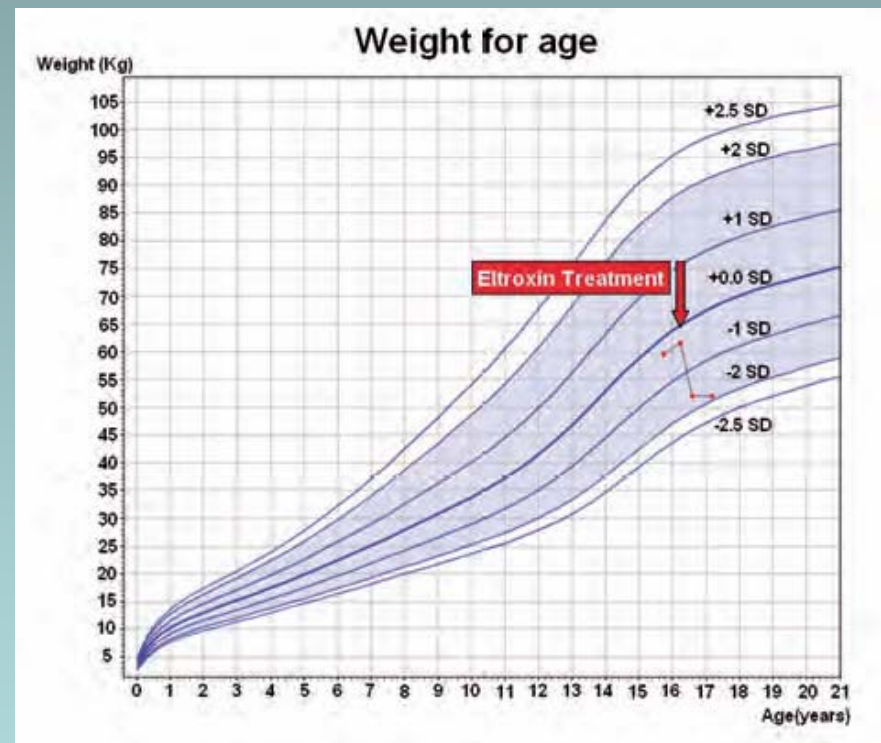
אבחנה: תת-פעילות של  
בלוטת התריס על רקע  
אוטואימוני – השימוטו  
טירואידיטיס.

# חולה ב – עקומות גדילה

עקומת גובה



עקומת משקל



גיל עצמות בגיל כרונולוגי של 16 שנים מתאים לגיל 13.5 שנים.

פיליפ, מאי 2009

# חולה ב – בדיקות מעבדה

Glucose	270
Islet cell Ab	חיובי
Insulin Ab	שלילי
Anti GAD	שלילי
HbA1c (4.3-5.8)	6.9

Anti TG	21
Anti Endomesial	חיובי +++
IgA	309

## לסיכום:

בדיקת דם אחת הובילה לאבחנה של שלוש מחלות אוטואימוניות:  
סוכרת מסוג 1, השימוטו טירואידיטיס ומחלת צליאק.  
כאשר ישנה אבחנה של יותר ממחלה אוטואימונית אחת, הרי מדובר במחלה  
אוטואימונית רחבה, המוגדרת כסינדרום המערב מספר בלוטות.  
**Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 2**



## חולה ג

- בת 5.5 שנים, הופנתה לראשונה להערכה אנדוקרינית עקב קומה נמוכה.

# חולה ג – רקע

נולדה לאחר הריון ולידה תקינים, בשבוע 40 ובמשקל 3.000 ק"ג. היקף ראש 34 ס"מ.  
מהלך פרינטלי ופוסטנטלי תקין.  
בגיל שבועיים אורך נמדד 47.5 ס"מ בטיפת חלב.  
בת חמישית להורים בריאים ממוצא גרמני/רומני.  
גובה האב הוא 170 ס"מ וגילוח ראשון בגיל 16 שנים.  
גובה האם הוא 160 ס"מ ומחזור ראשון בגיל 14 שנים.  
במשפחה הרחבה אין מחלות ראויות לציון ואין בני משפחה עם קומה נמוכה.

# חולה ג – בדיקה גופנית

**בבדיקתה בגיל 6 שנים ו- 3 חודשים:**

- גובה: 103 ס"מ ( $-2.75$  SDS)
- משקל: 16 ק"ג ( $-2.06$  SDS)
- היקף ראש: 49.5 ס"מ ( $-2.3$  SDS)
- יחס פלג גוף עליון לתחתון תקין לגיל.
- בדיקה גופנית תקינה, גשר אף מעט שטוח, ללא אפיונים דיסמורפים.
- גניטליה תקינה פריפוברטאלית.

# חולה ג – בדיקות מעבדה

בדיקות דם ושתן	
10	שקיעת דם
13	ספירת דם
81	Hb gr/dl MCV fL
תקין תקין 204	כימיה תפקודי כבד תפקודי כליה Alk PhosU/L(35-128)
2.6 14.8	תפקודי תריס TSH mIU/L (0.3-5.5) FT4 pmol/L (10-20)
54	IGF1 ng/dl (טווח נורמה לגיל 46-181)
שלילי	T.Transglutaminase
50	IgA mg/dl (34-305)
תקין 1.020	שתן כללית ריכוז שתן

- צילום כף יד לגיל עצמות בוצע בגיל כרונולוגי של 6 שנים והתאים לגילה.
- תוצאות בדיקות הדם, כולל תבחין קלונידין למלאי הורמון גדילה, מוצגים בטבלאות הבאות:

זמן דקות	GH ng/ml <i>Clonidine Test</i>
0	0.3
60	1.9
90	15.7
120	5.2

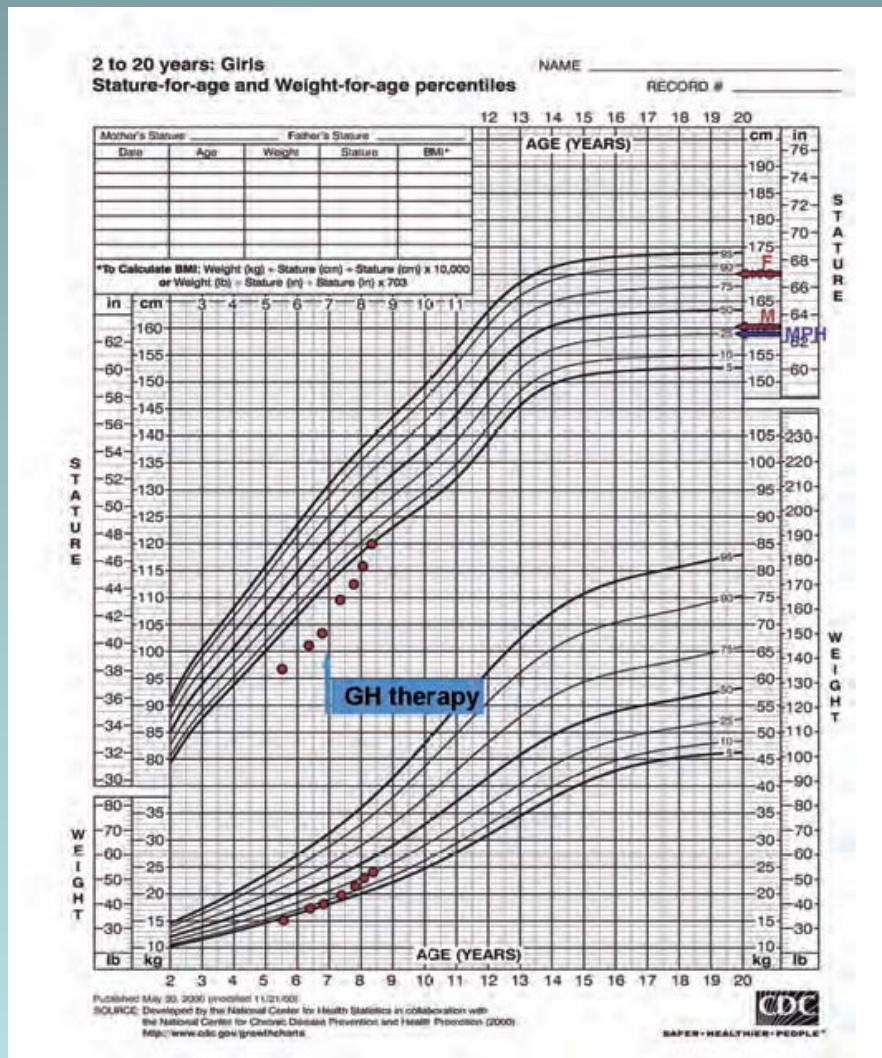
# חולה ג – קריוטיפ

קריוטיפ Xdel-Xp11.246



תסמונת טרנר נמצאת באבחנה מبدלת של כל ילדה עם קומה נמוכה

# חולה ג – מעקב



לאחר האבחנה  
הוחל טיפול  
בהורמון גדילה  
עם שיפור  
משמעותי בקצב  
הגדילה.

# חולה ד

חולה הופנתה להערכה אנדוקרינית בגיל 4  
חודשים עקב כישלון שגשוג FTT-

# חולה ד - רקע

בת ראשונה להורים בריאים ממוצא אשכנזי שאינם קרובי משפחה.

גובה האב הוא 186.5 ס"מ.

גובה האם הוא 174.5 ס"מ.

במשפחה הרחבה אין מחלות ראויות לציון.

## מהלך הריון ולידה

במהלך המעקב הטרומ-לידתי נמצא עיכוב בצמיחה התוך-רחמית כבר בסקירת מערכות מוקדמת בשבוע 16 להריון ואסימטריה של העובר. לאור ההאטה בגדילה

התוך-עוברית, בוצעה בדיקת מי שפיר וסקירה למחלות זיהומיות- TORCH שנמצאו תקינות. לידה הושרתה בשבוע 29 בניתוח קיסרי. משקל לידה 800 גר' והיקף ראש 27 ס"מ.

האם בריאה, אינה מעשנת ולא נטלה תרופות במהלך ההריון.

## מהלך לאחר לידה

המהלך בפגיה אופיין בהנשמה למשך כחודשים וצורך בהזנה. לא דווחו מאורעות של היפוגליקמיה.



# חולה ד – בדיקה גופנית

בבדיקה בגיל 4 חודשים:

- אורך: 44.5 ס"מ ( $-8.51$  SDS)
- משקל: 2.700 ק"ג ( $-7.16$  SDS)
- היקף ראש: 38.3 ס"מ ( $-2.8$  SDS)
- תינוקת נינוחה, ראש גדול יחסית למבנה הגוף, מצח בולט, פנים משולשות, אסימטריה קלה בפנים ואוזניים במנח נמוך.
- מבנה הגוף אסימטרי, כאשר רגל שמאל דקה וקצרה מרגל ימין. כמו כן, נצפתה קלינודקטיליה בשתי כפות הידיים.
- שאר הבדיקה הגופנית תקינה והגניטיליה נקבית תקינה.

## חולה ד – בדיקות הדם ומלאי הורמון גדילה

בדיקות דם ושתן	
8	שקיעת דם
11.2 74	ספירת דם Hb gr/dl MCV fL
תקין תקין 196	כימיה תפקודי כבד תפקודי כליה Alk PhosU/L(35-128)
3.1 16.2	תפקודי תריס TSH mIU/L (0.3-5.5) FT4 pmol/L (10-20)
64	IGF1 ng/dl (טווח נורמה לגיל 46-181)
שלילי	T.Transglutaminase
106	IgA mg/dl (34-305)
תקין 1.015	שתן כללית ריכוז שתן

זמן דקות	<i>GH ng/ml</i> <i>Glucagon Test</i>
0	0.9
120	4.8
180	35
240	3.8

## חולה ד – המשך מעקב

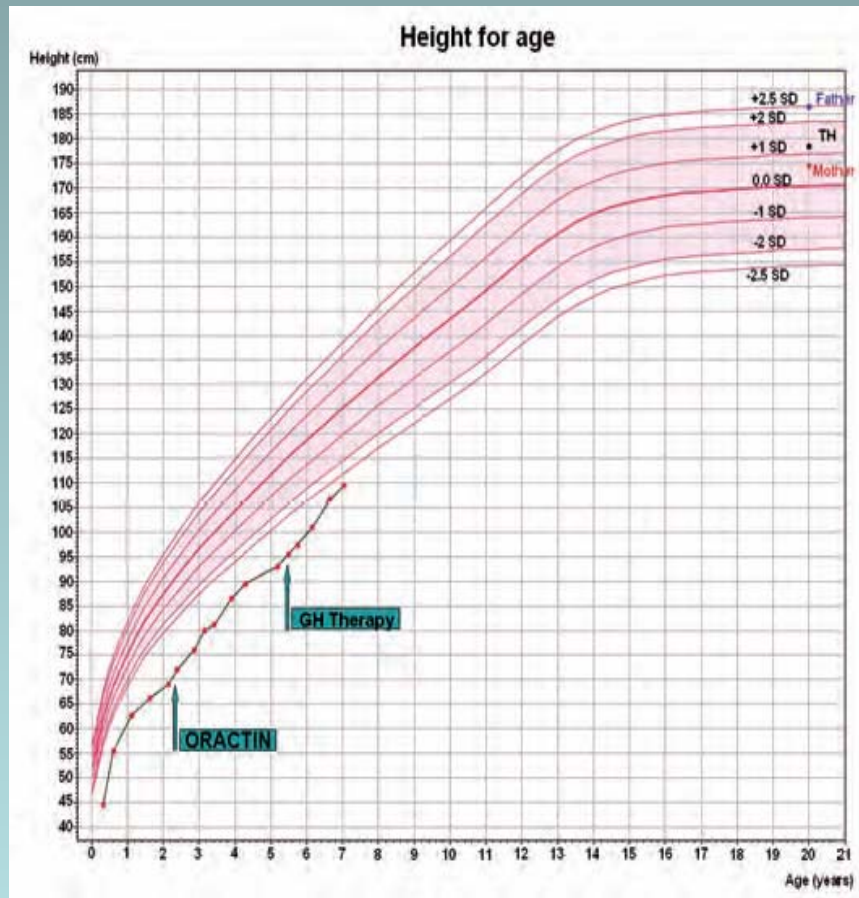
מינקות התגלו קשיי האכלה, הקאות ופליטות מרובות, חוסר רצון לאכול ואכילת כמויות קטנות של מזון בכל ארוחה. טופלה בינקות בפורמולה של אנפמיל, ובמשך תקופה מסוימת נעשה אף ניסיון האכלה בזונדה, ללא שיפור משמעותי בקצב העלייה במשקל. ניסיון טיפולי באורקטין הוחל בגיל שנתיים. הטיפול גרם לשיפור בתיאבון, לעלייה במשקל, ובמקביל, לשיפור בקצב הגדילה

טיפול בהורמון גדילה הוחל בגיל 5.5 שנים בהתוויה של IUGR SGA  
קצב הגדילה לפני הטיפול בהורמון גדילה היה 4.3 ס"מ לשנה, ובעת הטיפול, בשנה הראשונה עלה ל- 9.5 ס"מ לשנה

# חולה ד – בדיקה גופנית

עקומת גובה

עקומת משקל



## תינוקת שנולדה קטנה לגיל ההריון (Asymmetric SGA), ללא שיפור ואף האטה בגדילה הליניארית לאחר לידתה

סיבות להפרעת גדילה תוך-רחמית	
גורמים אימהיים	תת-תזונה, יתר לחץ-דם, רעלת הריון, סוכרת, מחלה כרונית כגון: אי-ספיקת כליות, מחלת לב ועוד, הפרעות מבניות ברחם, עישון, אלכוהול, תרופות.
גורמים שלייתיים	אי-ספיקת שליה, דימומים.
גורמים עובריים	<ul style="list-style-type: none"> <li>הפרעות כרומוזומליות</li> <li>תסמונות:</li> <li>Russell-Silver</li> <li>Seckel</li> <li>Noonan</li> <li>Cockayne</li> <li>Bloom</li> <li>Prader-Willi</li> <li>Rubinstein-Taybi</li> <li>זיהומים או אנומליות קונגניטליות</li> <li>הפרעה ראשונית בציר Insulin Like Growth Factor</li> </ul>

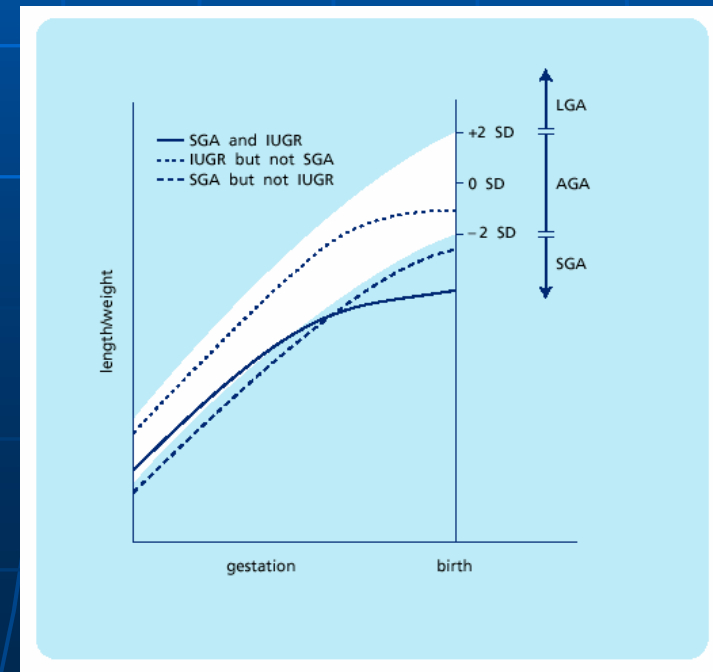
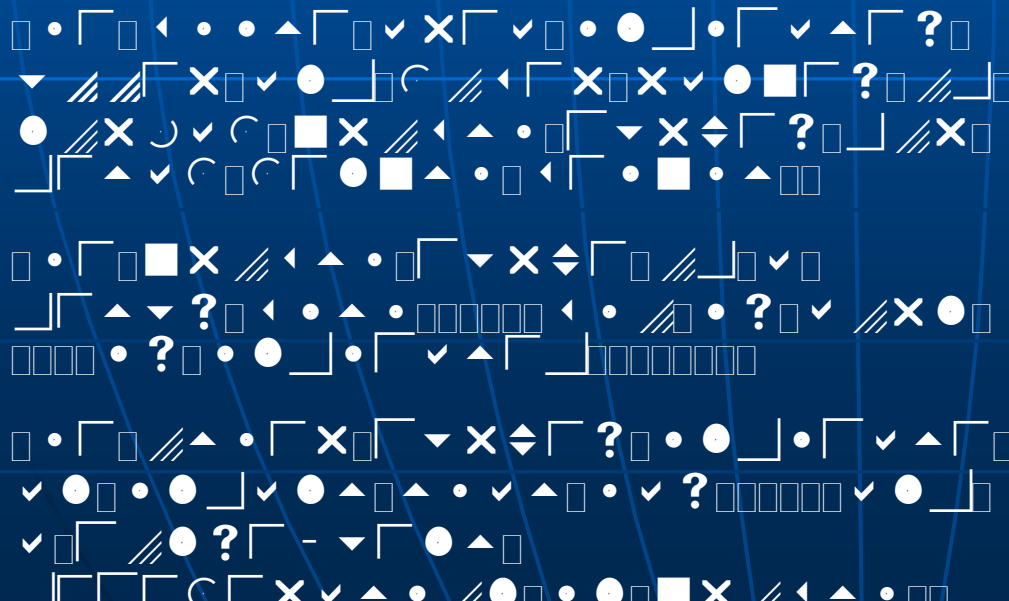
ברוב המקרים של תינוקות שנולדו לאחר הפרעה בגדילה התוך-רחמית, נצפה לשיפור בגדילה הליניארית כבר בחודשים הראשונים לחיים, לאחר "הרחקתם" מהסביבה הרחמית שגרמה להאטה בגדילתם. אולם במקרה שלפנינו, גם לאחר הלידה לא חל שיפור בגדילתה. הסיבות הידועות להפרעה בגדילה התוך-רחמית מוצגות בטבלה הבאה, אולם ברוב המקרים הסיבה עדיין אינה ידועה.

# חולה ד – אבחנה

- השילוב של הפרעת הגדילה והשגשוג יחד עם מספר מאפיינים דיסמורפים תומכים בחשד לתסמונת מולדת.
- אסימטריה של מבנה הגוף היא אחד מהאפיונים של תסמונת Russell-Silver
- אבחנה של תסמונת Russell-Silver בוצעה על-פי התמונה הקלינית ואושרה בבדיקה גנטית.
- רוב מקרי תסמונת Russell-Silver הם ספורדיים ו- 20% משפחתיים.
- ניתן לקבוע אבחנה גנטית ב- 60% מהמקרים.
- בכמחצית מהמקרים נמצא הפרעה באתר ספציפי בכרומוזום 11, דופליקציה או היפומטילציה. כ- 10% מהמקרים נגרמים עקב דיזומיה אימהית בכרומוזום 7, ובאחוז קטן נוסף נמצאו טרנסלוקציות כרומוזומליות כסיבה לתסמונת.

# Definition of SGA/IUGR

- **SGA, Small for Gestational Age:**  
Birth weight and/or length below the reference population mean for gestational age, that is below  $-2$  SD scores
- **IUGR, Intrauterine Growth Retardation:**  
Reduced growth velocity in utero



# Causes of SGA/IUGR

- Extrinsic Factors

- *Maternal factors*

- Uteroplacental dysfunction

- maternal systemic disease (primary hypertension, preeclampsia, diabetes)
- disruption of placental transfer
- Malnutrition
- smoking during pregnancy, alcohol/substance abuse
- Uterine malformation and constrains



# Causes of SGA/IUGR

## ■ Intrinsic Factors

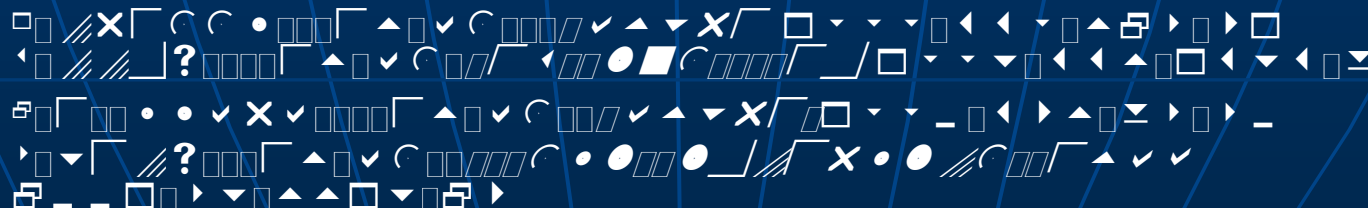
- *Chromosomal abnormalities- Down Syndrome, Turner Syndrome, Trisomy 13 and 18*
- *Syndroms associate with SS – RS, Seckel, Noonan, Bloom, Prader-Willi, Rubinstein-Taybi, Progeria*
- **Environmental toxins**
- TORCH complex of infections: toxoplasmosis, other infections, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex
- radiation, teratogenic drugs

# Causes of SGA/IUGR

## ■ Intrinsic Factors – *Cont.*

### *Primary abnormalities of GH-IGF axis*

- Animal model with inactivation of insulin, IGF-I, IGF-II genes and their receptors<sup>1,2</sup>
- Partial deletion of IGF-I gene results in IUGR and postnatal growth failure<sup>3</sup>
- Impaired affinity to IGF-I receptor in subset of short children born SGA/IUGR<sup>4</sup>



# Causes of SGA/IUGR

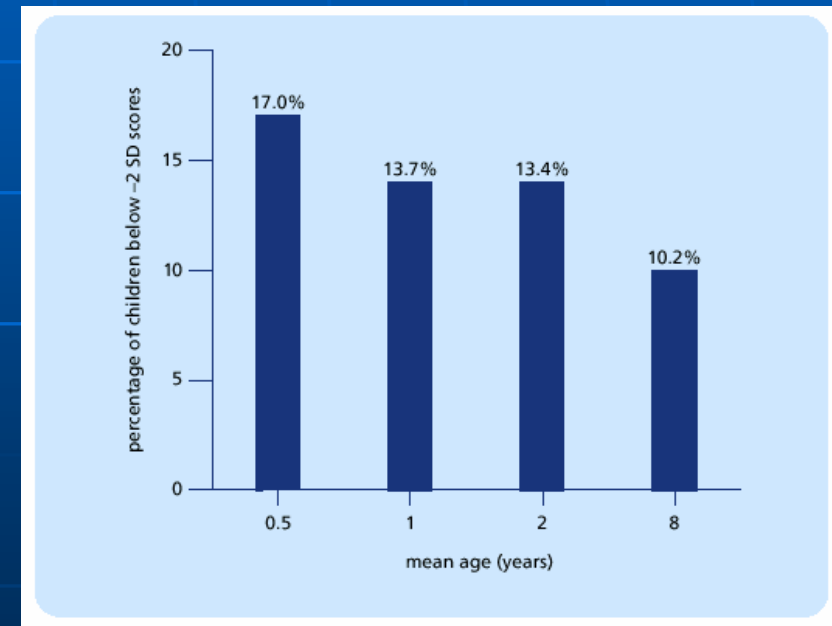
*In the Majority of SGA/IUGR infants no known pathology could be found (today!)*

# Growth in Children Born SGA

## Swedish population study:

Investigated the incidence of short stature in children born SGA in 3659 healthy, full-term singletons

- Approximately 5% of newborns are born SGA
- Although most SGA infants catch-up early in life, approximately 10% do not and are likely to remain short throughout childhood, adolescence and adulthood



# Growth in children born SGA

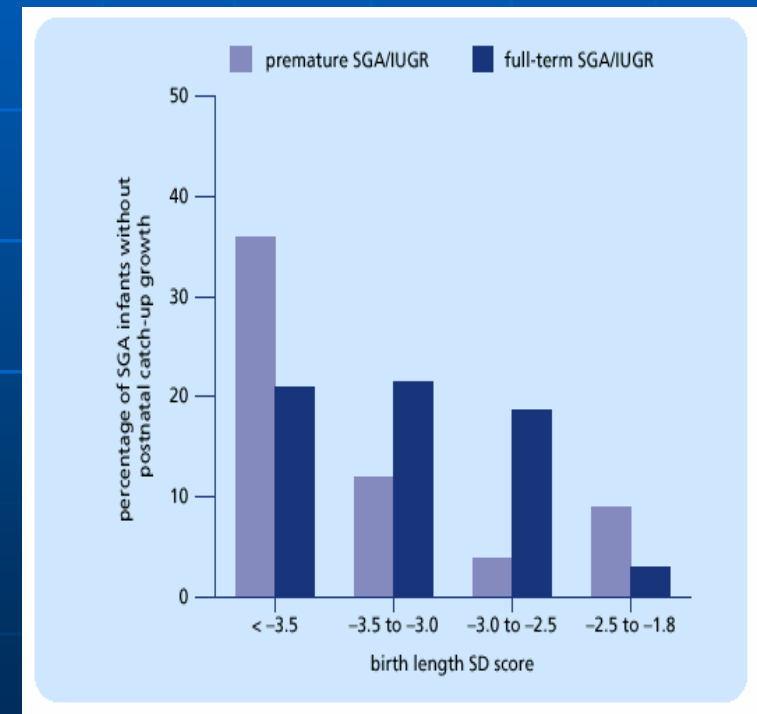
## Swedish population study:

- Catch-up growth generally occurs during the first 1–2 years of postnatal life, and is maximal within the first 6 months
- SGA/IUGR children who remain short at 2 years of age are likely to remain growth retarded
- Short children born SGA/IUGR have a 5–7 times higher risk of short adult stature than children born with normal birth size
- Short birth length is a greater predictor of short adult height than short birth weight
- Approximately 14–22% of adults with a height below  $-2$  SD scores were found to have been born SGA

# Growth in Children Born SGA

*Study investigating growth of infants born SGA admitted to Neonatology Dept over an 8-year period*

- Total of 724 infants with birth length below P3 (−1.88 SD score)
- A total of 15% did not achieve height above P3 by 2 years of age
- No difference in catch-up between premature and full-term infants
- More severe growth retardation (lower birth length SD score) associated with lower likelihood of catch-up



# **Pubertal course of persistently short children with IUGR compared to idiopathic short children born AGA**

**Liora Lazar, Uri Pollak, Ofra Kalter-Leibovici,  
Athalia Pertzalan, Moshe Phillip**

Institute for Endocrinology and Diabetes, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva; 3Gertner Institute for Epidemiology and Health Policy Research, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, 2Faculty of Medicine, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel

Eur J Endocrinology 149(5):425-32, Nov 2003

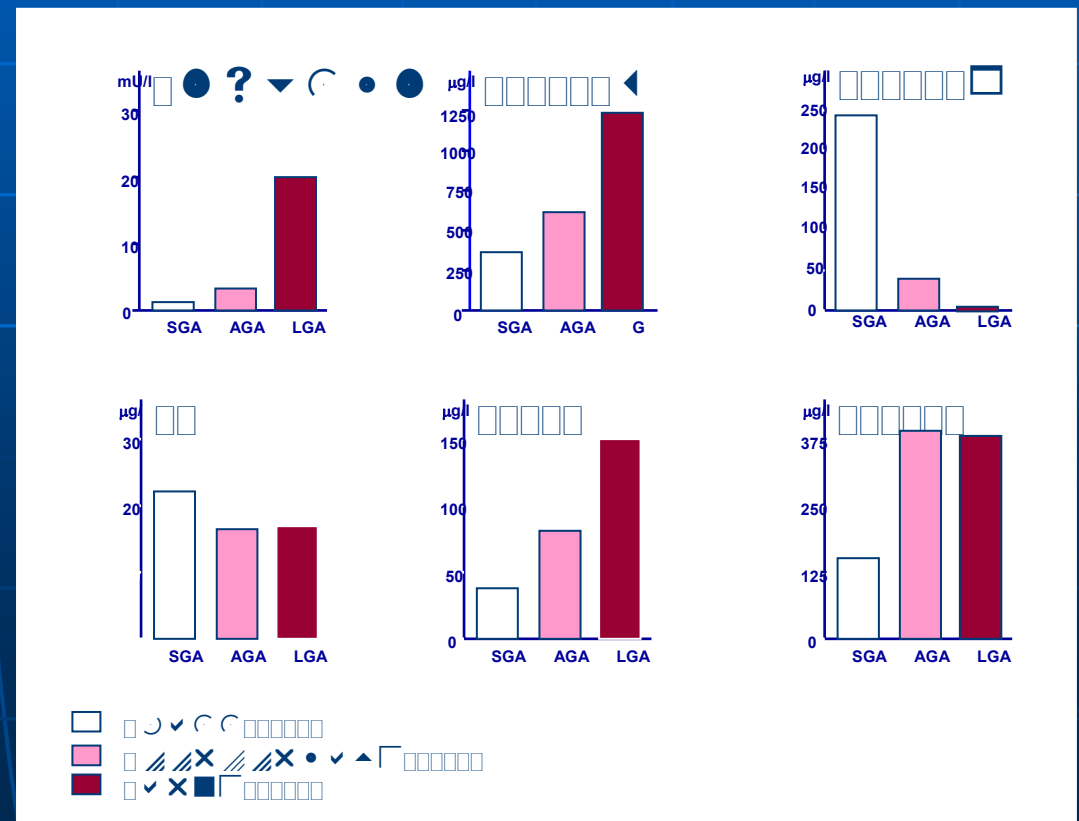
# What Controls Fetal Growth?





# Hormonal regulation of fetal size

- IGF-I and IGF-II are key factors of fetal growth
- Prenatally IGF-I mainly regulated by insulin, whereas postnatally by GH
- Correlation between IGF-I and birth size<sup>1</sup>
- In the growth-retarded fetus, lower concentrations of insulin, IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 compared with normal fetus<sup>2</sup>





# The New England Journal of Medicine

## Brief Report

### INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND POSTNATAL GROWTH FAILURE ASSOCIATED WITH DELETION OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I GENE

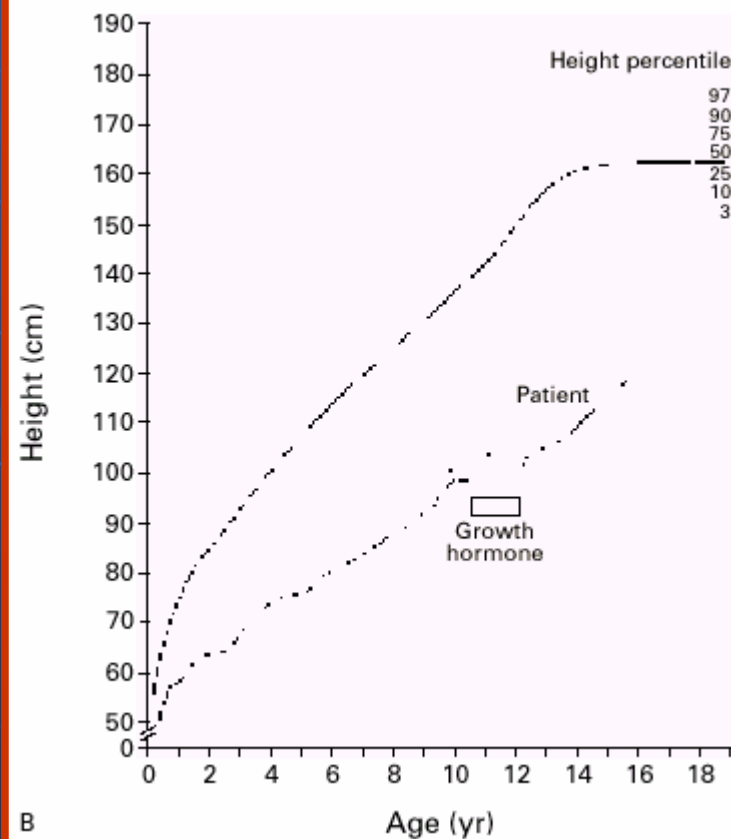
KATIE A. WOODS, M.B., B.S.,  
CECILIA CAMACHO-HÜBNER, M.D.,  
MARTIN O. SAVAGE, M.D.,  
AND ADRIAN J.L. CLARK, M.B., B.S.

**I**NSULIN-LIKE growth factor I (IGF-I) mediates the majority of the growth-promoting effects of growth hormone (GH) after birth.<sup>1</sup> In the prenatal period, GH does not appear to have a major influence on fetal growth, whereas IGF-I does. Infants with congenital GH deficiency and defects in the GH-receptor gene have only mild retardation of growth at birth,<sup>2-4</sup> whereas transgenic mice with a homozygous defect of the *IGF-I* gene (IGF-I knockout mice) have profound embryonic and postnatal growth retardation.<sup>5-7</sup> Although there is no direct evidence that IGF-I has a prominent role in human fetal growth, fetal tissues express IGF-I from an early stage, and fetal and cord serum IGF-I concentrations are correlated with fetal size.<sup>8-11</sup>

IGF-I knockout mice also have defects in neurologic development, indicating that IGF-I may have specific roles in axonal growth and myelination.<sup>12</sup> In addition, neonatal mortality is substantial, suggesting that this defect may be lethal in humans.

In this report, we describe a 15-year-old boy with severe prenatal and postnatal growth failure, sensorineural deafness, and mental retardation who had a homozygous partial deletion of the *IGF-I* gene.

**INTRAUTERINE GROWTH  
RETARDATION AND POSTNATAL  
GROWTH FAILURE ASSOCIATED WITH  
DELETION OF THE INSULIN-LIKE  
GROWTH FACTOR I GENE**



# IGF-I Receptor Mutations Resulting in Intrauterine and Postnatal Growth Retardation

M. Jennifer Abuzzahab, M.D., Anke Schneider, M.D., Audrey Goddard, Ph.D., Florin Grigorescu, M.D., Ph.D., Corinne Lautier, Ph.D., Eberhard Keller, M.D., Wieland Kiess, M.D., Jürgen Klammt, Jürgen Kratzsch, Ph.D., Doreen Osgood, Ph.D., Roland Pfäffle, M.D., Klemens Raile, M.D., Berthold Seidel, Ph.D., Robert J. Smith, M.D., and Steven D. Chernausek, M.D., for the Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group\*

## BACKGROUND

Approximately 10 percent of infants with intrauterine growth retardation remain small, and the causes of their growth deficits are often unclear. We postulated that mutations in the gene for the insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) might underlie some cases of prenatal and postnatal growth failure.

## METHODS

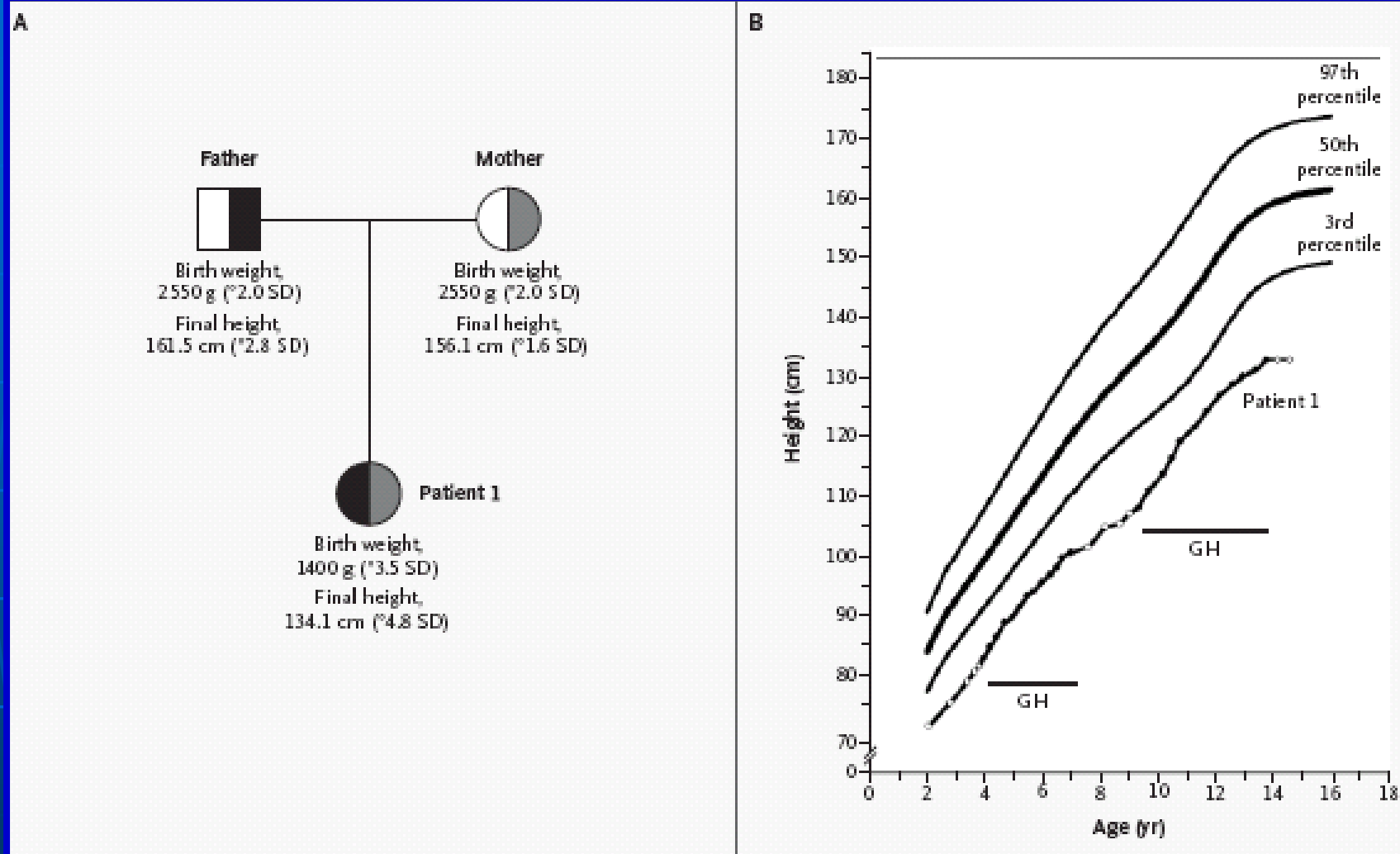
We screened two groups of children for abnormalities in the IGF-IR gene. In one group of 42 patients with unexplained intrauterine growth retardation and subsequent short stature, we used single-strand conformation polymorphism analysis, followed by direct DNA sequencing of any abnormalities found. A second cohort consisted of 50 children with short stature who had elevated circulating IGF-I concentrations. Complete sequencing of the IGF-IR gene was performed with DNA from nine children. We also studied a control group of 43 children with normal birth weights.

## RESULTS

In the first cohort, we identified one girl who was a compound heterozygote for point mutations in exon 2 of the IGF-IR gene that altered the amino acid sequence to Arg108Gln in one allele and Lys115Asn in the other. Fibroblasts cultured from the patient had decreased IGF-I-receptor function, as compared with that in control fibroblasts. No such mutations were found in the 43 controls. In the second group, we identified one boy with a nonsense mutation (Arg59stop) that reduced the number of IGF-I receptors on fibroblasts. Both children had intrauterine growth retardation and poor postnatal growth.

## CONCLUSIONS

Mutations in the IGF-IR gene that lead to abnormalities in the function or number of IGF-I receptors may also retard intrauterine and subsequent growth in humans.



**Figure 1.** Pedigree (Panel A) and Growth Curve (Panel B) for Patient 1.

The patient's parents were heterozygous for the R108Q (black) or K115N (gray) mutation in the gene for the insulin-like growth factor I receptor. Birth weights and final heights are indicated in Panel A, as are the number of standard deviations below the means for these values. The patient received two courses of growth hormone (GH) therapy, as indicated by the bar in Panel B. Normative data for girls are from the National Center for Health Statistics.<sup>17</sup>

GH

# Diagnosis of Short Stature Due to SGA May Be Based On:

- Birth length and/or weight below  $-2$  SD scores according to appropriate reference data for gestational age
- Incomplete spontaneous catch-up growth by age 2 years or later resulting in a height below  $-2$  SD scores

*Other factors that may also be considered include:*

- Absence of catch-up growth with a height velocity of below 0.0 SD scores

**Treatment with GH induces catch-up growth  
by overcoming the apparent resistance to  
actions of the GH–IGF-I axis**

A broad range of alterations in the GH–IGF-I axis may be found in short SGA children

Some children have low stimulated and/or spontaneous levels of GH, as well as low levels of IGF-I, IGF-II and IGFBP-3

- A second finding of normal levels of GH but low levels of IGF-I and IGFBP-3 suggests decreased GH sensitivity
- A third possibility is decreased IGF-I sensitivity – as indicated by high-to-normal levels of GH and IGF-I



# *Dutch-Norditropin study:*

## Aim

- To assess the efficacy of GH (Norditropin<sup>®</sup>/Norditropin<sup>®</sup> SimpleXx<sup>®</sup>) on linear growth in short SGA/IUGR children
- To assess the glucose metabolism, body composition, blood pressure and lipid metabolism
- To evaluate the psychosocial effects of GH treatment

## *Dutch-Norditropin study:*

### Study design

- multicentre, double-blind, dose-response study with
- treatment randomisation to GH 0.033 or GH 0.067 mg/kg/day

## *Dutch-Norditropin study:*

### Inclusion & Exclusion Criteria

- Birth length below P3 ( $-1.88$  SD score) for gestational age
- Uncomplicated neonatal period
- No catch-up growth, defined as a height  $\leq$ P3 within first 2 years or later
- Height velocity for chronological age  $\leq$ P50
- Chronological age at start of treatment:
  - girls: 3.00 to 8.99 years
  - boys: 3.00 to 10.99 years

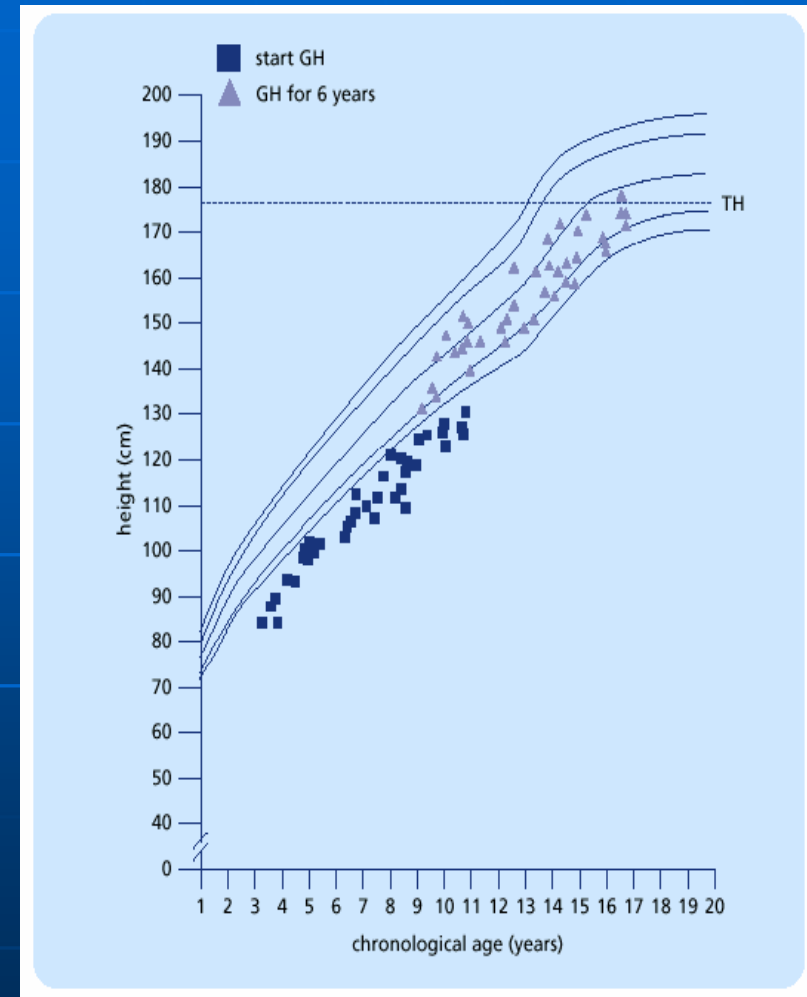
## *Dutch-Norditropin study:*

### Baseline Patient Data

	GH 0.033 mg/kg/day	GH 0.067 mg/kg/day
Boys/girls	31/10	21/17
Gestational age (week)	37.3±3.2	36.0±4.1
Birth length SD score	-3.6±1.4	-3.7±1.7
Birth weight SD score	-2.6±1.2	-2.6±1.0
Chronological age (year)	7.3±2.1	7.2±2.4
Bone age (year)	6.6±2.4	6.7±2.9
Height SD score	-3.0±0.7	-3.1±0.7
Height velocity SD score	-0.7±1.1	-1.2±1.3
Target height SD score	-1.0±0.9	-0.5±0.9

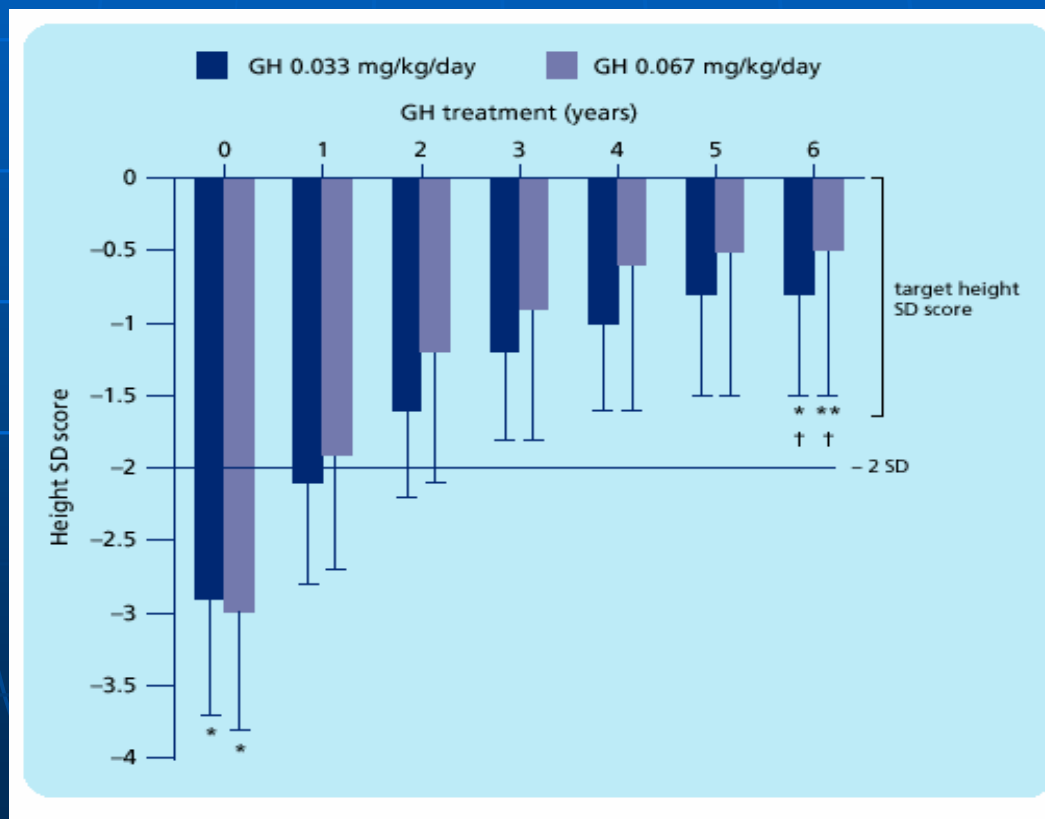
## ***Dutch-Norditropin study:***

- Individual heights at study start and after 6 years demonstrate the improvement in height with GH treatment



Hokken-Koelega ACS. What is the role of GH therapy in children born small for gestational age? Ed, Monson JP. *Challenges in growth hormone therapy*. Oxford: Blackwell Science 1999;78–90.

**Almost every child reached a height well within the normal height and target height range with GH treatment**



## *Dutch-Norditropin study:*

- Treatment with GH is well tolerated and has an excellent safety profile
- No difference in response between children categorised as GHD (17/79, 22%) and non-GHD
- No differences in growth response in children with (7/79) or without signs of Silver–Russell syndrome
- In line with other studies, there do seem to be non-responders – these children should be identified as early as possible
- The dose-dependent efficacy of GH has also been demonstrated in other studies with GH in short SGA/IUGR children<sup>1,2,3</sup>

Sas T et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064–70

<sup>1</sup>de Zegher F et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2816–21

<sup>3</sup>Job JC et al. *Pediatr Res* 1996;39:354–9

<sup>2</sup>Boguszewski M et al. *Acta Paediatr* 1998;87:257–63

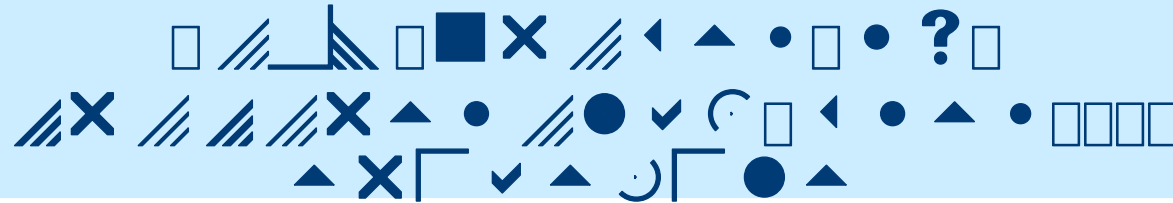
# Near Adult Ht in SGA

## The KIGS Experience 2007

- Birth weight SDS -2.6
- Birth Length SDS -2.9
- MPH SDS -1.1 SDS
- **At start of GH Rx**
- Age 7.9
- Ht -3.6 SDS
- **At near adult Ht**
- Age 16.8
- Ht -2.1 SDS
- dHt SDS 1.3 SDS

N=65





- The increment in height in children in the Dutch-Norditropin study was accompanied by a proportional improvement in the size of the hands, feet and pelvis diameter in relation to height

# Short SGA/IUGR Children and GH Treatment:

## Summary

- Approximately 10% of children born SGA/IUGR fail to catch-up and remain short throughout childhood, adolescence and adulthood
- Long-term treatment with GH 0.033 or 0.067 mg/kg/day may increase height to within the target and normal range
- Short children born SGA often have poor appetite and low food intake – which improve with GH treatment
- Reduced self-confidence and peer acceptance are found in short children born SGA compared with matched controls, and these parameters improve with GH treatment



# Multinational study in short SGA children: evaluation of the effect of three different growth hormone dose regimens

ESPE 2007, Helsinki, Finland

By Moshe Philip

# Multinational study in short SGA children: evaluation of 3 different GH dose regimens

## Aim:

- To compare the gain in additional height over two years in short children born SGA with severe growth retardation with 3 GH dose regimens:
  - Two years continuous treatment with low dose (LD) GH (0.033 mg/kg/day)
  - Discontinuous high dose (HD) GH regimen comprising 0.100 mg/kg/day in year 1, no treatment in year 2
  - Untreated control group in year 1 followed by mid dose (MD) GH in year 2 (0.067 mg/kg/day)

# Patient selection criteria

## ■ Inclusion criteria:

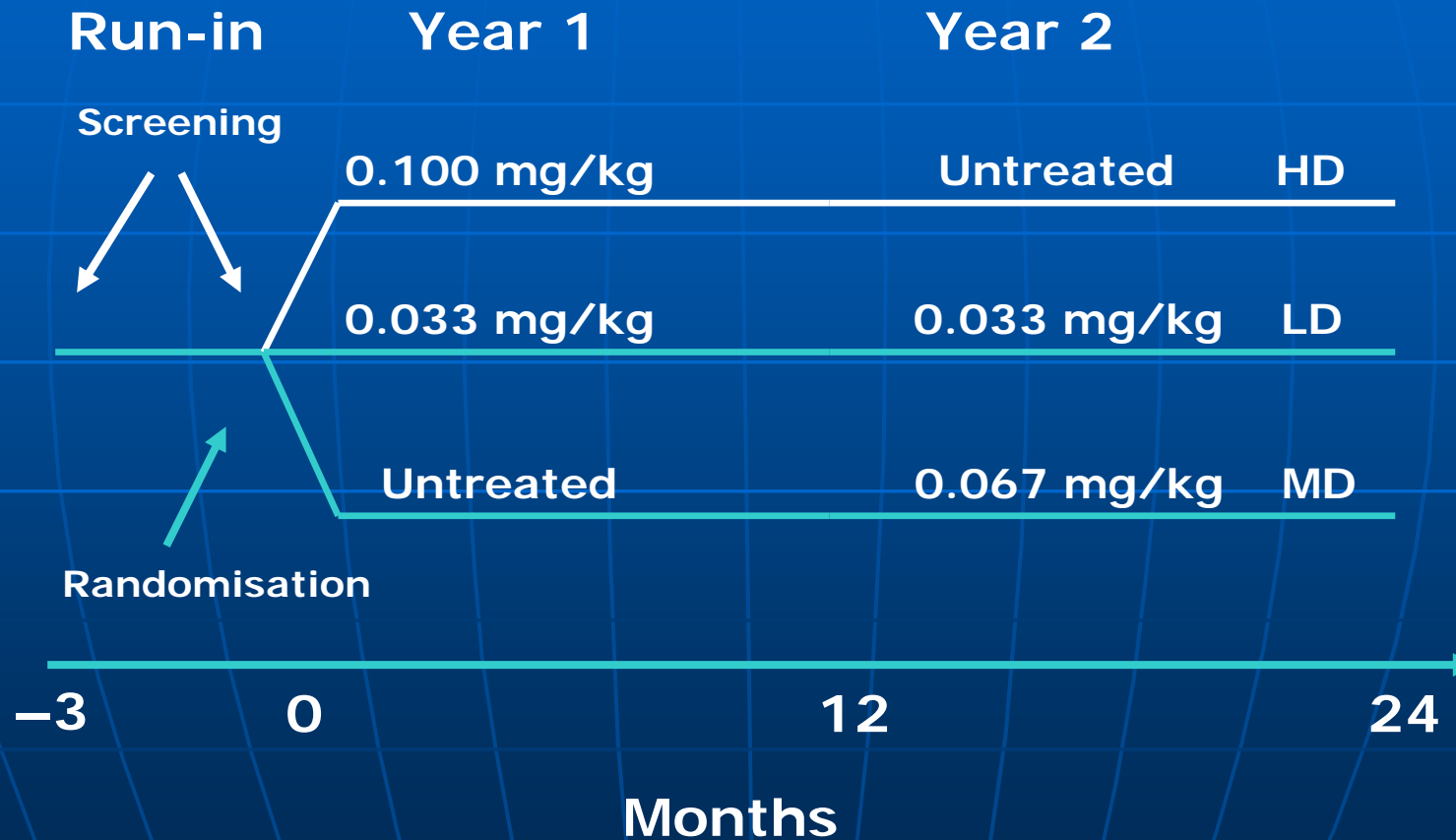
- Age 3–8 years
- Born SGA (birth weight and/or length  $< -2$  SDS)
- Baseline height SDS  $< -2.5$
- Height velocity SDS  $\leq 0$
- Parental height SDS  $\geq -2$

## ■ Exclusion criteria:

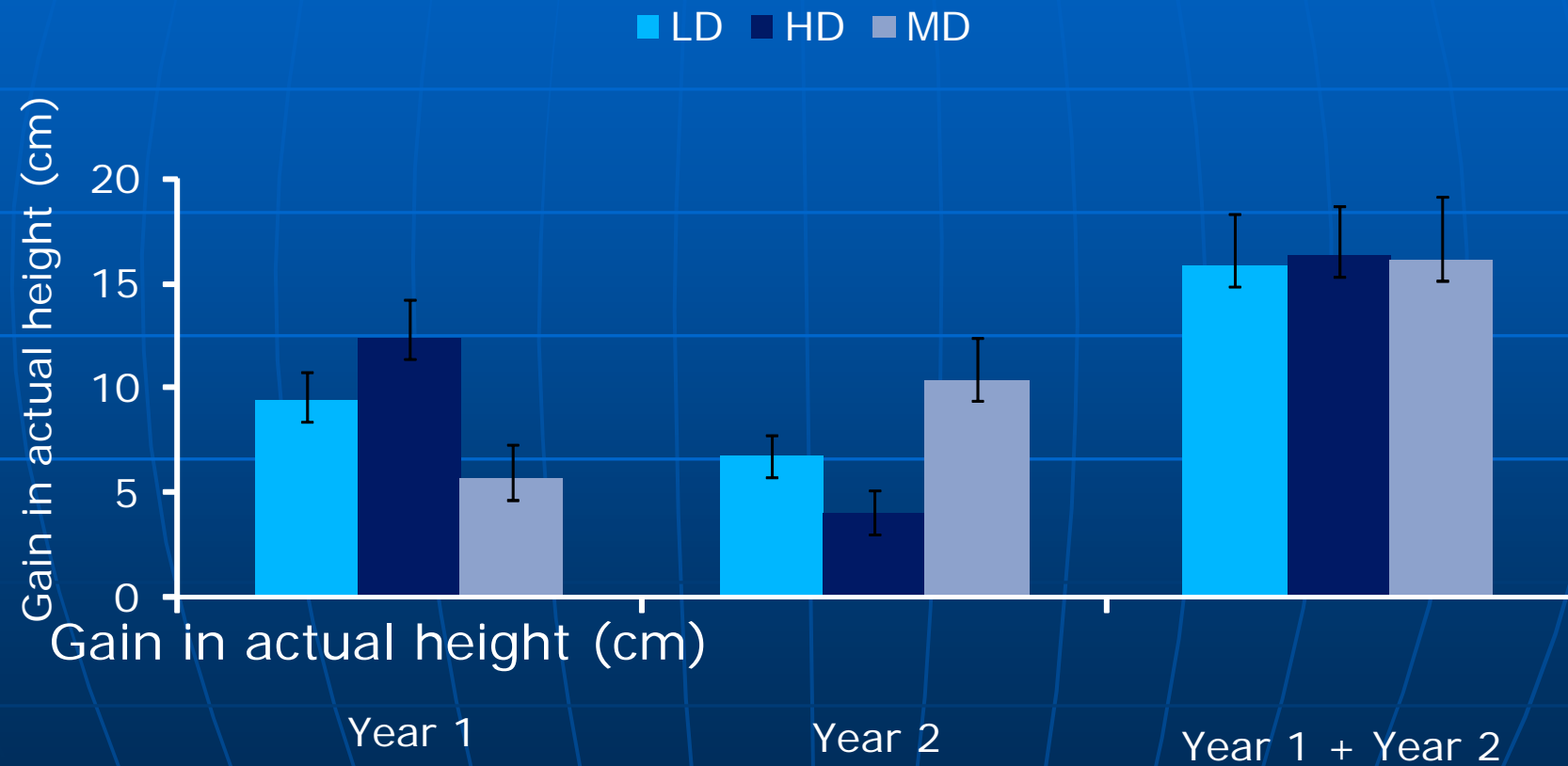
- GH deficiency (peak GH  $< 10$  ng/mL)
- Presence of chronic disease/condition likely to affect growth
- Benign intracranial hypertension

# Trial design

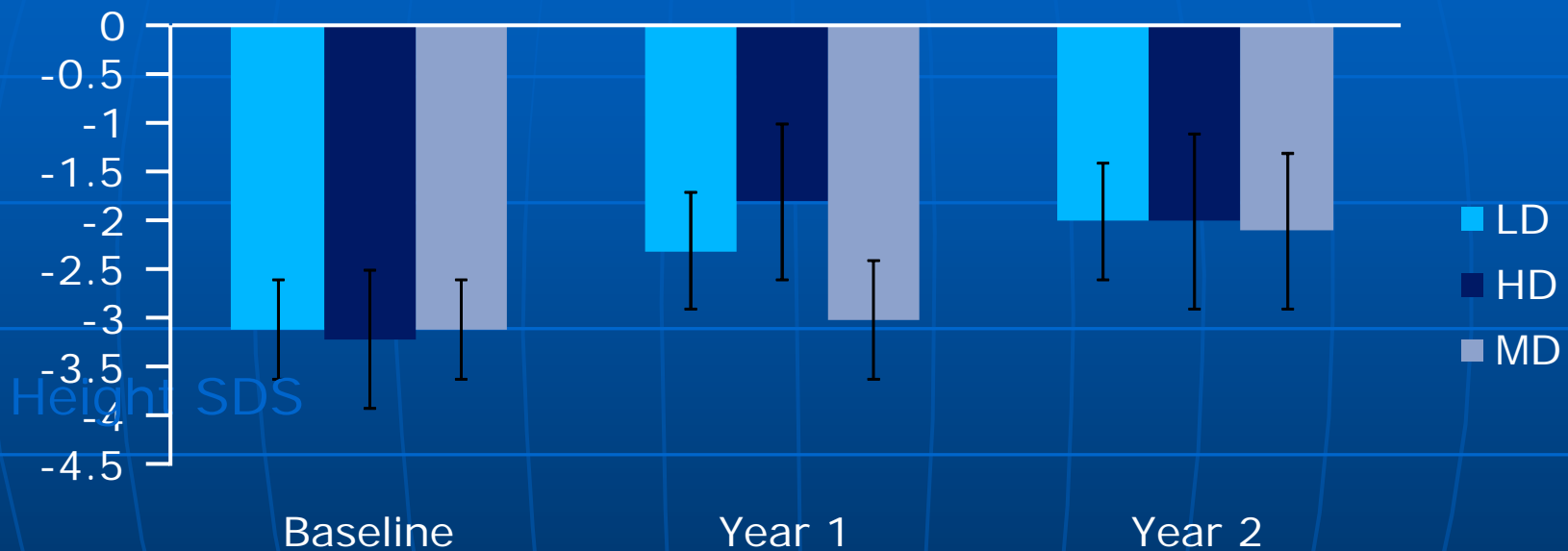
Randomised (2:1), prospective, double-blind, parallel group



# Actual height gain (cm) by study year

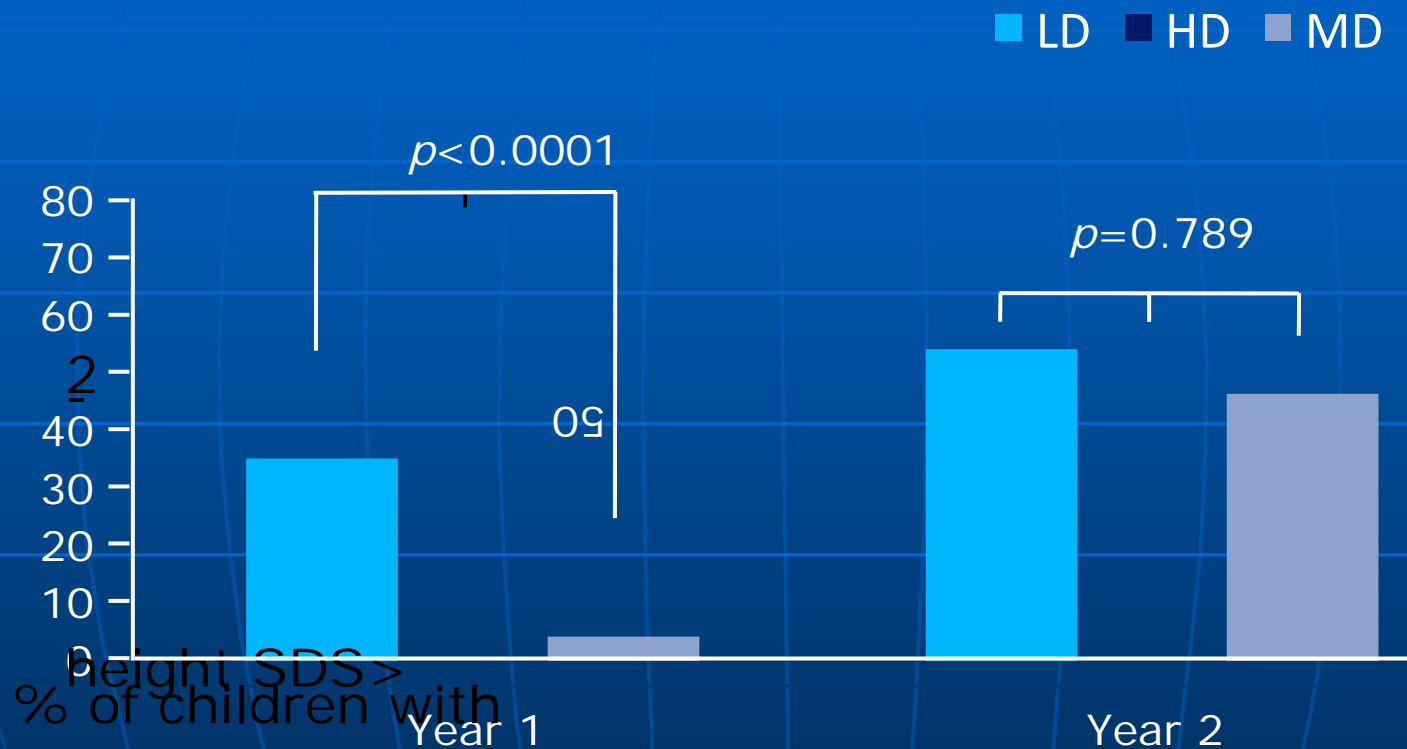


# Height SDS





# Number of children with height SDS > -2



# Conclusions: efficacy

- Two years of continuous LD and discontinuous HD GH regimens resulted in a similar gain in height
- Treatment discontinuation was associated with catch-down growth
  - Discontinuous GH is inferior to continuous GH treatment
- Height gain in the MD group was not different to that in the other treatment groups
- Late onset GH treatment may be compensated for by increasing the daily GH dose

# CONSENSUS STATEMENT: 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

P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport, and A. Rogol

*University of Manchester (P.E.C.), Manchester M13 9PL, United Kingdom; "Tor Vergata" University (S.C.), 00133 Rome, Italy; Robert Debre Hospital (P.C.), 75019 Paris, France; Sahlgrenska University Hospital (G.J.), SE-41345 Gothenburg, Sweden; Mount Sinai School of Medicine (R.R.), New York, New York 10029; and University of Virginia (A.R.), Charlottesville, Virginia 22911*

**Objective:** Low birth weight remains a major cause of morbidity and mortality in early infancy and childhood. It is associated with an increased risk of health problems later in life, particularly coronary heart disease and stroke. A meeting was convened to identify the key health issues facing a child born small for gestational age (SGA) and to propose management strategies.

**Participants:** There were 42 participants chosen for their expertise in obstetrics, peri- and neonatal medicine, pediatrics, pediatric and adult endocrinology, epidemiology, and pharmacology.

**Evidence:** Written materials were exchanged, reviewed, revised, and then made available to all. This formed the basis for discussions at the meeting. Where published data were not available or adequate, discussion was based on expert clinical opinions.

**Consensus Process:** Each set of questions was considered by all and then discussed in plenary sessions with consensus and unresolved issues identified. The consensus statement was prepared in plenary

sessions and then edited by the group chairs and shared with all participants.

**Conclusions:** The diagnosis of SGA should be based on accurate anthropometry at birth including weight, length, and head circumference. We recommend early surveillance in a growth clinic for those without catch-up. Early neurodevelopment evaluation and interventions are warranted in at-risk children. Endocrine and metabolic disturbances in the SGA child are recognized but infrequent. For the 10% who lack catch-up, GH treatment can increase linear growth. Early intervention with GH for those with severe growth retardation (height SD score,  $< -2.5$ ; age, 2–4 yr) should be considered at a dose of 35–70  $\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$ . Long-term surveillance of treated patients is essential. The associations at a population level between low birth weight, including SGA, and coronary heart disease and stroke in later life are recognized, but there is inadequate evidence to recommend routine health surveillance of all adults born SGA outside of normal clinical practice. (*J Clin Endocrinol Metab* 92: 804–810, 2007)

# GH in Children with SGA

## ■ Consensus

- Age 2 -4 years
- $Ht < -2.5$  SD (or -2 at age 4)

## ■ "basket"

- Age > 4 years but below 8 in girls and 9 in boys
- $Ht < -2.5$
- $GR < 0$

# GH therapy

- GH therapy allows short SGA children to:
  - Normalise height in childhood
  - Maintain a normal growth velocity during adolescence
  - Attain a normal adult height

Baptiste Hugo, 2.30 m  
Italy  
DOB- June 21, 1876





**Robert Wadlow,  
2.72 m  
With his Father  
USA (1918-1940)**



# Approval of GH Use in Pediatric Growth Disorders

- 1985 Pediatric GH deficiency
- 1993 Chronic renal insufficiency
- 1996 Turner syndrome
- 2000 Prader-Willi syndrome
- 2001 Small for gestational age
- 2003 Idiopathic short stature



## Efficacy and Safety Results of Long-Term Growth Hormone Treatment of Idiopathic Short Stature

- Analysis of large GH registry for efficacy and safety of GH treatment of ISS
- Small clinical trials of growth hormone (GH) treatment of idiopathic short stature (ISS) show variable efficacy
- Up to 7 years of GH treatment of ISS evaluated for efficacy, safety in National Cooperative Growth Study (NCGS)

Efficacy and Safety Results of Long-Term Growth Hormone Treatment of Idiopathic Short  
Stature

- **Patients:** ISS= maximum stimulated GH  $\geq 10$  ng/mL and/or report of ISS by investigator
- (n=8018; all included for safety)
  - Cohort 1 (n=2520): similar to clinical trial
  - Cohort 2 (n=283): < 5 yr of age
  - Cohort 3 (n=940): pubertal at GH start
- **Intervention:** GH, approximately 0.30 mg/kg/week
- **Main Outcome Measures:** Growth velocities (GV), height SD (HtSD)

# Efficacy and Safety Results of Long-Term Growth Hormone Treatment of Idiopathic Short Stature

**Table 1**

## Baseline Characteristics

Characteristic	Cohort 1 (n=2520)	Cohort 2 (n=283)	Cohort 3 (n=940)	All Patients (n=8018)
	Mean $\pm$ SD			
Chronological age (yr)	10.5 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 0.9	13.8 $\pm$ 1.6	10.9 $\pm$ 3.5 (n=8018)
Pretreatment growth rate (cm/yr)	4.0 $\pm$ 1.7 (n=1721)	5.6 $\pm$ 2.3 (n=198)	4.5 $\pm$ 2.1 (n=644)	4.4 $\pm$ 2.1 (n=4751)
Height SD score	-2.9 $\pm$ 0.6	-3.2 $\pm$ 0.8	-2.8 $\pm$ 0.6	-2.7 $\pm$ 0.9
Initial GH Dose (mg/kg/wk)	0.31 $\pm$ 0.05	0.32 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.06	0.30 $\pm$ 0.06
	Number (%) of Patients			
Sex				
Male	1907 (75.7%)	191 (67.5%)	668 (71.1%)	6015 (75.0%)
Female	613 (24.3%)	92 (32.5%)	272 (28.9%)	2008 (25.0%)

# Efficacy and Safety Results of Long-Term Growth Hormone Treatment of Idiopathic Short Stature

**Table 2**  
Growth Rate (cm/yr) for Patients in Cohort 1 by Number of Years Treated  
(Mean  $\pm$  SD)

Treatment Year	No. of Years Treated						
	1 (n = 1721)	2 (n = 1446)	3 (n = 1131)	4 (n = 839)	5 (n = 588)	6 (n = 375)	7 (n = 235)
0	4.0 $\pm$ 1.7	4.0 $\pm$ 1.7	4.0 $\pm$ 1.6	4.0 $\pm$ 1.6	4.1 $\pm$ 1.6	4.1 $\pm$ 1.6	4.2 $\pm$ 1.5
1	8.6 $\pm$ 1.8	8.6 $\pm$ 1.7	8.6 $\pm$ 1.7	8.6 $\pm$ 1.7	8.6 $\pm$ 1.6	8.7 $\pm$ 1.6	8.7 $\pm$ 1.6
2	—	7.5 $\pm$ 1.8	7.5 $\pm$ 1.8	7.4 $\pm$ 1.6	7.2 $\pm$ 1.5	7.1 $\pm$ 1.3	7.1 $\pm$ 1.2
3	—	—	7.0 $\pm$ 1.9	7.0 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 1.7	6.6 $\pm$ 1.5	6.4 $\pm$ 1.3
4	—	—	—	6.4 $\pm$ 2.0	6.7 $\pm$ 1.8	6.7 $\pm$ 1.6	6.3 $\pm$ 1.4
5	—	—	—	—	6.1 $\pm$ 2.2	6.6 $\pm$ 1.9	6.5 $\pm$ 1.8
6	—	—	—	—	—	5.9 $\pm$ 2.3	6.4 $\pm$ 2.0
7	—	—	—	—	—	—	5.6 $\pm$ 2.3

# Efficacy and Safety Results of Long-Term Growth Hormone Treatment of Idiopathic Short Stature

**Table 3**  
Height SD Score for Patients in Cohort 1 by Number of Years Treated  
(Mean  $\pm$  SD)

Treatment Year	No. of Years Treated						
	1 (n=2520)	2 (n=2056)	3 (n=1576)	4 (n=1138)	5 (n=775)	6 (n=487)	7 (n=303)
0	-2.9 $\pm$ 0.6	-2.9 $\pm$ 0.6	-2.9 $\pm$ 0.6	-2.9 $\pm$ 0.6	-2.9 $\pm$ 0.6	-3.0 $\pm$ 0.6	-3.0 $\pm$ 0.7
1	-2.4 $\pm$ 0.7	-2.4 $\pm$ 0.7	-2.4 $\pm$ 0.7	-2.3 $\pm$ 0.7	-2.3 $\pm$ 0.7	-2.3 $\pm$ 0.7	-2.3 $\pm$ 0.7
2	—	-2.0 $\pm$ 0.8	-2.0 $\pm$ 0.7	-2.0 $\pm$ 0.7	-2.0 $\pm$ 0.7	-2.0 $\pm$ 0.7	-2.0 $\pm$ 0.7
3	—	—	-1.7 $\pm$ 0.8	-1.8 $\pm$ 0.8	-1.8 $\pm$ 0.8	-1.7 $\pm$ 0.8	-1.7 $\pm$ 0.7
4	—	—	—	-1.5 $\pm$ 0.8	-1.5 $\pm$ 0.8	-1.5 $\pm$ 0.8	-1.5 $\pm$ 0.7
5	—	—	—	—	-1.4 $\pm$ 0.8	-1.4 $\pm$ 0.8	-1.4 $\pm$ 0.8
6	—	—	—	—	—	-1.3 $\pm$ 0.8	-1.3 $\pm$ 0.8
7	—	—	—	—	—	—	-1.2 $\pm$ 0.8

## Efficacy and Safety Results of Long-Term Growth Hormone Treatment of Idiopathic Short Stature

### Results

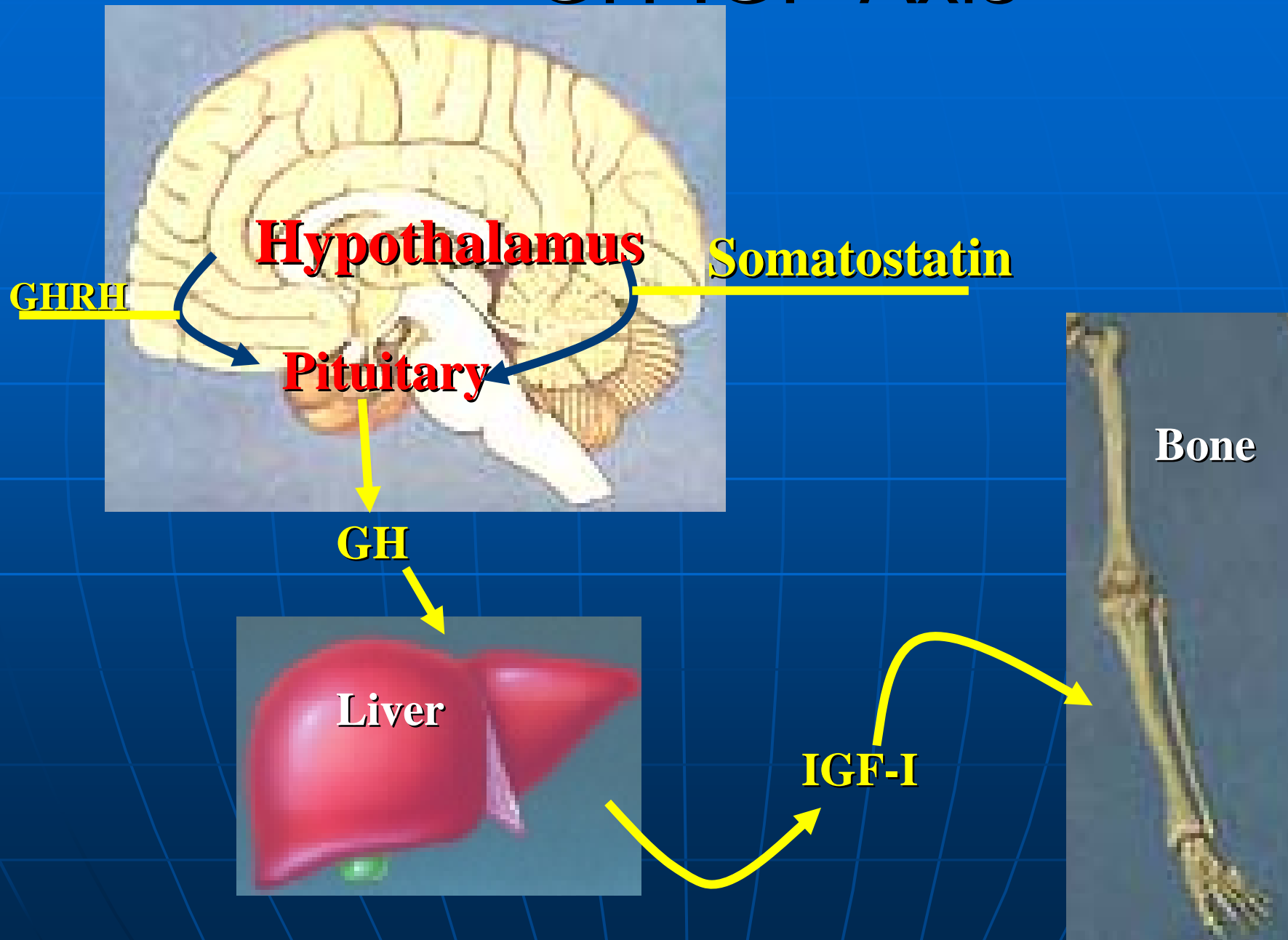
- Mean first year GV in Cohorts 1, 2, and 3 increased 4.6, 3.9, and 4.4 cm/yr over pretreatment, respectively.
- Baseline mean HtSD: -2.9, -3.2, and -2.8
- Mean HtSD at 1 year: -2.4, -2.3, and -2.3, respectively.
- Mean HtSDs after 7 years in Cohorts 1 (n=303) and 2 (n = 85), and 5 years in Cohort 3 (n = 58): -1.2, -1.0, and -1.5, respectively. Cohort 3 shorter treatment time due to advanced baseline age (mean 13.8 years) and puberty.
- Mean HtSD gain in Cohort 1 comparable to clinical trial.
- No new safety signals specific to the NCGS ISS population

## Efficacy and Safety Results of Long-Term Growth Hormone Treatment of Idiopathic Short Stature

### Conclusion

- Long-term GH therapy is safe and effective in children with idiopathic short stature
- Outcomes in the real-world clinical setting can be expected to be comparable to that reported in formal clinical trials.

# GH-IGF-Axis





# Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study

Pinchas Cohen, Alan D. Rogol, Campbell P. Howard, George M. Bright, Anne-Marie Kappelgaard, and Ron G. Rosenfeld, on behalf of the American Norditropin Study Group

**Context:** Weight-based dosing of GH is the standard of care for short children, although IGF-I is thought to be the main mediator of GH actions on growth.

**Objective:** The objective of the study was to test whether IGF-I levels achieved during GH therapy are determinants of the growth responses to GH treatment.

**Design:** This was a 2-yr, open-label, randomized, IGF-I concentration-controlled trial. Prepubertal short children [ $n = 172$ , mean age 7.53 yr, mean height SD score (HT-SDS)  $-2.64$ ] with low IGF-I levels (mean IGF-I SDS  $-3.56$ ) were randomized to receive one of two GH dose-titration arms in which GH dosage was titrated to achieve an IGF-I SDS at the mean [IGF<sub>(low)</sub> group,  $n = 70$ ] or the upper limit of the normal range [ $+2$  SDS, IGF<sub>(high)</sub> group,  $n = 68$ ] or to a comparison group of conventional GH dose of  $40 \mu\text{g/kg/d}$  ( $n = 34$ ).

**Setting:** The study was conducted in a multicenter, outpatient setting.

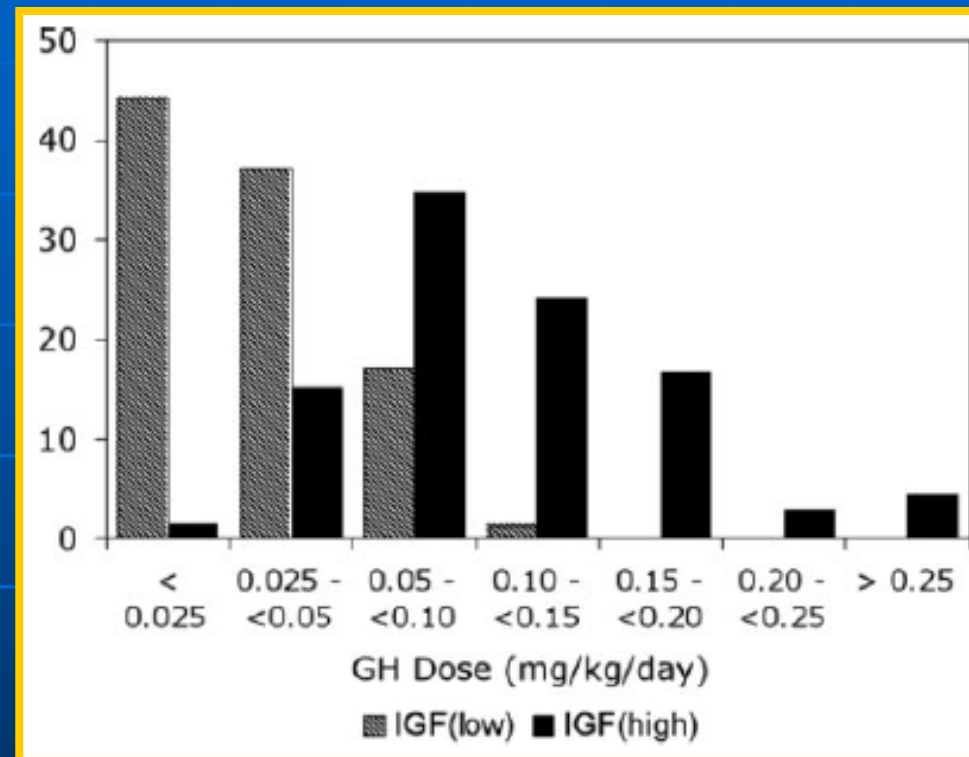
**Primary Outcome Measure:** Change in HT-SDS over 2 yr was measured.

**Results:** One hundred forty-seven patients completed the trial. Target IGF-I levels were achieved in the dose-titration arms within 6–9 months. The changes in HT-SDS were  $+1.0$ ,  $+1.1$ , and  $+1.6$  for conventional, IGF<sub>(low)</sub>, and IGF<sub>(high)</sub>, respectively, with IGF<sub>(high)</sub> showing significantly greater linear growth response ( $P < 0.001$ , compared with the other two groups). The IGF<sub>(high)</sub> arm required higher doses ( $>2.5$  times) than the IGF<sub>(low)</sub> arm, and these GH doses were highly variable ( $20$ – $346 \mu\text{g/kg/d}$ ). Multivariate analyses suggested that the rise in the IGF-I SDS significantly impacted height outcome along with the GH dose and the pretreatment peak-stimulated GH level.

**Conclusion:** IGF-I-based GH dosing is clinically feasible and allows maintaining serum IGF-I concentrations within the desired target range. Titrating the GH dose to achieve higher IGF-I targets results in improved growth responses, although at higher average GH doses. (*J Clin Endocrinol Metab* 92: 2480–2486, 2007)

# Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study

Pinchas Cohen, Alan D. Rogol, Campbell P. Howard, George M. Bright, Anne-Marie Kappelgaard, and Ron G. Rosenfeld, on behalf of the American Norditropin Study Group

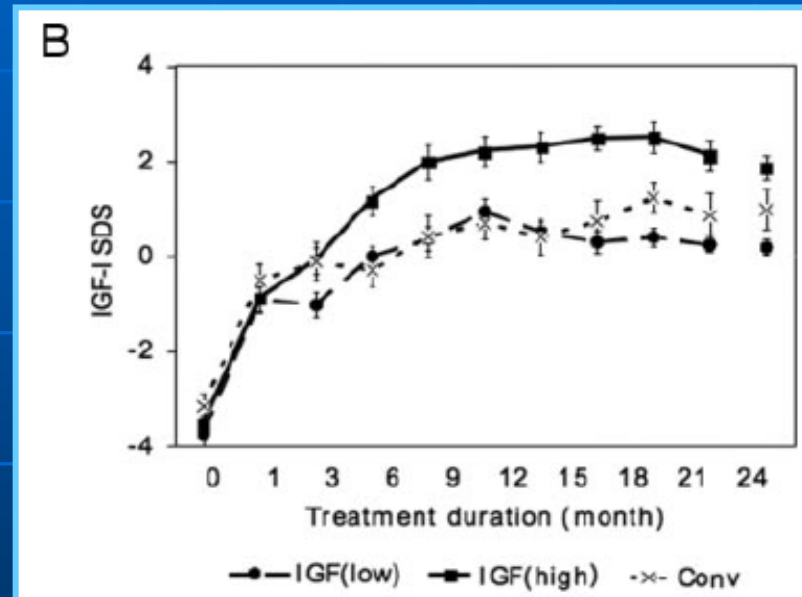
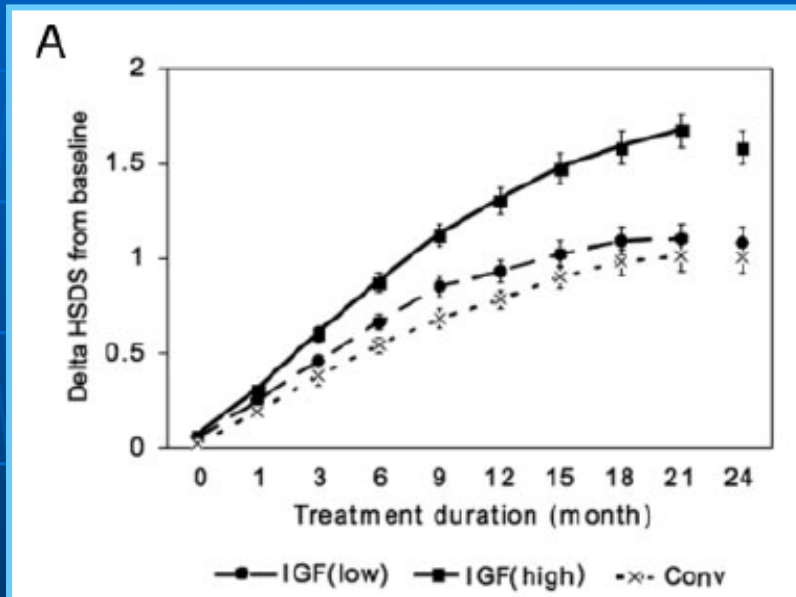


Histogram of GH dose by treatment groups at the end of the study.

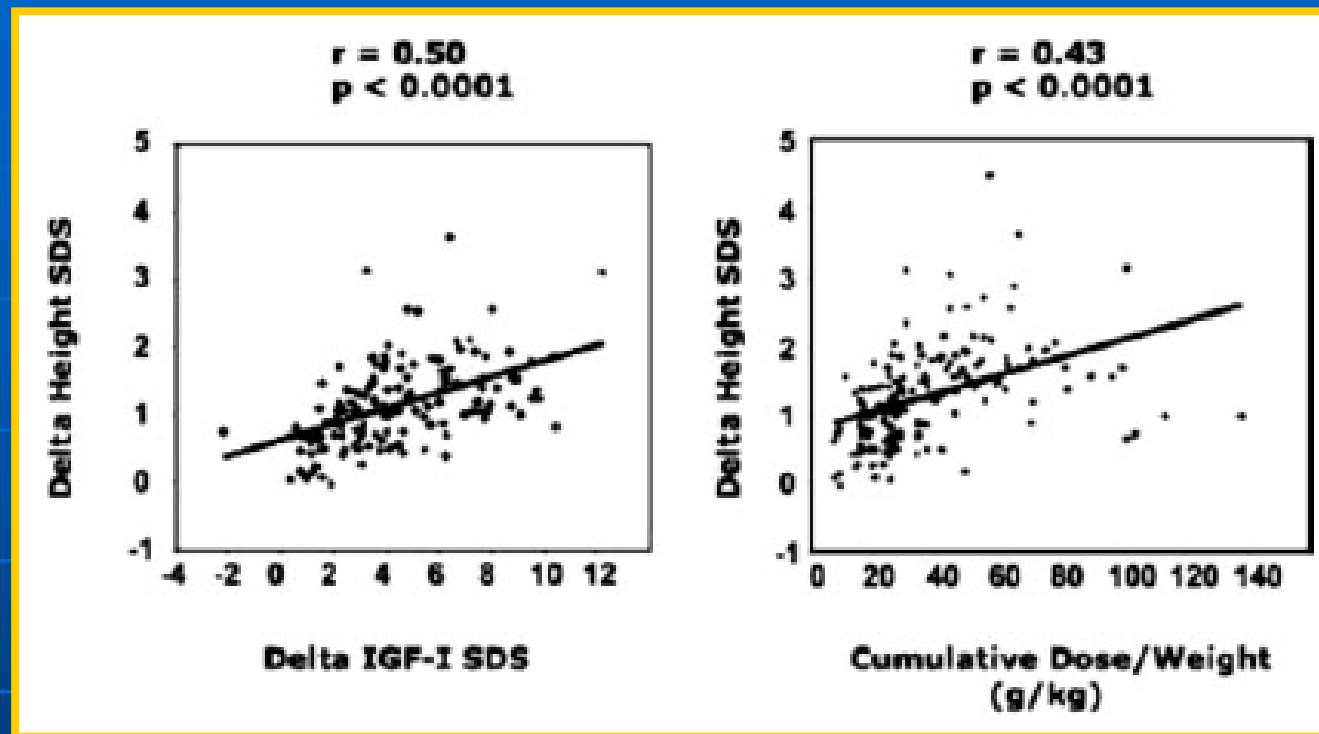
Dose distribution in IGF(low) group (n70) and IGF(high) group (n66).

*Vertical bars* represent the percentage of patients in each GH dose range at the end of the study (LOCF). The variability of GH

# Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study



# Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study



Relationship between GH-induced IGF-I levels or cumulative GH dose and HT-SDS change from baseline. Correlation between HT-SDS and IGF-I SDS is presented in the *left panel* (combined three groups). Correlation between HT-SDS and cumulative GH dose (grams per kilogram) is presented in the *right panel*. LOCF method was used. Combined n 170.

# Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study

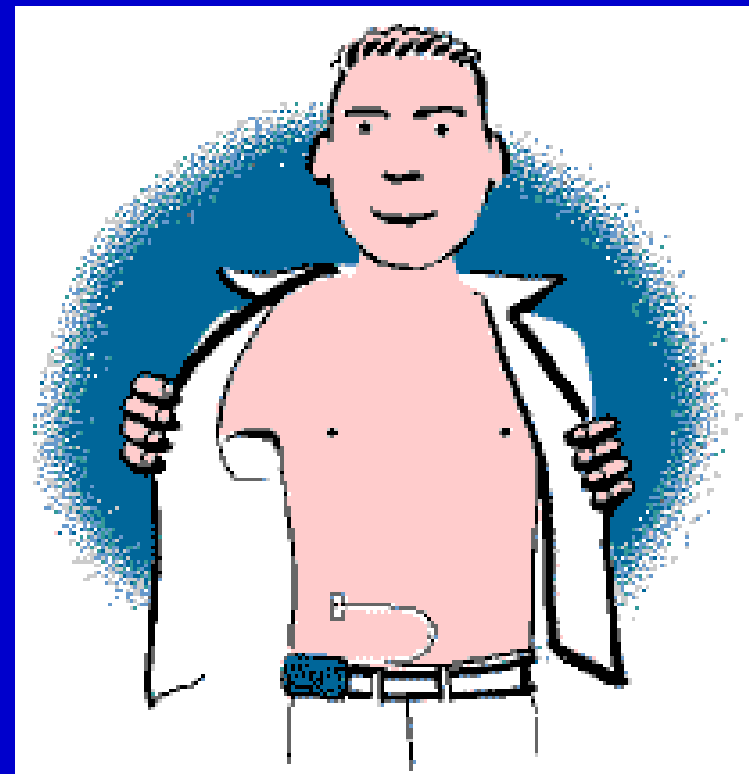
Pinchas Cohen, Alan D. Rogol, Campbell P. Howard, George M. Bright, Anne-Marie Kappelgaard, and Ron G. Rosenfeld, on behalf of the American Norditropin Study Group

**TABLE 2.** Safety assessment during treatment

		IGF <sub>(low)</sub>	IGF <sub>(high)</sub>	Conventional	Overall P value
Bone age (yr)	Baseline	5.6 (2.08)	5.5 (1.82)	5.4 (1.9)	0.4
	EOS	7.9 (2.28)	7.9 (2.11)	8.2 (2.05)	
	Change from baseline	2.5 (1.12)	2.7 (0.99)	2.8 (0.95)	
Insulin ( $\mu$ U/ml)	Baseline	9.12 (5.46)	9.61 (5.00)	10.81 (7.20)	0.05
	EOS	7.77 (9.20)	12.24 (8.04)	10.33 (6.92)	
	Change from baseline	-1.63 (10.34)	4.13 (8.60)	-1.11 (11.39)	
FSG (mg/dl)	Baseline	85.9 (12.37)	87.3 (15.41)	91.7 (20.42)	0.5
	EOS	85.2 (6.27)	85.2 (11.12)	87.8 (9.58)	
	Change from baseline	-2.0 (12.23)	-1.8 (19.23)	-5.5 (21.55)	
HbA <sub>1c</sub> (%)	Baseline	5.04 (0.33)	5.00 (0.33)	5.10 (0.32)	0.4
	EOS	5.20 (0.31)	5.23 (0.33)	5.24 (0.32)	
	Change from baseline	0.15 (0.22)	0.22 (0.31)	0.18 (0.17)	
Body weight (kg)	Baseline	18.8 (5.22)	18.6 (4.45)	19.9 (6.16)	
	EOS	26.6 (7.90)	28.3 (6.09)	27.6 (9.69)	
	Change from baseline	7.7 (3.58)	9.8 (3.01)	7.9 (3.94)	

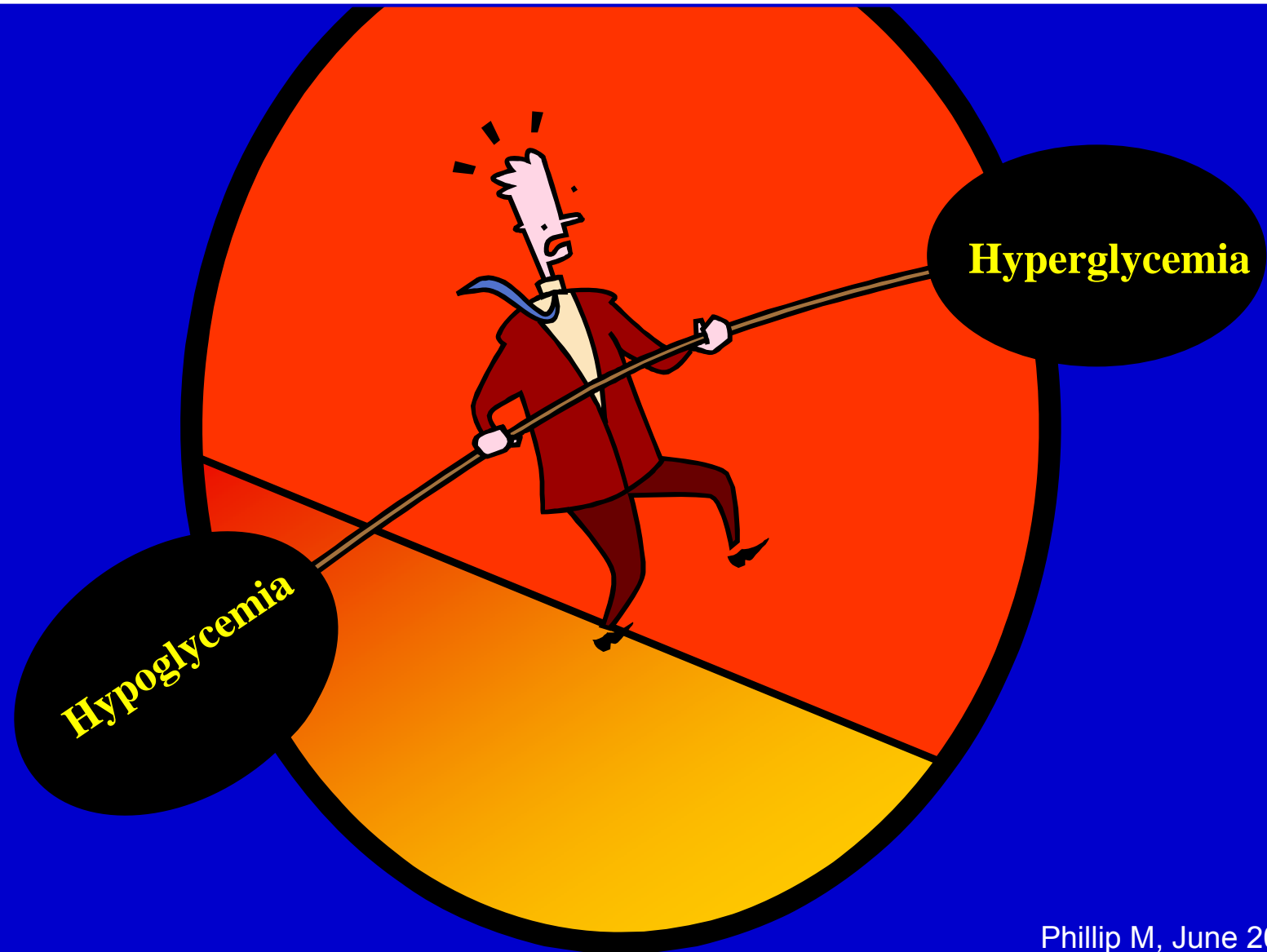
*Data are presented as mean (SD). FSG, Fasting serum glucose; EOS, end of study.*

# Consensus Statement on Pump Use in Pediatrics



Phillip M, June 2007

# Achieving Optimal Blood Glucose Control is Especially Challenging in Younger Patients with T1DM.





# Consensus Statement Organized by the LoopClub

- On behalf of:
  - ESPE** - European Society for Paediatric Endocrinology
  - LWPES** - Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society
  - ISPAD** - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
- Endorsed by:
  - ADA** - American Diabetes Association
  - EASD** - European Association for the Study of Diabetes

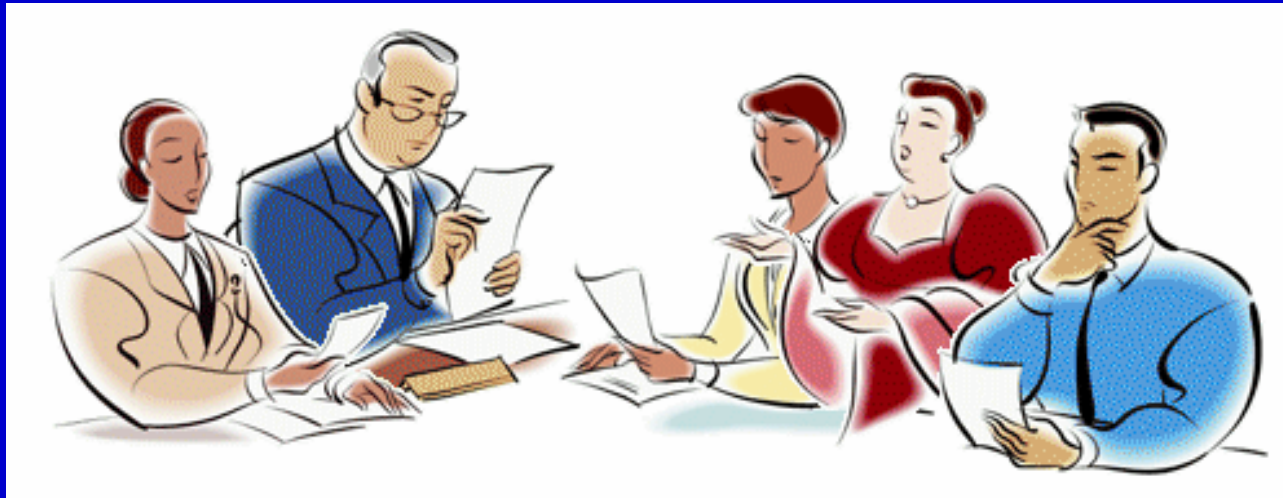


# List of participants in the Consensus Forum

- **Holley Allen** (*Springfield, MA, USA*)
  - **Shin Amemiya** (*Saitama, Japan*)
  - **Bruce Buckingham** (*Stanford, CA, USA*)
  - **Fergus Cameron** (*Parkville, Victoria, Australia*)
  - **Francesco Chiarelli** (*Chiety, Italy*)
  - **Nathaniel Clark** (*Alexandria, VA, USA*)
  - **Carine de Beaufort** (*Luxembourg*)
  - **Knut Dahl-Jørgensen** (*Oslo, Norway*)
  - **Dorothee Deiss** (*Berlin, Germany*)
  - **Ragnar Hanas** (*Uddevalla, Sweden*)
  - **Larry Fox** (*Jacksonville, FL, USA*)
  - **Przemyslaw Jarosz-Chobot** (*Katowice, Poland*)
  - **Lori Laffel** (*Boston, MA, USA*)
  - **Margaret Lawson** (*Ottawa, Ont, Canada*)
  - **Johnny Ludvigsson** (*Linköping, Sweden*)
  - **Michel Polak** (*Paris, France*)
  - **Kenneth Robertson** (*Glasgow, UK*)
  - **Shlomit Shalitin** (*Petah Tikva, Israel*)
  - **William Tamborlane** (*New Haven, CT, USA*)
  - **Joseph Wolfson** (*Boston, MA, USA*)
- Organizing committee: Moshe Phillip, Tadej Battelino, Henry Rodriguez, Thomas Danne, Francine Kaufman

# International Consensus

25 experts  
14 countries  
4 continents



# Initiating CSII

## Recommendations

- The decision to begin pump therapy should be made jointly by the child, parent(s)/guardians and diabetes team.
- All pediatric patients with T1DM are potential candidates for CSII and there is no lower age limit for initiating CSII.
- CSII can be safely initiated at diagnosis or anytime thereafter.
- The timing of pump initiation remains an important consideration for the family and health care team in optimizing the likelihood of successful implementation and outcomes.

# Conclusions

CSII therapy may be appropriate for children and youth of all ages provided that appropriate support personnel are available.



# Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group

Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

MOSHE PHILLIP, MD<sup>1</sup>  
TADJ BATTILINGO, MD, PhD<sup>2</sup>  
HENRY RODRIGUEZ<sup>3</sup>

THOMAS DANNE, MD<sup>4</sup>  
FRANCINE KAUFMAN<sup>5</sup>  
FOR THE CONSENSUS FORUM PARTICIPANTS<sup>6</sup>

**Y**oung patients with diabetes, their families, and their diabetes care providers continue to be faced with the challenge of striving to maintain blood glucose levels in the near-normal range. High blood glucose levels with elevated A1C levels are associated with long-term microvascular and macrovascular complications. Recurrent episodes of hypoglycemia, especially at young ages, may cause short- and long-term ad-

verse effects on cognitive function and lead to hypoglycemia unawareness and may be associated with significant emotional morbidity for the child and parents. Fear of hypoglycemia, especially during the night, may compromise quality of life (QOL) for the family and jeopardize efforts to achieve optimal metabolic control.

Over the past decade, continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has

gained increasing popularity among patients with diabetes. CSII is the most physiologic method of insulin delivery currently available. It is able to closely simulate the normal pattern of insulin secretion, namely continuous 24-h adjustable "basal" delivery of insulin upon which are superimposed prandial "boluses." In addition, CSII offers the possibility of more flexibility and more precise insulin delivery than multiple daily injection (MDI). However, there is still debate among diabetes care practitioners around the world as to whether CSII has advantages over MDI in terms of reduction in A1C levels, occurrence of severe hypoglycemic events, episodes of diabetic ketoac-

\*\*\*\*\*

# **Institute of Endocrinology and Diabetes National Center of Childhood Diabetes Schneider Children's Medical Center**

