

저신장 소아청소년의 임상적 접근

남효경 

고려대학교 의과대학 고대구로병원 소아청소년과

Approach to Short Stature in Children and Adolescent

Hyo-Kyoung Nam

Department of Pediatrics, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Growth represents a sentinel for general health state in children and adolescent. Linear growth in children and adolescent is a complex process influenced by numerous factors including genetic, prenatal, postnatal, and environmental factors. When children less than 2 standard deviation score below the average height for age and sex, they are considered as short stature. Accurate measurement of body profile and determination of height velocity over time are fundamental step. Whether the growth pattern is appropriate or deviated from standardized growth chart is a key point in approaching to short stature in children. Evaluation includes a detailed past medical and family history, physical examination, laboratory test and radiologic evaluation. Recent advances in genetic approaches are allowing for improved diagnosis for idiopathic short stature and various genetic syndromes. Growth hormone is the main treatment option for short stature. It is generally safe but has potential side effects. Individualized growth hormone treatment should be initiated under consideration of both efficacy and safety by pediatric endocrinologists. Early diagnosis and prompt initiation of treatment result in a good prognosis. This article reviews an overview of the diagnostic approach to children and adolescents with short stature, and summarizes etiologies and growth hormone treatment. (**Ewha Med J 2021;44(4):111-116**)

Received July 23, 2021
Revised August 23, 2021
Accepted August 31, 2021**Corresponding author**Hyo-Kyoung Nam
Department of Pediatrics, Korea University
Guro Hospital, Korea University College of
Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul
08308, Korea
Tel: 82-2-2626-1229, Fax: 82-2-2626-1249
E-mail: muguet@korea.ac.kr**Key Words**Anthropometry; Child; Growth; Short
stature

서론

소아청소년의 특징은 성장하는 것이다. 성장은 정지 상태가 아닌 진행되는 과정으로, 신체 계측치 변화의 추이는 건강상태를 잘 반영한다. 잠재되어 있는 건강상의 문제가 있는 소아청소년은 성장곡선에서 벗어나는 현상이 가장 먼저 나타난다. 그렇기에 정

기적이고 정확한 성장 평가는 소아청소년 진료에 있어 중요한 부분이다. 소아내분비 클리닉에 키가 작다고 내원하는 아이들의 대다수는 정상 변이 저신장이지만, 그중 일부는 병적 저신장으로 조기에 진단하고 적절한 치료를 해주는 것이 필요하다[1]. 본 종설에서는 정상 성장에 대하여 알아보고, 키가 작은 것을 주소로 내원한 소아청소년의 임상적 접근에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 정상 성장과 사춘기

성장은 출생 전 태아기부터 시작한다. 유전적 요인은 물론 산모의 영양상태, 흡연이나 약물복용, 자궁내 감염 등의 환경적 요인에 영향을 받는다. 태아기 초기에는 주로 인슐린양성장인자-II형(insulin-like growth factor-II, IGF-II)에 의하여 성장이 이루어지고, 중반기 이후에는 IGF-I에 의하여 이루어진다. 자궁 내 성장지연 등으로 부당경량아로 출생한 10-15%는 향후 저신장으로 남아있게 된다[2,3]. 출생 후 성장은 만 2세까지의 제1성장급증기와 사춘기의 제2성장급증기를 거친다. 사춘기는 여아는 만 10세에 유방의 발달로 시작되며, 남아는 평균 만 12세에 고환 크기의 증가로 시작된다. 남아는 여아보다 사춘기가 2년 정도 늦게 시작되고 급성장 기간동안 더 많이 자라서 성인키는 여자보다 약 13 cm 가량 크게 된다. 사춘기 이후에는 성장이 완만해지고 골단이 융합되면서 멈추게 된다.

2. 성장에 영향을 주는 요인

정상적인 소아의 성장은 유전 및 환경적인 요인에 의하여 결정된다. 유전적 요인으로 인종, 민족, 가계, 성별과 같은 것들이 있고, 이들은 출생 시부터 이미 결정되어 있는 부분이다. 환경적 요인에는 영양, 사회경제적 요인, 만성질환, 계절, 심리적 요인 등이 있다. 성장호르몬, 갑상선호르몬, 성호르몬, 부신결절호르몬 등이 직접적으로 혹은 간접적으로 성장에 관여하는 성장인자의 합성과 분비에 영향을 미침으로써 성장을 조절한다. 성장호르몬은 191개의 아미노산으로 구성되며, 간 및 골격에서 IGF-I 합성 및 분비를 증가시킨다. IGF-I은 인슐린유사성장인자결합단백질-3 (IGF binding protein-3, IGFBP-3)와 결합하여 연골세포로 이동하여 성장효과를 가져온다[4]. 영양결핍이 되면 IGF-I 및 IGFBP-3 농도가 감소하여 성장장애가 발생할 수 있다. 성호르몬은 직접적으로 골격계를 자극하고, 간접적으로 성장호르몬의 합성을 증가시켜서 사춘기 급성장을 일으킨다. 에스트로젠은 저농도에서는 IGF-I 분비를 자극하지만, 고농도에서는 오히려 분비를 감소시킨다[5]. 성장호르몬과는 달리 골성속도 같이 증가시키므로 성장판을 닫히게 만든다. 갑상선호르몬은 골격계 및 중추신경계의 성장에 중요한 역할을 하므로, 부족하게 되면 성장호르몬 분비가 적어져 골격계의 성장지연이 일어난다. 부신결절호르몬은 과다하게 분비될 경우 성장호르몬의 합성을 억제하고, 골격계에서 콜라겐 합성도 억제하여 성장을 억제시킨다[6,7].

3. 성장의 평가

1) 신장과 체중의 측정

성장을 올바르게 평가하기 위해서는 키와 체중을 정확한 방법으로 측정하는 것이 필요하다. 2살 미만에서는 누운 길이를 측정하며, 한 사람은 안와외이면(Frankfurt line)이 지면과 수직이 되도록 머리를 고정하고, 다른 한 사람은 아이의 다리를 가능한 일직선으로 펴지도록 한 후 계측자를 움직여 발바닥에 닿는 눈금을 읽는다. 2살 이상에서는 협조가 가능하다면 가급적 서서 키를 측정한다. 머리 뒷부분, 어깨, 엉덩이, 발뒤꿈치가 계측기에 닿도록 하고 안와외이면이 수평이 되도록 아이의 시선을 고정시킨 후 키를 측정한다. 눈금은 0.1 cm 단위로 기록하고, 측정간 오차는 4 mm 이내가 되도록 한다. 체중은 아침에 일어난 후 신발은 벗고 가벼운 옷만 입은 상태에서 측정하는 것이 좋다. 체질량지수를 확인하여 과체중 이상인 경우 복부둘레, 혈압, 피하주름두께 등을 측정한다. 특징적인 얼굴모양이 있거나 골격계 질환이 의심되는 경우에는 추가적으로 앉은키, 상하절비, 양팔 길이 등을 측정한다.

2) 성장속도

출생 후 첫 1년간 25 cm 크며, 이후 만 4세까지 년간 8-10 cm씩, 만 4세이후부터 사춘기 전까지는 일년에 5-6 cm 정도 자란다(Table 1). 성장속도의 관찰이 반드시 필요하므로 가능하다면 일정한 오전 시간에 3-6개월 간격으로 키를 측정하는 것이 계절 변동과 측정 오차를 줄이는데 도움이 된다. 신장과 체중을 측정한 후 그 수치를 성장곡선에 기입하여 성장 패턴을 확인하는 것이 필요하다. 세계보건기구에서 발표한 성장곡선도 있으며, 우리나라에서는 10년 주기로 질병관리본부와 대한소아청소년과학회에서 발표하여, 현재는 2017년 소아청소년 성장도표가 사용되고 있다. 성장곡선 상 키 백분위수 곡선의 두 선 이상을 가로질러 하향하거나, 연령 및 성별 대비 저조한 성장속도가 확인될 때에는 질환이 있음을 암시한다. 두통, 구토, 시야장애, 다음, 다뇨 등의 동반된 증상에 대한 병력 청취가 필요하다.

3) 부모의 키

많은 연구에 따르면 성장은 유전적인 영향을 더 많이 받는

Table 1. Height and height velocity by age

	Birth	1 yr	4 yr	8 yr	12 yr
Length or height (cm)	50	75	100	125	150
Multiple	×1	×1.5	×2	×2.5	×3
Height velocity (cm/yr)	25	8-10	5-6	-*	-*

*There are individual differences based on puberty.

것으로 알려져 있다[8]. 부모의 키와 사춘기 시작시기, 초경 나이 등을 확인하는 것이 필요하다. 중간부모키는 부모 키의 합에 남자는 13 cm를 더하고, 여자는 13 cm를 뺀 후에 평균을 구한다. 이 값의 $\pm 8-10$ cm의 변이가 있게 되며[9], 개인 차이가 있으므로 이전의 성장기록 및 골연령 등을 토대로 성인키를 예측한다.

4) 사춘기 발달

사춘기 시작을 확인하기 위해 여아는 유방을, 남자는 고환을 진찰한다. 소아청소년의 성장 평가에는 사춘기 발달 단계의 어느 시점에 있느냐가 반드시 고려되어야 한다. 2차성징이 남아만 9세, 여아만 8세 이전에 시작된 경우는 성조숙증이라 하며, 반대로 남아는 만 14세, 여아는 만 13세가 되도록 2차성징이 없는 경우는 사춘기 지연으로 판단하고 원인 파악을 진행한다.

5) 골연령

성장과 사춘기, 치아 발달은 역연령보다는 골성숙 정도와 연관이 깊다. 일반적으로 왼쪽 손과 손목의 단순 방사선 사진을 찍어서, 정상 표준과 대조해서 판정한다. 골연령을 판독하는 방법으로 흔히 이용되는 방법은 Greulich-Pyle 방법으로, 도감과 비교하여 가장 근접한 연령으로 판정한다. 다른 방법으로 Tanner-Whitehouse 방법은 손과 손목의 20개의 뼈를 각각 성숙도 기준에 따라 점수화 하여 골연령을 결정한다. 두 방법 모두 숙련도에 따라 해석에 차이가 있을 수 있으며, 골연령을 측정하는 것은 성장 장애의 원인적 분류와 향후 성장 잠재력을 예측하여 최종 성인키를 예상하는데 중요한 검사라 할 수 있다. 최근에는 인공지능기법을 이용한 골연령 판독 프로그램 개발이 되고 있으나, 아직까지는 신뢰도가 낮으며, 골연령의 해석을 위해서는 임상소견도 고려되어야 하기에 단독으로 사용하기에는 제한이 있다[10]. 또한, 손과 손목의 방사선 사진으로 골격 형성 이상을 확인할 수 있다.

6) 혈액 검사

기본 검사로 영양상태, 만성 전신질환 여부, 갑상선 기능, IGF-I와 IGFBP-3 등을 평가하기 위해 혈액 검사를 한다. IGF-I과 IGFBP-3는 성장호르몬의 분비 능력을 간접적으로 측정하는 선별 검사이다[11]. 키가 작은 여아의 경우는 터너 증후군의 가능성이 있으므로 염색체 검사를 한다. 성장호르몬 결핍증이 의심되는 경우 성장호르몬 자극 검사를 시행한다. 성장호르몬은 박동성 분비를 하므로 한 번의 채혈로는 알 수 없어서 검사 약물을 투약하고 여러 차례 채혈이 필요하다[12]. 검사 약물에 따라서는 저혈당의 위험성이 있어 안전한 검사를 위해 입원하는 것이 필요하다. 두 가지 약물로 시행한 검사에서

성장호르몬 농도가 한 번이라도 10 ng/mL 이상이면 정상으로 판단하며, 여러 번 측정된 성장호르몬 농도가 모두 10 ng/mL를 넘지 않는다면 성장호르몬 결핍증으로 진단한다. 최근에는 유전자기법의 발전으로 저신장을 유발하는 유전자 부위(e.g., *ACAN*, *NPR2*, *CNP*)가 많이 밝혀지고 있다[13,14].

4. 저신장

의학적인 정의는 키가 같은 연령 및 성별의 소아 평균보다 3 백분위수 미만인 경우이다. 연구를 시행한 국가, 병원의 크기, 연구 대상자의 특징 등에 따라 그 빈도가 다르기는 하지만, 키가 작다고 내원하는 대부분의 소아는 정상적으로 키가 작은 경우가 많다(Table 2) [15]. 미국에서는 정상 변이 저신장(75%), 병적 저신장(14%), 내분비질환(5%)을 보고했고[16], 이란에서는 가족성 저신장(33.6%), 체질성 성장지연(19.7%), 특발성 저신장(11.5%), 자궁내 성장부진(9.8%), 일차성 갑상샘 저하증(2.5%)으로 보고했다[17].

정상 변이 저신장은 질병은 없으나 유전적인 성향(가족성 저신장) 및 체질적으로 키가 작은 경우(체질성 성장지연)이다. 질병에 의한 경우는 골격계 자체의 문제로 인한 1차성 성장장애와 외부의 환경적 원인으로 인해 키가 작은 2차성 성장장애가 있다[18].

1) 특발성 저신장

전신질환, 영양장애, 내분비질환, 염색체 이상을 포함한 원인을 찾을 수 없는 경우에 특발성 저신장이라 정의한다[19]. 넓은 의미의 특발성 저신장에는 가족성 저신장과 체질성 성장지연도 포함되며, 성장호르몬 신경분비장애, 성장호르몬 수용체 이상, 성장호르몬 수용체 후 반응의 장애, *SHOX* 유전자를 포함한 일부 유전자 이상 등이 보고되고 있다.

2) 1차성 성장장애

출생 전부터 존재하던 성장지연이 출생 후에도 지속되는 것으로, 골연령이 역연령에 비하여 지연이 없다. 골격 형성 이상, 염색체 이상과 자궁내 성장지연 등이 포함된다.

3) 2차성 성장장애

성장지연이 후천적으로 발생하며, 적절한 시기에 원인 질환이 교정되면 성장장애가 회복될 수 있다. 골연령이 역연령에 비하여 감소되어 있다. 영양결핍, 만성 전신질환, 내분비질환과 심리적 요인 등이 포함된다.

5. 성장호르몬 치료

성장호르몬 치료는 1958년 사체의 뇌하수체에서 추출하여

Table 2. Etiologies and frequency of short stature

Etiologies	Frequency
Normal variant	>60%
Familial short stature, constitutional delay of growth and puberty, idiopathic short stature	
Pathologic short stature	
Short stature related syndrome or chromosomal abnormalities	5%
Turner syndrome, Noonan syndrome, Prader-Willi syndrome, Russel-Silver syndrome	
Skeletal dysplasia	2%
Achondroplasia, hypochondroplasia	
Small for gestational age	2%
Chronic systemic diseases	2%
Malnutrition, kidney disease, endocrine disease, inflammatory bowel disease, cardiac and pulmonary disease	
Disorders of growth hormone-insulin-like growth factor-I axis	2%
Growth hormone deficiency, growth hormone insensitivity, insulin-like growth factor-I deficiency	
Psychosocial deprivation	<1%

Modified from Polidori N et al. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25:69-79 [15].

성장호르몬 결핍증 환자에게 처음으로 사용한 것이 시작이다 [20]. 초기에 사용된 성장호르몬은 Creutzfeldt-Jakob 질환이 발생하면서 1985년 사용이 중지되었으나, 같은 해에 유전자 재조합 방법으로 다량 생산이 가능해져서 여러 질환에 사용되고 있다. 현재는 성장호르몬 결핍증, 만성 신부전, 터너 증후군, 누난 증후군, 프래더윌리 증후군, 부당경량아, 특발성 저신장에서 사용되고 있다[21,22]. 성장호르몬은 성장 효과 외에 대사 작용이 있어 가역적인 인슐린 저항성을 유발하여 혈당을 높이고, 지방분해 작용이 있어 성장호르몬 결핍 시 비만이 나타날 수 있다. 또한, 제지방과 골밀도를 증가시킨다.

성장호르몬 치료는 주당 6-7회로 분할하여 자기 전 피하주사로 투여한다. 주사부위는 양팔, 다리 바깥쪽, 엉덩이, 복부 등이다. 치료효과는 질환의 종류 및 개인에 따라 다르지만, 치료를 어린 연령에 일찍 시작해서, 충분한 용량으로, 가급적 오랜 기간, 빠짐없이 유지하는 것이 효과가 좋다. 성장이 거의 끝날 때까지 지속되어야 하며, 평균 성장속도가 1년에 2 cm 미만일 때 중단한다. 부작용으로 수분 축적, 두개내압상승, 두통, 갑상선 수치 이상, 혈당이상, 척추측만증 악화 및 대퇴골두 골단 분리증 등이 있다. 종양의 위험도를 증가시키는 것에 대한 논란이 있었으나, 현재까지는 성장호르몬으로 인한 것이라는 증거가 없다[23,24]. 백혈병이나 종양 발생의 빈도가 높은 다운 증후군, 판코니 증후군 등의 질환에서는 성장호르몬을 사용하지 않는 것이 바람직하다[25].

치료 중에는 효과 판정을 위하여 정기적으로 키를 측정하며, 혈액검사 및 골연령 검사를 하는 것이 필요하다. 공복혈당, 당

화혈색소, 갑상선호르몬, 혈중 IGF-I와 IGFBP-3를 측정한다. 치료에 대한 효과가 좋지 않은 경우에는 순응도를 반드시 확인하고, 진단의 정확성, 영양상태 및 동반질환 유무에 대한 평가가 필요하다.

6. 최근 동향

병적 저신장의 원인을 파악하기 위한 성장호르몬 자극검사의 경우 호르몬 검사 기법의 발전과 더불어 진단을 위한 절단 값에 대한 다양한 의견이 제시되고 있다. 우리나라는 검사 약물로 자극된 성장호르몬 수치 10 ng/mL을 기준으로 성장호르몬 결핍증을 진단하고 있지만, 7 ng/mL 혹은 5 ng/mL로 낮춰야 한다는 의견도 제시되고 있다[26]. 또한, 성장호르몬 자극검사에 사용되는 검사 약물의 공급이 원활하지 않은 면도 있고, 일부 검사 약물은 저혈당이 유발되는 위험성도 있어, 2017년 미국 식품의약기구에서 성인 성장호르몬 결핍증을 대상으로 경구약 그렐린 작용제(macimorelin)의 사용이 허가되었다[27]. 유전분자기법의 발달로 새로운 생화학 표지자 발굴에 대한 노력이 있다. 치료제에 있어 순응도 향상을 위해 국내에서는 성장호르몬 결핍증에 대해 1주일 제형이 개발되어 있으며, 전 세계적으로 장기지속형 성장호르몬 제형의 개발이 이루어지고 있다[28]. 골격 형성 이상에서 C-type 나트륨이노펩티드와 같은 치료도 시도되고 있다[29].

결론

소아청소년의 성장평가에는 출생력, 가족력, 만성질환과 약물복용 여부를 확인하고, 성장속도를 확인하여 정상적으로 키가 작은 경우인지, 질병에 의한 경우인지를 확인하는 것이 필요하다. 이를 위해서는 정확한 신체측정이 필수이며, 어느 한 시점의 평가가 아닌 일정한 간격을 두고 이루어져야 한다. 측정한 키, 체중, 체질량지수 및 성장속도는 그 연령과 성별에 맞는 표준 곡선과 비교하여 판단하는 것이 필요하다. 성장장애로 의심되는 경우에는 조기 진단 및 적절한 조치를 위해 소아내분비 전문가에게 의뢰하는 것이 필요하다. 성장호르몬 치료는 부작용이 적은 편이며 비교적 안전하지만, 부작용을 간과해서는 안 되며, 장기간 사용하는 경우 정기적이고 세심한 추적관찰이 필요하다. 소아청소년과 그 부모가 느끼는 심리적 상황과 성장호르몬 치료가 필요한 경우인지를 살피고, 치료 전 반드시 효과와 부작용에 대해 충분히 고려하여 결정해야 한다.

References

- Cheetham T, Davies JH. Investigation and management of short stature. *Arch Dis Child* 2014;99:767-771.
- Kim JH, Lee JA, Kim DH, Lim JS. Korean reference for full-term birth length by sex: data from the 4th Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES-IV; 2007-2009). *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24:226-230.
- Kim S, Choi Y, Lee S, Ahn MB, Kim SH, Cho WK, et al. Growth patterns over 2 years after birth according to birth weight and length percentiles in children born preterm. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25:163-168.
- Wang J, Zhou J, Cheng CM, Kopchick JJ, Bondy CA. Evidence supporting dual, IGF-I-independent and IGF-I-dependent, roles for GH in promoting longitudinal bone growth. *J Endocrinol* 2004;180:247-255.
- Meinhardt UJ, Ho KK. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:413-422.
- Vogiatzi MG, Copeland KC. The short child. *Pediatr Rev* 1998;19:92-99.
- Karlberg J, Jalil F, Lam B, Low L, Yeung CY. Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. *Eur J Clin Nutr* 1994;48 Suppl 1:S25-S43.
- Grunauer M, Jorge A. Genetic short stature. *Growth Horm IGF Res* 2018;38:29-33.
- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970;45:755-762.
- Dallora AL, Anderberg P, Kvist O, Mendes E, Diaz Ruiz S, Sanmartin Berglund J. Bone age assessment with various machine learning techniques: a systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0220242.
- Choi YJ, Lee YJ, Lee NY, Lee SH, Kim SK, Ahn MB, et al. Discriminatory performance of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein-3 by correlating values to chronological age, bone age, and pubertal status for diagnosis of isolated growth hormone deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25:240-247.
- Rogol AD. Clinical and humanistic aspects of growth hormone deficiency and growth-related disorders. *Am J Manag Care* 2011;17 Suppl 18:eS4-eS10.
- Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr* 2021;33:458-463.
- Yue S, Whalen P, Jee YH. Genetic regulation of linear growth. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24:2-14.
- Polidori N, Castorani V, Mohn A, Chiarelli F. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25:69-79.
- Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125:29-35.
- Shiva S, Nikzad AR. Etiology of short stature in East Azerbaijan, Iran. *Iran J Pediatr* 2009;19:35-40.
- Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr* 2014;164(5 Suppl):S1-S14.
- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89-110.
- Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:901-903.
- Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003;143:415-421.
- Seok EM, Park HK, Rho JG, Kum CD, Lee HS, Hwang JS. Effectiveness of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25:182-186.
- Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5247-5253.
- Cianfarani S. Risk of cancer in patients treated with recombinant human growth hormone in childhood. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24:92-98.
- Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children: 2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:64-76.
- Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, Vogel M, Koerner A, Thiery J, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol* 2014;171:389-397.
- Garcia JM, Biller BM, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Stras-

- burger CJ, et al. Macimorelin as a diagnostic test for adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3083-3093.
28. Yuen K, Miller BS, Biller B. The current state of long-acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:267-273.
29. Legeai-Mallet L. C-type natriuretic peptide analog as therapy for achondroplasia. *Endocr Dev* 2016;30:98-105.