

**UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

Kolegium Nauk Medycznych

Zakład Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatrycznego



**Wpływ wieku rozpoczęcia terapii hormonem
wzrostu (rhGH), pacjentów z somatotropinową
niedoczynnością przysadki (SNP),
na uzyskany wzrost końcowy.**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
w dyscyplinie nauki medyczne.**

lek. Monika Korcz-Brandlhuber

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kędzia

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Katarzyna Anna Majewska

Poznań 2021

Podziękowania

Pragnę serdecznie podziękować moim Promotorom:

Panu Prof. dr. hab. n. med. Andrzejowi Kędzi za możliwość realizacji badań oraz niniejszej pracy, również za poświęcony czas oraz cierpliwość.

Pani Dr n. med. Katarzynie Annie Majewskiej za wsparcie, bezcenne rady i sugestie oraz zaangażowanie na każdym etapie pracy.

Dziękuję również nieocenionej Pani Mgr Natalii Szajstek za wszelką pomoc i dobre słowo.

Dziękuję serdecznie mojej rodzinie. Mojemu kochanemu Mężowi, za cierpliwość, wsparcie, wiarę we mnie oraz opiekę nad naszym synkiem w kluczowych momentach. Bez niego nie byłoby tej pracy.

1 Spis treści

1	Spis treści.....	3
2	Wykaz skrótów użytych w tekście.....	6
3	Wprowadzenie	10
3.1	Wzrastanie człowieka.....	10
3.2	Czynniki warunkujące wzrost ostateczny	14
3.2.1	Czynniki genetyczne	14
3.2.2	Czynniki środowiskowe	15
3.2.3	Czynniki hormonalne	16
3.3	Psychospołeczne aspekty niskiego wzrostu	17
3.4	Hormon wzrostu, wydzielanie oraz czynniki regulujące jego sekrecję	18
3.4.1	Czynniki regulujące sekrecję hormonu wzrostu	19
3.4.2	Receptor dla hormonu wzrostu	21
3.4.3	Białka wiążące hormon wzrostu	22
3.5	Działanie hormonu wzrostu	23
3.5.1	Wpływ hormonu wzrostu na wzrost liniowy i kości.....	23
3.5.2	Wpływ na przemiany białkowe.....	23
3.5.3	Wpływ na układ mięśniowy	24
3.5.4	Wpływ na gospodarkę lipidową.....	24
3.5.5	Wpływ na przemiany węglowodanowe	24
3.5.6	Wpływ na nerki oraz gospodarkę wodno-elektrolitową	24
3.5.7	Wpływ na układ nerwowy.....	25
3.5.8	Wpływ na gonady.....	25
3.6	Insulinopodobne czynniki wzrostu (somatomedyny)	25
3.6.1	Białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu	27
3.6.2	Receptory insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-R)	27
3.7	Niedobór wzrostu	28
3.8	Somatotropinowa niedoczynność przysadki	29
3.8.1	Postać wrodzona niedoboru hormonu wzrostu	31
3.8.2	Postać nabyta niedoboru hormonu wzrostu	31

3.8.3	Objawy somatotropinowej niedoczynności przysadki	32
3.8.4	Diagnostyka somatotropinowej niedoczynności przysadki	34
3.8.5	Leczenie niskorosłych dzieci z SNP	39
3.8.6	Czynniki wpływające na osiągnięty wzrost końcowy dzieci z SNP pomimo leczenia hormonem wzrostu	42
4	Cel pracy.....	44
5	Material i metody badań.....	45
5.1	Grupa badana	45
5.2	Kryteria kwalifikacji dzieci do badania	45
5.3	Ocena rozwoju somatycznego dzieci w grupie badanej	47
5.4	Parametry auksologiczne rodziców dzieci badanych.....	47
5.5	Monitorowanie terapii	47
5.6	Kwalifikacja dzieci do poszczególnych podgrup.....	48
5.7	Wskaźniki auksologiczne.....	49
5.8	Analiza statystyczna.....	51
6	Wyniki badań własnych i ich omówienie.....	52
6.1	Charakterystyka badanej grupy	52
6.1.1	Płeć w badanej grupie	55
6.1.2	Dojrzewanie płciowe w badanej grupie	56
6.2	Wpływ wieku rozpoczynania leczenia na uzyskiwane wyniki w trakcie leczenia.....	57
6.2.1	Porównanie statystyczne parametrów auksologicznych w grupach wiekowych.....	57
6.3	Wpływ płci na uzyskiwane wyniki w trakcie leczenia	74
6.3.1	Porównanie statystyczne parametrów auksologicznych w grupach po podziale ze względu na płeć	75
6.4	Wpływ stadium dojrzewania płciowego na uzyskiwane wyniki w trakcie leczenia	91
6.4.1	Porównanie statystyczne parametrów auksologicznych w grupach po podziale ze względu na stadium dojrzewania płciowego pacjentów.....	91

6.5	Porównanie szybkości wzrastania na różnych etapach leczenia.....	108
7	Dyskusja	110
7.1	Płeć w badanej grupie	112
7.2	Porównanie wzrastania pomiędzy płciami.....	114
7.3	Wiek metrykalny rozpoczynania terapii hormonem wzrostu u dzieci	115
7.4	Wpływ wieku rozpoczęcia leczenia na osiągnane wyniki	116
7.5	Wpływ stopnia zaawansowania dojrzewania płciowego przy rozpoczynaniu terapii na uzyskane wyniki	122
7.6	Podsumowanie	127
8	Wnioski.....	130
9	Streszczenie	131
9.1	Summary	135
10	Załączniki	139
10.1	Załącznik nr 1 – Opinia Komisji Bioetycznej.....	139
10.2	Załącznik nr 2 – Program terapeutyczny – Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki	140
11	Spis tabel.....	143
12	Spis wykresów	147
13	Piśmiennictwo.....	151

2 Wykaz skrótów użytych w tekście

1,25(OH)2D3	kalcytriol (1,25–dihydroksycholekalcyferol)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotropic hormone)
AH	wysokość ciała osoby dorosłej (ang. adult height)
ALS	podjednostka kwasowo labilna (ang. acid-labile subunit)
AO-GHD	somatotropinowa niedoczynność przysadki ujawniona w wieku dorosłym (ang. adult-onset growth hormone deficiency)
BMD	gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density)
c	centyl (ang. percentile)
CA-125	glikoproteina antygenowa marker nowotworowy kodowanym przez gen MUC16 na 19 chromosomie (ang. cancer antigen 125)
CO-GHD	somatotropinowa niedoczynność przysadki ujawniona w wieku dziecięcym (ang. childhood-onset growth hormone deficiency)
corrHSDS	skorygowany wskaźnik odchylenia standardowego aktualnego wzrostu od wzrostu docelowego (ang. corrected height standard deviation score)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FSH	hormon folikulotropowy (ang. follicle stimulating hormone)
ft4	wolna tyroksyna (ang. free thyroxine)
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate)
GH	hormon wzrostu, somatotropina (ang. growth hormone)
GHBP	białko wiążące hormon wzrostu (ang. growth hormone binding protein)
GHR	receptor hormonu wzrostu (ang. growth hormone receptor)
GHRH	hormon uwalniający hormon wzrostu, somatoliberyna (ang. growth hormone releasing hormone)

GHRH-R	receptor dla hormonu uwalniającego hormon wzrostu (ang. growth hormone releasing hormone receptor)
H	wysokość ciała (ang. height)
H3c	wysokość ciała dla 3. centyla
H50c	wysokość ciała dla 50. centyla
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HSD	odchylenie standardowe wysokości ciała (ang. height standard deviation)
HSDS	wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (ang. height standard deviation score)
HV	szybkość wzrastania (ang. height velocity)
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor)
IGFBP	białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor binding protein)
IGF-R	receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. insulin-like growth factor receptor)
IQ	iloraz inteligencji (ang. intelligence quotient)
IRS	substrat receptora insulinowego (ang. insulin receptor substrate)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. international unit)
IUGR	hipotrofia wewnątrzmaciczna (ang. intrauterine growth restriction)
JAK	kinaza tyrozynowa Janus (ang. Janus tyrosine kinase)
KIGS	baza danych pacjentów leczonych hormonem wzrostu firmy Pfizer (ang. Pfizer International Growth Database)
KOWD	konstytucjonalnie opóźniony przebieg wzrostu i dojrzewania (ang. constitutional delay of growth and puberty)
LCAT	acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein)

L-DOPA	lewodopa (łac. levodopum)
LH	hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone)
MAPK	kinaza białkowa aktywowana mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinase)
max	wartość maksymalna (ang. maximum value)
min	wartość minimalna (ang. minimum value)
mpSDS	wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego od norm dla populacji (ang. mid-parental height)
mRNA	matrycowy kwas rybonukleinowy (ang. messenger ribonucleic acid)
MRI	tomografia rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
N	liczebność (ang. number)
NAP	Narodowa Agencja Przysadek (ang. National Pituitary Agency)
NSD	zespół neuroendosekrecyjny (ang. neurosecretory dysfunction)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy (ang. central nervous system)
p	prawdopodobieństwo testowe (ang. probability value)
PRL	prolaktyna (ang. prolactin)
PSIS	zespół przerwania szypuły przysadki (ang. pituitary stalk interruption syndrome)
rhGH	rekombinowany ludzki hormon wzrostu (ang. recombinant human growth hormone)
RTG	rentgenogram
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SGA	dziecko z długością i/lub urodzeniową masą ciała zbyt małą w odniesieniu do wieku ciążowego (ang. small for gestational age)
SHOX	gen niskiego wzrostu zawierający sekwencję homeoboksove (ang. short-stature homeobox gene)
SNP	somatotropinowa niedoczynność przysadki (ang. growth hormone deficiency, GHD)
SS	hormon hamujący wydzielanie GH, somatostatyna (ang. somatostatin)

STAT	białko przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję (ang. signal transducers and activators of transcription)
TH	wzrost docelowy (ang. target height)
THSDS	wskaźnik odchylnia standardowego wzrostu docelowego (ang. target height standard deviation score)
TK	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
TRH	tyreoliberyna (ang. thyrotropin releasing hormon)
TSH	tyreotropina (ang. thyrotropin)
VDR	receptor dla witaminy D (ang. vitamin D receptor)
WNP	wielohormonalna niedoczynność przysadki (ang. multiple pituitary hormone deficiency)
ΔHSDS	przyrost wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (ang. increase height standard deviation score)

3 Wprowadzenie

3.1 Wzrastanie człowieka

Wzrastanie jest to złożony oraz dynamiczny proces biologiczno-chemiczny, zapoczątkowany pierwszymi podziałami zapłodnionej komórki jajowej. Kontynuowany wewnątrzmacicznie poprzez rozwój embrionalny i płodowy. Po urodzeniu prowadzi przez okres wzrastania dziecięcego i dojrzewania płciowego do rozwoju osobniczego człowieka. Na poziomie komórkowym wzrastanie odbywa się poprzez hiperplazję (zwiększenie liczby), hipertrofię (zwiększenie objętości), jak również, jeżeli występuje taka konieczność, apoptozę (programowaną śmierć) komórek. Proces wzrastania oraz sam wzrost ostateczny organizmu jest determinowany m.in. przez czynniki genetyczne, hormonalne oraz środowiskowe. W procesie wzrastania wyróżniamy fazę prenatalną (wewnątrzmaciczną) trwającą 40 +/- 2 tyg. oraz fazę postnatalną (pozamaciczną) od urodzenia do zakończenia wzrostu kości długich. Kości długie mogą wzrastać nawet do ok. 20 r.ż. w przypadku osób z opóźnieniem wieku kostnego (1). Fazę postnatalną można podzielić dalej na 3 podstawowe okresy: niemowlęcy, dziecięcy oraz okres dojrzewania płciowego (2).

Okres prenatalny, jest okresem najszybszego tempa rozwoju człowieka. Od okresu embrionalnego do pierwszej połowy ciąży proces wzrastania człowieka charakteryzuje przede wszystkim zjawisko hiperplazji. W drugiej połowie ciąży zaczyna przeważać hipertrofia komórek. Wyjątkiem jest rozwój tkanki tłuszczowej oraz mięśniowej, który odbywa się poprzez równocześnie występujące zjawiska hiperplazji oraz hipertrofii (3). Po zakończeniu organogenezy wzrastanie płodu znacznie przyspiesza i osiąga maksymalną szybkość w drugim trymestrze ciąży (ok. 2,5 cm/tydzień). Proces wzrastania człowieka w życiu płodowym jest zależny od wielu czynników np. genotypu płodu, stanu odżywienia matki, dostępności tlenu i składników odżywczych. Znaczenie mają również różnorodne czynniki wzrostowe: białka pochodzenia matczynego, płodowego oraz łożyskowego. Systematyzując wyżej opisane determinanty można je podzielić na grupy ze względu na pochodzenie tj. m.in. czynniki: genetyczne, matczne, łożyskowe, środowiskowe, hormonalne oraz płodowe.

Do czynników matczynych zaliczają się przykładowo: wzrost i masa ciała matki, choroby matki, używki, dieta i jej skład, poziom witaminy D, stres oksydacyjny, czy procesy zapalne. Czynniki łożyskowe to: wydolność, wielkość i perfuzja łożyska, wydolność łożyskowych mitochondriów i aktywnego transportu składników odżywczych przez łożysko (4). Czynniki środowiskowe to na przykład ekspozycja

na substancje toksyczne, czy zanieczyszczenie środowiska. Toksyne, substancje wazokonstrykcyjne i podnoszące ciśnienie krwi wpływają negatywnie na wzrost płodu. Przykładowo palenie tytoniu przez kobietę w ciąży może obniżać masę urodzeniową dziecka nawet o 150–200 gram. Spowodowane jest to wazokonstrykcyjnym działaniem nikotyny oraz hipoksją tkanek płodu wywołaną przenikającym przez łożysko z krwiobiegu matki tlenkiem węgla (5). O czynnikach genetycznych wspomniane zostanie szczegółowo w rozdziale poświęconym tymże. Jednak interesujące wnioski wykazały badania dotyczące wielkości płodów i dzieci po urodzeniu z ciąży z komórek jajowych dawczyń. Okazało się, że długość ciała i masa tych dzieci korelowała bardziej z fenotypem matki noszącej ciążę, niż z dawczynią komórki jajowej. Badanie to podkreśliło rolę czynników macicznych oraz łożyskowych i ich wyższość nad czynnikami genetycznymi we wrastaniu wewnątrzmacicznym (6).

Nie bez znaczenia są czynniki hormonalne, wzrostowe oraz płodowe. Największy wpływ wewnątrzmacicznie mają: insulina, insulinopodobne czynniki wzrostu (insulin-like growth factor, IGF) oraz białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP). Jak się okazuje, procesy wzrostowe w okresie prenatalnym podlegają innym, niż w późniejszych okresach rozwoju, mechanizmom regulacyjnym (7). U ludzi występują dwa rodzaje hormonu wzrostu kodowane przez dwa geny, tj. hormon wzrostu pochodzenia przysadkowego oraz łożyskowy hormon wzrostu. Sekwencje aminokwasowe obu białek są w 93% identyczne. Hormon wzrostu pochodzenia przysadkowego nie odgrywa żadnej roli lub tylko niewielką w regulacji procesu wzrastania płodu (7). W rozwoju wewnątrzmacicznym człowieka do 20. tygodnia ciąży, w krążeniu matki, dominuje hormon wzrostu pochodzenia przysadkowego. Od około 20. tygodnia dominację przejmuje łożyskowy hormon wzrostu. Udowodniono, że stężenie łożyskowego hormonu wzrostu koreluje pozytywnie ze wzrostem płodu oraz masą urodzeniową. Jest on również głównym regulatorem stężenia IGF-1 w organizmie ciężarnej (8). Jednak to oś IGF ma największy wpływ na proces wzrastania płodu. IGF-1 oraz IGF-2 kontrolują ten proces bezpośrednio i są wewnątrzmacicznie wydzielane niezależnie od GH (hormon wzrostu, somatotropina, growth hormone) (9). Również matczyne IGF-1 oraz IGF-2 rzutują istotnie na wzrastanie i dobrostan płodu. Jak wiadomo IGF-1, IGF-2 oraz insulina pochodzenia matczynego nie przekraczają bariery łożyskowej. Sugeruje się, że matczyne IGF-1 oraz IGF-2 działając w sposób uzupełniający się oraz nakładający mają wpływ na płód pośrednio poprzez organizm matki oraz funkcje łożyska. Regulują metabolizm i odżywienie tkanek organizmu matki oraz wpływają na budowę, funkcje

transportowe i wydzielnicze łożyska. Wydaje się, że matczyne IGF-1 oddziałuje głównie na tkanki matki, zwiększając dostępność substratu. Natomiast IGF-2 wpływa na łożysko oraz dostarczanie substratu do płodu (10). Płód posiada również zdolność syntezy własnych czynników wzrostu. Wykazano ekspresję IGF-1 oraz IGF-2 mRNA we wszystkich tkankach płodu ludzkiego. IGF-2 jest głównym regulatorem wzrostu w fazie embrionalnej. Istotność IGF-1 wzrasta natomiast wraz z wiekiem ciąży. Po porodzie IGF-1 przejmuje dominację, a jego produkcja zaczyna podlegać GH. Wykazano silniejszą korelację wzrastania płodu ze stężeniem IGF-1 w krwi pępowinowej, niż ze stężeniem IGF-2. Stężenia IGF-1 oraz IGF-2 płodu są zależne od dostępności składników odżywczych. Ich niedobór prowadzi szczególnie do zmniejszenia stężenia IGF-1, natomiast w mniejszym stopniu do obniżenia stężenia IGF-2. Działanie IGF-1 na wzrost płodu jest również regulowane przez białka wiążące IGF. Zwiększone stężenie IGFBP-1 hamuje wzrastanie płodu, podczas gdy zmniejszony poziom IGFBP-1 prowadzi do makrosomii płodu oraz niewrażliwości na insulinę (11).

Ważnym mediatorem procesu wzrastania jest insulina płodowa. Mechanizm jej wpływu na wzrost płodu nie został jeszcze dokładnie poznany. Przypuszcza się, że działa ona na kilku płaszczyznach, – jako hormon anaboliczny stymuluje wzrost płodu (ułatwia pobieranie składników odżywczych, przyspiesza syntezę glikogenu, białek oraz tłuszczu). Może wpływać również bezpośrednio na proliferację niektórych komórek. Oddziałuje także z innymi czynnikami regulującymi wzrastanie. Zwiększa np. stężenie IGF-1 oraz IGF-2 (prawdopodobnie poprzez zwiększenie wychwytu glukozy i jej komórkowej dostępności) (12). Ponadto receptory dla insuliny oraz dla IGF-1 wykazują dużą homologię. Umożliwia to wiązanie obu ligandów do obu receptorów, co ma również wpływ na wzrastanie (13). Dodatkowo ważnym mechanizmem biorącym udział w regulacji wzrostu i masy płodu jest fizjologiczna oporność organizmu matki na insulinę. Zjawisko to nie zostało jeszcze do końca poznane. Jeżeli oporność postępuje, prowadzi do zaburzeń wzrastania płodu (14). Na hiperglikemię matki płód odpowiada zwiększoną produkcją insuliny. To doprowadza do makrosomii płodu (15).

Na rozwój wewnątrzmaciczny, ogólną regulację hormonalną, metabolizm oraz dojrzewanie płodu wpływają również hormony tarczycy. Tyroksyna oraz trójiodotyronina oznaczalne są w krążeniu płodowym już od początku ciąży. Matczyne hormony tarczycy przechodzą przez barierę łożyskową i mają istotne znaczenie w pierwszym i drugim trymestrze ciąży (do momentu rozpoczęcia produkcji własnych hormonów tarczycy przez płód) (16). Hormony tarczycy płodu nie wpływają

bezpośrednio na przyrost długości ciała. Są za to odpowiedzialne za dojrzewanie układu kostnego. Należy wspomnieć, że dzieci z atyreozą, urodzone w terminie, osiągają długość ciała odpowiadającą normom populacyjnym, jednak ich układ kostny wykazuje dojrzałość na poziomie 28. tygodnia ciąży (17). Pozostałe czynniki wpływające na wzrost płodu to m.in.: laktogen łożyskowy, androgeny, estrogeny, kortykosteroidy, gonadotropiny, czy czynniki wzrostu fibroblastów (18). Uważa się np., że testosteron wydzielany przez płody męskie od około 10. tyg. ciąży odpowiada za zmniejszoną ilość tkanki tłuszczowej, wyższą o ok. 150 mg masę urodzeniową oraz większą o ok. 0,9 cm długość ciała w stosunku do płodów płci żeńskiej (19).

Wzrastanie postnatalne można podzielić na trzy podstawowe okresy: okres niemowlęcy, dziecięcy oraz pokwitaniowy. Szybkość wzrastania w pierwszych miesiącach po urodzeniu wynosi ponad 20 cm/rok, następnie stopniowo zmniejsza się. Po dwunastu miesiącach życia wynosi ok. 10–12 cm/rok. Mniej więcej od trzeciego roku życia do okresu pokwitania utrzymuje się na poziomie 5–7 cm/rok (20).

W okresie niemowlęcym najistotniejszym czynnikiem mającym wpływ na wzrost jest stan odżywienia. Oprócz insuliny, insulinopodobnych czynników wzrostu oraz hormonów tarczycy zaczyna działać własny hormon wzrostu. Istotny wpływ mają również kortyzol oraz hormony płciowe. Do ok. 6. miesiąca życia niemowlęta płci męskiej rosną szybciej niż ich rówieśniczki. W okresie dziecięcym GH staje się razem z hormonami tarczycy kluczowym regulatorem wzrostu (21).

Wzrost stężenia hormonów płciowych we krwi rozpoczyna fazę dojrzewania płciowego. Szczególne znaczenie w inicjacji i zakończeniu skoku wzrostowego mają u obu płci estrogeny. Skok pokwitaniowy rozpoczyna się u dziewczynek ok. 2 lata wcześniej niż u chłopców. Pamiętać jednak należy o dużym zróżnicowaniu osobniczym i populacyjnym występowania skoku pokwitaniowego. Czas potrzebny do osiągnięcia wymaganego stężenia estrogenów (na drodze aromatyzacji testosteronu) wydaje się mieć wpływ na opóźnienie wieku rozpoczęcia skoku pokwitaniowego u chłopców (22). Estrogeny wpływają na sekrecję GH poprzez receptory estrogenowe α oraz β obecne w przednim płacie przysadki i podwzgórz – zwiększając podstawową szybkość sekrecji GH. Testosteron natomiast zwiększa ilość wyrzutową GH oraz koncentrację IGF-1 (23). Podczas skoku pokwitaniowego stężenie GH wzrasta od 1,5- do 3-krotnie, a stężenie IGF-1 z kolei 3-krotnie w porównaniu do stężeń przedpokwitaniowych. Wzrasta również stężenie insuliny, które jest silnie pozytywnie skorelowane ze stężeniem IGF-1 (24). Integralną częścią regulacji hormonalnej skoku pokwitaniowego są hormony tarczycy, które stymulują różnicowanie i proliferację

chondrocytów. Nasilają działanie IGF-1 na chrząstkę wzrostową oraz stymulują syntezę GH w przednim płacie przysadki (25). Różny wiek rozpoczęcia skoku pokwitaniowego, dłuższy okres jego trwania oraz wyższa szczytowa szybkość wzrastania u chłopców tłumaczą różnicę wzrostu między dorosłymi mężczyznami, a kobietami w populacji (26). Skok pokwitaniowy odpowiada za 20% uzyskanego wzrostu ostatecznego. Masa kostna ulega w tym okresie podwojeniu. Wzrastanie kończy się wraz z zamknięciem pod wpływem estrogenów, pochodzenia jajnikowego lub z aromatyzacji testosteronu, nasad kości długich (27).

3.2 Czynniki warunkujące wzrost ostateczny

3.2.1 Czynniki genetyczne

Należy podkreślić, że głównym wyznacznikiem wzrostu docelowego jest czynnik rodzicielsko – genetyczny. Osiągany wzrost ostateczny jest w ok. 70–90% uwarunkowany genetycznie przez geny znajdujące się na chromosomach autosomalnych i chromosomach płciowych. Udział procentowy czynników genetycznych może ulec zmniejszeniu. Zależny jest od warunków psychospołecznych, ekonomicznych oraz żywieniowych (28). Kontrola przekazu sygnału wzrostowego rozpoczyna się już na poziomie podwzgórza. Za pobudzanie wydzielania GH lub jego hamowanie odpowiadają: hormon uwalniający hormon wzrostu (somatoliberyna, GHRH) oraz hormon hamujący wydzielanie GH (somatostatyna, SS). Na tym poziomie przekazywania sygnału istotne w temacie niskorosłości są:

- geny kodujące hormon uwalniający hormon wzrostu,
 - geny kodujące receptor dla hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH-R).
- Pod wpływem mutacji genetycznych może dojść do braku pobudzania wydzielania hormonu wzrostu. Efektem takich zaburzeń jest zespół neuroendokrecyjny (NSD) (29).

Do genów odpowiedzialnych za kodowanie czynników warunkujących prawidłowy wzrost fizjologiczny na poziomie przysadki należą:

- geny kodujące syntezę i wydzielanie hormonu wzrostu,
 - geny czynników transkrypcyjnych uczestniczących w różnicowaniu komórek przysadki lub rozwoju gruczołu (*LHX3*, *LHX4*, *SOX3*, *GLI2*, *PROP-1*, *PIT-1*, *HESX-1*).
- Rzadko dochodzi do delecji całego genu hormonu wzrostu. Skutkować to może wytwarzaniem przeciwciał przeciw GH w trakcie terapii hormonem wzrostu (30).

Do rzadkich przyczyn nieprawidłowości w przekazie sygnału wzrostowego należą również mutacje genów receptora dla hormonu wzrostu (growth hormone

receptor, GHR). Zostały one po raz pierwszy opisane w latach 60-tych przez Larona. Zespół objawów towarzyszących mutacji został nazwany od nazwiska badacza zespołem Larona (31).

Istotne znaczenie mają również geny kodujące czynniki biorące udział w działaniu osi GH-IGF-1. Geny kodujące IGF-1, IGF-2, geny receptora dla insulinopodobnych czynników wzrostu oraz przekaźników wewnątrzkomórkowych, jak STAT 5b (ang. signal transducers and activators of transcription), ALS (podjednostka kwasowo labilna, acid-labile subunit), czy IGFBP-3. Dauber i wsp. opisali również mutację w genie *PAPP-A2*, białka regulatorowego o aktywności proteolitycznej specyficznej dla IGFBP-3 i IGFBP-5. Mutacja ta w konsekwencji prowadzi do niskorosłości (32).

W regulacji procesów wzrostowych, należy również pamiętać o genach kodujących syntezę i wydzielanie innych hormonów: hormonów płciowych, tarczycowych, czy insuliny. Ważna jest także rola tzw. genów „łożyskowych” (w ok. 1–2% ciąży występuje cytogenetyczna odmienność łożyska) (33). Ponadto trzeba pamiętać o genach, których produkty mają wpływ bezpośrednio na płytkę wzrostową. Jak również o genie *SHOX* (*Short Stature Homeobox-Containing Gene*) zlokalizowanym w pseudoautosomalnym regionie chromosomów płciowych X i Y (34).

3.2.2 Czynniki środowiskowe

Czynniki środowiskowe pełnią rolę modulatora osiąganego wzrostu w stosunku do wzrostu „zaprogramowanego genetycznie”. Na poszczególnych etapach rozwoju inne czynniki mogą mieć istotny wpływ na wzrastanie. W okresie płodowym są to czynniki zależne przede wszystkim od matki, łożyska oraz samego płodu. Choroby matki, niewydolność łożyska, zanieczyszczenie środowiska, substancje toksyczne, leki zażywane przez matkę, używki, w tym palenie tytoniu mogą determinować zaburzenia wzrastania płodu. Ważnym często pomijanym czynnikiem jest prawidłowe odżywienie, które ma szczególne znaczenie w ok. 1 roku życia. Niedożywienie, niedobory witamin oraz białka są nadal jedną z najczęstszych przyczyn niskorosłości w krajach rozwijających się. Brak odpowiedniej ilości białka prowadzi do obniżenia stężenia IGF-1 (35). Dodatkowo czynniki emocjonalne oraz socjalne takie jak: choroba sieroca, narażenie na długotrwały stres mają wpływ na tor wzrastania i mogą negatywnie oddziaływać na osiągnięcie wzrostu docelowego (36).

3.2.3 Czynniki hormonalne

Gospodarka hormonalna wpływa znacząco na wzrost organizmu. Oprócz podstawowego czynnika hormonalnego, jakim jest hormon wzrostu i związany z nim insulinopodobny czynnik wzrostu 1, znaczenie mają już wspomniane hormony tarczycy, insulina, hormony płciowe, leptyna, glikokortykosteroidy, a także witamina D. Hormony tarczycy odpowiadają za proliferację oraz różnicowanie chondrocytów, pobudzają również razem z innymi czynnikami hormonalnymi osteoblasty. Niedobór hormonów tarczycy u płodów i noworodków może prowadzić do nieprawidłowego rozwoju umysłowego i intelektualnego, a u dzieci starszych do niedorozwoju kości i niskorosłości. Nadmiar przyspiesza natomiast dojrzewanie kośćca. Hormony tarczycy mają wpływ na oś GH-IGF-1, zwiększają ilość białek wiążących IGF oraz mogą regulować stężenie IGF-1 niezależnie od GH (37).

Szczególne wpływy na wzrost podczas dojrzewania mają hormony płciowe. Jako czynnik izolowany lub razem z hormonem wzrostu przyspieszają szybkość wzrastania. Natomiast jak wykazały badania nie zmieniają genetycznie zaprogramowanego wzrostu ostatecznego. Potwierdzeniem tego jest tor wzrastania pacjentów z agonadyzmem, u których nie występuje skok pokwitaniowy. Jednak z powodu otwartych nasad kości długich czas ich wzrastania się wydłuża (17). Estrogeny, oraz testosteron po konwersji do estrogenu katalizowanym przez aromatazę, kończą wzrost nasad kości długich. Pacjenci z mutacją genów kodujących aromatazę lub receptor estrogenowy charakteryzują się: wysokim i ciągle postępującym wzrostem, opóźnionym wiekiem kostnym, osteoporozą i niezamkniętymi nasadami kości długich (38). Jeżeli chodzi o witaminę D, to oddziałuje ona na poziomie genowym oraz poza genowym na wiele procesów zachodzących w organizmie. Bierze udział w metabolizmie kości poprzez regulację homeostazy wapniowo-fosforanowej oraz reguluje wpływ parathormonu na kości. Poza układem kostnym witamina D wspiera układ immunologiczny, endokrynologiczny i krwionośny. Wykazuje działanie przeciwnowotworowe oraz neuroprotektoryjne. Prawdopodobnie kalcytriol wpływa również na sekrecję insuliny (39). Receptory dla witaminy D (VDR, vitamin D receptor) są zlokalizowane w kościach, centralnym i obwodowym układzie nerwowym, kanalikach nerkowych, nabłonku jelita, gruczole krokowym, sutkach oraz innych tkankach związanych z przemianami wapniowo-fosforanowymi. Udowodniono, że zachorowalność na nowotwory jelita grubego, gruczołu krokowego, czy sutka w krajach o niższym nasłonecznieniu (powyżej 35 stopnia szerokości geograficznej) jest aż o 50% wyższa (40).

3.3 Psychospołeczne aspekty niskiego wzrostu

Zaburzenia wzrostu i ich leczenie mają nie tylko znaczenie medyczne, ale także społeczne. Niski wzrost może ograniczać funkcjonowanie w społeczeństwie. Rozwiązania techniczne, czy cywilizacyjne są dostosowane do średniego wzrostu w populacji. Osoby niskie mogą mieć trudności z wykonywaniem niektórych codziennych czynności. Zostają wykluczone z części rynku pracy, co może pogłębiać izolację społeczną i niską samoocenę. I dalej w konsekwencji prowadzić do występowania innych zaburzeń np. depresji. Niski wzrost wiąże się ze stereotypami, niższą pozycją społeczną w życiu dorosłym, trudnościami w budowaniu relacji (41). Ankietyjne badania wykonane w Stanach Zjednoczonych potwierdziły stereotypowe myślenie wśród środowiska lekarskiego dotyczące dzieci niskich. Aż 56% ankietowanych lekarzy uważało, że dzieci ze wzrostem poniżej 3. centyla wykazują zaburzenia emocjonalne (42).

W innym badaniu na grupie osób o zbliżonej budowie fizycznej, jednakowym wzroście oraz różnym statusie zawodowym, ankietowani wyższy wzrost przypisali osobom zajmującym ważniejsze stanowiska (43). Udowodniono także, że w krajach rozwiniętych więcej cech pozytywnych (inteligencja, wyższy status socjoekonomiczny, cechy przywódcze, bogactwo) przypisuje się osobom wysokim (44). Naukowcy w Stanach Zjednoczonych sugerują, że zarówno rodzice, jak i nauczyciele nauczania szkolnego postrzegają dzieci wyższe, a w szczególności chłopców, jako bardziej kompetentnych w stosunku do swoich rówieśników (45). Dodatkowym problemem jest zjawisko juvenilizacji, tzn. traktowania dzieci niższych, jako młodszych. Dotyczy to w równej mierze chłopców, jak i dziewczynek (46). Zjawisko objawia się zaniżaniem oczekiwań oraz wymagań w stosunku do dzieci niskorosłych, zarówno przez nauczycieli, jak i rodziców. W ekstremalnych przypadkach dochodzi nawet do proponowania przeniesienia dziecka lub przesuwania dzieci do klas niższych niż odpowiednie dla ich wieku. Takie działanie pogarsza rozwój psychiczny i funkcjonowanie społeczne dziecka (47). W przeglądzie literatury nie ma jednak jednoznacznej opinii dotyczącej powiązania niskorosłości z obniżeniem inteligencji i funkcji poznawczych. Średni iloraz inteligencji dzieci z niskorosłością niezależnie od jej przyczyny jest na poziomie średniej populacyjnej. U dzieci z niskorosłością stwierdzono jednak, iż częściej występuje ciężki niedobór inteligencji na poziomie $IQ < 90$ w porównaniu do populacji dzieci bez zaburzeń wzrastania (48).

W niektórych społeczeństwach przypisuje się wyższym mężczyznom większą płodność. Badania w Wielkiej Brytanii nie potwierdziły większej ilości potomstwa

u wysokich mężczyzn, natomiast potwierdziły, że wyżsi mężczyźni znajdują łatwiej i częściej stałe partnerki lub partnerki do długotrwałych związków. Uznano zatem, że wyżsi mężczyźni są bardziej atrakcyjni dla kobiet. W przypadku braku dostępu do antykoncepcji mieliby oni większą liczbę potomstwa niż mężczyźni niżsi. Prawdopodobnie tę potwierdzili Stulp, Buunk i Pollet, stwierdzając, że wyżsi mężczyźni mają większą zdolność do zainteresowania sobą potencjalnej partnerki, a tym samym uzyskania potomstwa. Zjawisko to określili mianem seksualnej selekcji (49). Natomiast ekstremalnie wysocy mężczyźni w wyniku problemów zdrowotnych są bardziej narażeni na niepłodność, co według naukowców może świadczyć o stabilizacji naturalnej selekcji (50). W 1956 roku Alfred Adler wysunął teorię istnienia kompensacji niedoborów wzrostu zachowaniem u niższych mężczyzn. Nazwał opisaną zjawisko kompleksem Napoleona na cześć Napoleona Bonaparte, który miał powiedzieć do wyższego od siebie oficera wojska „*może jesteś wyższy, ale ja jestem wspanialszy*”. Badacze sugerują, że niżsi mężczyźni są bardziej skłonni do agresji niebezpośredniej w stosunku do wyższych mężczyzn. Mają tendencję do większego gromadzenia zasobów oraz wykazują większą umiejętność przystosowania i zmienności zachowań. Ma to prowadzić do kompensacji „niedostatków fizycznych” w stosunku do wyższych mężczyzn (51).

3.4 Hormon wzrostu, wydzielanie oraz czynniki regulujące jego sekrecję

Hormon wzrostu, inaczej somatotropina jest naturalnie występującym w naszym organizmie hormonem anabolicznym. Jego rola zależy od okresu rozwojowego. Jest odpowiedzialny za modulowanie wzrostu liniowego organizmu od urodzenia do uzyskania dojrzałości oraz regulację procesów metabolicznych. GH to hormon polipeptydowy występujący w kilku formach molekularnych, istotne klinicznie warianty to 22 kDa i 20 kDa (52). Z czego główną i najczęściej występującą w przysadce formą jest pojedynczy 191-aminokwasowy łańcuch polipeptydowy o masie cząsteczkowej 22 kDa. Gen dla GH znajduje się na długim ramieniu chromosomu 17 (17q 22,24) (53). W osoczu krwi GH krąży w połączeniu z białkami wiążącymi hormon wzrostu (growth hormone binding protein, GHBP). Wydzielany jest pulsacyjnie ok. 8–10 razy na dobę tj., co ok 2/2,5–3h z dużą zmiennością amplitudy pulsu przez komórki kwasochłonne somatotropowe przedniego płata przysadki z przewagą wydzielania nocnego (54). Stężenie somatotropiny w surowicy krwi między pulsami może być tak niskie, że prawie nieoznaczalne. W czasie snu wydzielane jest 70–80%

GH, poprzez zmniejszenie wydzielania somatostatyny w porze nocnej. Na kilka minut po rozpoczęciu fazy snu wolnofalowego (głębokiego) przypada maksimum wydzielania hormonu wzrostu (55). Schemat wydzielania różni się ze względu na wiek oraz płeć. U kobiet amplitudy pulsów oraz stężenie GH między pulsami jest wyższe niż u mężczyzn. Pulsy są bardziej nieregularne u kobiet (56).

Komórki somatotropowe stanowią 30–50% komórek przedniego płata przysadki i zlokalizowane są głównie lateralnie. Ich morfologia oraz liczba pozostaje przez całe życie stała, natomiast sekrecja hormonu ulega zmianie (57). Zdrowy dorosły człowiek wydziela około 400 mg GH na dobę, natomiast u młodzieży w okresie dorastania ilość ta jest prawie dwukrotnie wyższa z najwyższym wydzielaniem w czasie dojrzewania. Okres półtrwania GH w osoczu wynosi 20–50 min (58). Poziom GH w surowicy spada wraz z wiekiem, osiągając najniższy punkt w 6. dekadzie życia. Spadek stężenia GH z wiekiem jest wtórny do spadku hormonu uwalniającego hormon wzrostu i zwiększenia wydzielania somatostatyny. Wpływ ma również spadek wydzielania hormonów płciowych, spadek aktywności fizycznej oraz zmiana trybu snu na nieregularny. W konsekwencji spada stężenie IGF-1. Obniżone stężenia IGF-1 oraz GH prowadzą do utraty masy mięśniowej, spadku wydolności fizycznej i siły, zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia gęstości mineralnej kości (bone mineral density, BMD) (59).

3.4.1 Czynniki regulujące sekrecję hormonu wzrostu

Wydzielanie GH regulują głównie hormony podwzgórza. Somatoliberyna, pobudzająca syntezę i wydzielanie somatotropiny oraz somatostatyna – inhibitor wydzielania GH. Regulacja ta odbywa się na drodze sprzężenia zwrotnego, zależnego od GH i IGF-1 w surowicy krwi. Amplituda pulsów GH jest również regulowana poprzez ultrakrótką pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego, w reakcji na wysokie stężenie samego GH w surowicy krwi. Na sekrecję GH istotny wpływ mają również peptydy uwalniające hormon wzrostu, w tym najbardziej znana ghrelina (60). Ghrelina to 28-aminokwasowy peptyd. Wytwarzana jest w 60–70% przez komórki okładzinowe trzonu i dna żołądka oraz w małych ilościach przez komórki jądra łukowatego podwzgórza, przysadkę, płuca, nerki, jelita, korę nadnerczy, gonady, trzustkę, łożysko, kardiomiocyty. Stężenie ghreliny jest regulowane stanem odżywienia organizmu. Ghrelina reguluje proces przyjmowania posiłków, zwiększa apetyt oraz ma wpływ na ośrodek nagrody w mózgu. Najwyższe jej stężenie występuje bezpośrednio przed posiłkiem oraz u osób niedożywionych w wyniku anoreksji, bulimii, chorób nowotworowych, diety, czy u chorych z zespołem Pradera-Williego. Stężenie spada

w odpowiedzi na spożycie węglowodanów oraz w mniejszym stopniu białek i tłuszczu. Ghrelina działa synergistycznie z GHRH i zwiększa wydzielanie GH (61). Dodatkowo na wydzielanie GH wpływają również inne czynniki. Jednym z nich jest peptyd podwzgórzowy tyreoliberyna (TRH, thyrotropin releasing hormon). Wykazano, że hamuje ona wydzielanie GH w warunkach fizjologicznych oraz podczas snu. Natomiast w stanach patologicznych, jak akromegalia, anorexia nervosa, depresja, zaburzeniu funkcji wątroby, czy nerek – TRH może zwiększać wydzielanie GH (62).

Sam stres emocjonalny oraz fizyczny, wywołany różnymi czynnikami zwiększa amplitudę pulsów GH od 3- do 10-krotnie (63). Odżywianie wpływa na sekrecję GH poprzez zwiększenie amplitudy pulsów, nie ma wpływu na częstotliwość pulsów (64).

Steroidy płciowe oddziałują również na sekrecję hormonu wzrostu. Mogą wywoływać wpływ centralnie poprzez regulację wydzielania GH, modulację obwodową odpowiedzi na GH oraz osi GH/IGF-1, jak również poprzez wpływ na nasady kości długich. Wykazano, że hormony płciowe mogą oddziaływać na syntezę GH zarówno poprzez wpływ na przysadkę jak i na podwzgórze. Testosteron pobudza bezpośrednio wydzielanie GH, estrogeny natomiast działają pośrednio poprzez sprzężenie zwrotne z IGF-1. Estrogeny i testosteron modulują odmiennie efekty metaboliczne działania GH. Testosteron wzmacnia działanie GH: zwiększa retencję sodu, metabolizm substratów oraz reakcje anaboliczne (w szczególności białek). Estrogeny natomiast osłabiają działanie hormonu wzrostu w sferze metabolicznej (65). Najważniejszy wpływ steroidów płciowych na proces wzrastania odbywa się poprzez zainicjowanie, podtrzymywanie oraz zakończenie skoku pokwitaniowego. Wzrost stężenia hormonów płciowych rozpoczyna skok pokwitaniowy. Hormony płciowe „uwrażliwiają” organizm (receptory) na działanie GH w okresie dojrzewania. Już przy małych stężeniach powoduje to znaczne zwiększenie szybkości wzrastania – czyli skok pokwitaniowy. W miarę zwiększania stężeń hormonów płciowych, dochodzi do zamykania nasad kości długich i kończenia wzrastania. Obecnie uznaje się, że główną rolę w skoku pokwitaniowym odgrywają u obu płci estrogeny. U chłopców z mutacją receptora estrogenowego lub aromatazy nie obserwuje się występowania skoku pokwitaniowego. Chrząstki wzrostowe nasad kości długich pozostają otwarte, a pacjenci osiągają wzrost wyższy niż prognozowany (22). W badaniach z udziałem dzieci wykazano 3-krotny wzrost poziomu GH wraz ze wzrostem stężenia hormonów płciowych w trakcie dojrzewania płciowego. Następstwem tego jest wzrost stężenia IGF-1 (23). Wydzielanie GH jest zwiększone u dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym i zmniejszone w hipogonadyzmie. Po okresie dojrzewania wpływ steroidów płciowych na wydzielanie

GH różni się pomiędzy płciami. U mężczyzn hormony płciowe stymulują uwalnianie GH. Natomiast u kobiet wpływ estrogenów nie jest tak jasny i zmienia się w zależności od cyklu owulacyjnego (65). Wydaje się, że stymulujące działanie testosteronu na syntezę GH u mężczyzn odbywa się poprzez aromatyzację do estrogenu. W badaniu obejmującym chłopców w okresie dojrzewania płciowego leczonych Tamoxifenem (blokuje receptor estrogenowy) wykazano zmniejszenie stężenia GH i IGF-1. U chłopców z opóźnionym dojrzewaniem płciowym dihydrotestosteron (nie podlega aromatyzacji do estrogenu) nie wpływał na wydzielanie GH (65). Podejrzewa się jednak, że androgeny mogą również regulować proces wzrastania bezpośrednio bez udziału hormonu wzrostu – poprzez receptor androgenowy w chrząstce wzrostowej (66).

Czynniki metaboliczne takie jak np. indukowana insuliną hipoglikemia oraz wysokie stężenie kwasów tłuszczowych mają również swój wpływ na wydzielanie GH – zwiększają jego sekrecję. Przypuszcza się, że zmiany stężenia glukozy w surowicy krwi oddziałują na GH przez ośrodki podwzgórzowe. Glikokortykosteroidy zmniejszają natomiast wydzielanie hormonu wzrostu (67).

Modulującą na syntezę oraz uwalnianie GH wpływają również neuropeptydy takie jak β -endorfiny, naczynioaktywne jelitowe peptydy oraz neurotensyna (68).

Zmiany w neurotransmisji, jak zwiększenie przewodnictwa poprzez receptory α_2 , receptory muskarynowe, dopaminowe, opioidowe oraz serotoninowe pobudza, a poprzez receptory β_2 -adrenergiczne hamuje wydzielanie hormonu wzrostu. Są to mechanizmy wykorzystywane w diagnostyce niedoborów GH w testach stymulacyjnych (69). Substancje zwiększające uwalnianie GH to L-DOPA prekursor dopaminy, klonidyna agonista receptora α_2 , propranolol antagonist receptoru β , czy bromokryptyna agonista receptora dopaminowego (70).

3.4.2 Receptor dla hormonu wzrostu

Dopiero połączenie hormonu wzrostu z receptorem umożliwia jego wpływ na organizm. GH łączy się z receptorem w formie dimeru, tj. jedna cząsteczka hormonu wzrostu łączy się z dwoma cząsteczkami receptora. GHR to 620-aminokwasowy pojedynczy łańcuch glikoproteinowy, kodowany w genomie ludzkim przez pojedynczy gen znajdujący się na ramieniu krótkim chromosomu 5. Zbudowany jest z domeny przezbłonowej, domeny wewnątrzcytoplazmatycznej inaczej sygnałowej i domeny zewnątrzcytoplazmatycznej wiążącej GH. Domena zewnątrzkomórkowa występuje również poza komórką, jako rozpuszczalne białko wiążące GH (71). Receptory dla GH znajdują się w większości w komórkach wątrobowych, odpowiedzialnych za główną

produkcję IGF. U ludzi zlokalizowano receptory dla GH również w kościach, nerkach, tkance tłuszczowej, mięśniowej, komórkach immunologicznych, gruczole piersiowym oraz komórkach piennych i ośrodkowym układzie nerwowym (72).

W wyniku związania cząsteczki GH z dimerem GHR dochodzi do fosforylacji kinazy tyrozynowej Janus 2 (JAK2). Kompleks JAK2-GHR jest zdolny do aktywacji białek cytoplazmatycznych STAT: STAT 1, STAT 3, STAT 5. Ścieżka JAK-STAT jest główną drogą oddziaływania GH na transkrypcję genów. GH może również oddziaływać poprzez kinazy aktywowane mitogenami MAPK (mitogen-activated protein kinases), substrat dla receptora insulinowego IRS1, IRS2 (insulin receptor substrate) oraz kinazy 3 fosfatydylinozytolu PI-3 (phosphoinositide 3-kinases) (73).

3.4.3 Białka wiążące hormon wzrostu

Po sekrecji, GH ulega związaniu z krążącymi w surowicy krwi białkami wiążącymi hormon wzrostu. Białka te zostały po raz pierwszy opisane w 1986 roku. Powstają w procesie proteolizy zewnątrzkomórkowych domen receptorów hormonu wzrostu, poprzez enzym konwertujący czynnik martwicy nowotworów α (74). Tym samym ich poziom w osoczu jest wprost proporcjonalny do ekspresji receptora hormonu wzrostu. Zależy on również od struktury zewnętrznej samego receptora oraz mutacji genetycznych. Wcześniej uważano, że GHBP powstają podobnie jak u myszy i szczurów w procesie alternatywnego splicingu mRNA kodującego GHR (75).

W życiu płodowym stężenie GHBP jest bardzo niskie i wzrasta w okresie dzieciństwa do poziomu występującego u dorosłych. Następnie ulega spadkowi podczas starzenia się organizmu (76). Procent związanych cząsteczek hormonu wzrostu jest zależny od stężenia GHBP i GH. Średnio aż 40–50% krążącego w osoczu krwi GH występuje w połączeniu z GHBP. Białka wiążące wpływają regulująco na funkcję hormonu wzrostu. Poprzez konkurencyjne do GHR wiązanie liganda zmniejszają aktywność GH, wydłużają nawet 10-krotnie czas połowicznego rozpadu GH oraz opóźniają eliminację GH z krwi (74). Niektóre badania sugerowały, że same GHBP mogą odgrywać rolę w regulacji transkrypcji genu receptora GH. Wysoki poziom GHBP miałby obniżać transkrypcję GHR, a niski ją zwiększać (77). Ta teoria zwiększyłaby złożoność regulacji wrażliwości tkankowej na GH. Jednak większość obecnie dostępnych publikacji potwierdza podstawową teorię, że stężenia białek wiążących GH odzwierciedlają status receptora dla hormonu wzrostu (78).

3.5 Działanie hormonu wzrostu

Hormon wzrostu jest hormonem pleiotropowym. Wpływa na tkanki docelowe w sposób bezpośredni oraz pośredni (zwiększając syntezę i uwalnianie insulinopodobnych czynników wzrostu – w szczególności IGF-1). Rola hormonu wzrostu zależy od etapu rozwoju organizmu. Główną funkcją GH jest regulacja wzrostu liniowego poprzez wzrost chrząstki przynasadowej i wpływ na mineralizację kości. Somatotropina stymuluje podziały komórkowe. Ma wpływ na układ krążenia, mięśniowy oraz na nadnercza. Reguluje również proces dojrzewania, wpływa na gospodarkę węglowodanową, lipidową, wodno-elektrolitową oraz białkową. GH razem z IGF-1 stymuluje także erytropoezę (79).

3.5.1 Wpływ hormonu wzrostu na wzrost liniowy i kości

W rozwoju prenatalnym przysadkowy hormon wzrostu nie odgrywa żadnej lub prawie żadnej roli. To oś IGF razem z insuliną i łożyskowym hormonem wzrostu ma największy wpływ na wzrost długi płodu. Natomiast w rozwoju postnatalnym i okresie dojrzewania płciowego główną rolę we wzroście długim kości oraz ich mineralizacji pełni GH razem z IGF-1 (3). GH działa również bezpośrednio na liczne tkanki obwodowe w tym tkankę chrzęstną i prowadzi do lokalnej produkcji IGF-1. W badaniu na myszach zakwestionowano wpływ wątrobowego IGF-1 na wzrost liniowy. Myszy z obniżonym stężeniem wątrobowego IGF-1 w surowicy uzyskiwały prawidłowy wzrost (80). Natomiast część badań przeprowadzonych na szczurach dowodzi niezależnego od GH wpływu IGF-1 na wzrost (81).

GH i IGF-1 są głównymi regulatorami homeostazy kości. Warunkują wzrost długi kości, dojrzałość szkieletową oraz zwiększenie i utrzymanie masy kostnej poprzez wzrost kości oraz ich remodeling. Wzrost kości na długość jest determinowany przez chondrogenezę – to jest proliferację, wzrost i różnicowanie chondrocytów w płytkach wzrostowych. Tak powstała tkanka chrzęstna jest następnie modelowana do beleczek kostnych (82). Natomiast poprzez remodeling zwiększana jest gęstość kości. W procesie tym biorą udział zarówno osteoblasty, jak i osteoklasty. Obie linie komórkowe są pobudzane przez GH i IGF-1. Remodeling jest również niezbędny do utrzymania gospodarki wapniowej oraz usuwania uszkodzeń kości (83).

3.5.2 Wpływ na przemiany białkowe

GH pobudza syntezę białek, wpływa dodatnio na bilans azotowy oraz fosforowy. Prowadzi do zwiększania wychwytu aminokwasów. Hormon wzrostu wpływając na transkrypcję oraz translację mRNA, zwiększa produkcję białek oraz

zmniejsza ich katabolizm na rzecz tłuszczu. Mechanizm ten dotyczy przede wszystkim białek mięśni, kolagenu, tkanki łącznej, kostnej i chrzęstnej (84).

3.5.3 Wpływ na układ mięśniowy

GH zwiększa masę mięśniową poprzez wzrost proliferacji i różnicowania miocytów. Działa anabolicznie przede wszystkim na mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy. Oddziaływanie jest pośrednie poprzez IGF-1 i jego receptor na powierzchni miocytów (85). W układzie sercowo-naczyniowym prowadzi do zwiększenia liczby włókien mięśniowych lewej komory serca, wzrostu jej objętości oraz frakcji wyrzutowej i spadku obwodowego oporu naczyniowego (86).

3.5.4 Wpływ na gospodarkę lipidową

Hormon wzrostu redukuje objętość tkanki tłuszczowej w organizmie i poprawia profil lipidowy. Zmniejsza stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów, zwiększając zarazem stężenie cholesterolu HDL w osoczu. Indukuje lipolizę oraz hamuje lipogenezę (87).

3.5.5 Wpływ na przemiany węglowodanowe

Hormon wzrostu zwiększa glikemię poprzez działanie przeciwne do insuliny. Hipoglikemia jest często pierwszym objawem wrodzonego niedoboru hormonu wzrostu u noworodków, niemowląt i małych dzieci. Rozpoczęcie leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu chroni dzieci z jego niedoborem przed ciężkimi stanami hipoglikemii. GH zwiększa glukoneogenezę w wątrobie i zmniejsza transport glukozy do komórek. Ma to związek z pobudzaniem lipolizy. Naukowcy podejrzewają, że uwolnione w wyniku lipolizy wolne kwasy tłuszczowe hamują odkładanie glukozy, co skutkuje powstawaniem nietolerancji glukozy. Mechanizm ten odgrywa szczególną rolę podczas głodówki lub wysiłku fizycznego. Na podstawie badań dotyczących akromegalii sugeruje się, że stale zwiększone stężenie GH może zakłócać szlaki sygnalizacyjne insuliny oraz działanie insuliny w wątrobie i innych tkankach. Hormon wzrostu zmniejsza hamowanie syntezy glukozy w wątrobie i w wyniku tych mechanizmów prowadzi do insulinooporności (88).

3.5.6 Wpływ na nerki oraz gospodarkę wodno-elektrolitową

Hormon wzrostu poprzez IGF stymuluje wzrost nerek, zwiększa filtrację kłębuszkową (GFR) w nerkach, retencję sodu oraz resorpcję fosforanów w cewkach proksymalnych kanalików nerkowych. IGF-1 bierze udział w kompensacyjnej hipertrofii nerek po zabiegu jednostronnej nefrektomii. GH wpływa pozytywnie

poprzez α -hydroksylazę na zwiększenie syntezy 1,25(OH)₂D₃ (kalcytriol) w nerkach. Filtracja hormonu wzrostu odbywa się w kłębuszkach nerkowych. GH jest wchłaniany w cewkach proksymalnych i tam też degradowany (90). GH zwiększa wchłanianie wapnia z jelit, ma także swój udział w regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej. Stymuluje układ renina-angiotensyna-aldosteron – co prowadzi do zatrzymania wody i sodu w przestrzeni pozakomórkowej (84).

3.5.7 Wpływ na układ nerwowy

Głównym organem wydzielającym hormon wzrostu jest przysadka. Jednak badacze wykazali również istnienie ekspresji genów dla hormonów wzrostu w centralnym oraz autonomicznym układzie nerwowym. GH-immunoreaktywne białka zostały zidentyfikowane w rdzeniu kręgowym, mózgu oraz nerwach obwodowych (89). Neuronalny GH występuje u niemowląt, młodzieży oraz u dorosłych i jest niezależny od sekrecji przysadkowego hormonu wzrostu. Podejrzewa się jego lokalną rolę w rozwoju oraz funkcjonowaniu układu nerwowego (90).

3.5.8 Wpływ na gonady

Oddziaływanie GH na gonady odbywa się w różnych mechanizmach:

- w sposób parakrynnny GH wpływa na gonadotropiny w przednim płacie przysadki, stymulując wydzielanie gonadotropin,
- w sposób pośredni, jak w przypadku stymulacji wzrostu i rozwoju jąder, gametogenezy oraz steroidogenezy – poprzez działanie IGF-1 na jądra,
- w sposób bezpośredni na przykład w jajniku, gdzie GH zwiększa syntezę estradiolu i progesteronu – poprzez receptory w komórkach ziarnistych i komórkach ciążki żółtego. Jest to ważny aspekt w kontekście dzieci z izolowanym niedoborem hormonu wzrostu. U tych pacjentów dojrzewanie płciowe rozpoczyna się później niż u rówieśników, a ich skok pokwitaniowy jest mniej wyrażony. Hormon wzrostu jest także hormonem mającym istotny wpływ na płodność kobiet. Wykazano, że leczenie substytucyjne rhGH (rekombinowany ludzki hormon wzrostu, recombinant human growth hormone) u kobiet z somatotropinową niedoczynnością przysadki, może umożliwić zajście w ciążę wcześniej niepłodnym pacjentkom (91).

3.6 Insulinopodobne czynniki wzrostu (somatomedyny)

Somatomedyny należą do rodziny białek powiązanych z insuliną. IGF-1 oraz IGF-2 zostały opisane po raz pierwszy w roku 1957 (92). W odróżnieniu od insuliny, która reguluje przede wszystkim funkcje metaboliczne, IGF-1 i IGF-2, wykazują

również działanie regulujące proliferację komórek, działanie mitotyczne i hamujące apoptozę. Oba białka są syntetyzowane w różnych tkankach organizmu, z przewagą syntezy wątrobowej (93).

IGF-1 razem z hormonem wzrostu są kluczowym endogennym czynnikiem regulującym wzrost. GH wpływa na ekspresję genów *IGF-1* w hepatocytach – zwiększając sekrecję IGF-1. Natomiast IGF-1 w osi ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje wydzielanie GH.

Nie tylko sam GH wpływa na syntezę IGF-1 w hepatocytach oraz innych tkankach organizmu. Stężenie IGF-1 zależy również od takich czynników jak: płeć, wiek, czynniki genetyczne, czy stan odżywienia. Produkcja IGF-1 w wątrobie wzrasta po spożyciu tłuszczu oraz białek. Spada natomiast w skutek niedożywienia (94). Stężenie IGF-1 wzrasta wraz z wiekiem dziecka – osiągając maksimum w okresie dojrzewania. Korelując z wiekiem kostnym stężenie IGF-1 jest wyższe w osoczu krwi dziewczynek w porównaniu do chłopców w okresie dojrzewania. Po zakończeniu dojrzewania poziom IGF-1 ulega ponownemu spadkowi. IGF-2 osiąga natomiast najwyższe stężenie w życiu płodowym (95).

IGF-1 oraz IGF-2 wykazują działanie lokalne w mechanizmie auto- oraz parakrynnym oraz działanie endokrynne w innych oddalonych od miejsca syntezy tkankach organizmu (93). Działanie IGF-1 odbywa się poprzez receptory błonowe, aktywację replikacji DNA, transkrypcję RNA oraz syntezę białek – regulując tym samym podział i wzrost komórek (96). Wpływ IGF-1 na wzrost proliferacji komórek zaobserwowano w osteoblastach, chondrocytach, keratynocytach, komórkach nerek, mięśni gładkich i mięśni szkieletowych, komórkach pęcherzykowych tarczycy, nabłonka macicy, a także prekursorach erytrocytów. IGF-1 wpływa również na różnicowanie neuronów (97).

Jak już wspomniano, nie jest pewnym, czy IGF-1 pełni rolę anaboliczną tylko w połączeniu z GH, czy jest w pełni niezależnym hormonem wzrostu (real growth hormone). Przypuszcza się, że miejsce sekrecji IGF-1 determinuje jego aktywność (92).

Część badań sugeruje również związek pomiędzy wysokimi stężeniami IGF-1 oraz IGF-2, a nowotworzeniem. Udokumentowano udział IGF-2 w mechanizmie karcynogenezy w raku prostaty oraz raku okrężnicy (98). IGF-1 można powiązać natomiast z genezą raka piersi, okrężnicy, prostaty oraz płuc (99). Opisano również, że wysokie stężenie IGFBP-3 działa hamująco na niektóre procesy kancerogenezy (100).

3.6.1 Białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu

Wolne IGFs w surowicy krwi to mniej niż 1%. W literaturze zostało dobrze opisane występowanie w osoczu 6 białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu. Głównym białkiem wiążącym insulinopodobne czynniki wzrostu w krwi płodowej jest IGFBP-1 produkowane przez wątrobę płodu (101). Natomiast w życiu pozapłodowym jest to IGFBP-3 (102). Niektórzy autorzy zwracają uwagę na istnienie jeszcze innych IGFBP w krwiobiegu, w tym słabo poznanych IGFBP-7 i IGFBP-8, oraz nie wykluczają istnienia kolejnych białek wiążących IGFs (103).

IGF-1 wiąże się w trójskładnikowe kompleksy z IGFBP-3 lub IGFBP-5 oraz podjednostką kwasowo labilną (104). Białka wiążące IGF regulują aktywność samego IGF poprzez wydłużenie czasu półtrwania, zmniejszenie przechodzenia IGF do przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz regulację wiązania IGF z receptorem (105). Odkryto również, że IGFBP (oprócz funkcji nośnika IGF) mogą wykazywać funkcje modulujące wzrost niezależnie od IGF. Regulują samodzielnie wzrost komórek, ich migrację oraz metabolizm (104). IGFBP-3 może hamować sygnalizację w przerzutowych komórkach czerniaka (106). W ostatnich latach pojawiają się publikacje sugerujące możliwość wykorzystywania białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu, jako biomarkerów. Russell i wsp. wykazali, że połączony panel biomarkerów, który obejmuje IGFBP-2, acylotransferazę lecytynowo-cholesterolową (LCAT) i CA-125, umożliwia identyfikację najbardziej agresywnych nowotworów we wczesnym wykrywaniu raka jajnika (107). W innym badaniu wykazano, że na podstawie oceny krążących we krwi IGF-1 oraz IGFBP-3 można oszacować 3-miesięczne rokowanie po wystąpieniu udaru mózgu (108). Odkrycia z ostatnich lat pokazują, że wiedza o funkcjonowaniu i roli białek wiążących kryje nadal wiele tajemnic.

3.6.2 Receptory insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-R)

Insulina oraz insulinopodobne czynniki wzrostu oddziałują poprzez receptory: IGF-IR (receptor dla IGF-1), IGF-IIR (receptor dla IGF-2) oraz receptor insulinowy. IGF-1 receptor jest strukturalnie podobny do receptora dla insuliny – 50% sekwencji aminokwasowych jest homologicznych. Największe powinowactwo wykazuje w stosunku do IGF-1, następnie do IGF-2, a najmniejsze do insuliny, bo około 100-krotnie niższe. Natomiast powinowactwo IGF-IIR do IGF-2 jest 500-krotnie większe niż do IGF-1 (109).

Gen kodujący IGF-IR u człowieka znajduje się na chromosomie 15q25-26. Natomiast dla IGF-IIR na chromosomie 6q25-27. Receptor somatomedyn składa się z 2 wiążących ligand podjednostek α oraz 2 podjednostek transbłonowych β . Receptor wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej. Po aktywowaniu kontroluje proliferację komórek poprzez wpływ na mitozy, apoptozę, aktywację wzrostu komórek oraz ich adhezję. IGF-IR występuje w wielu tkankach organizmu. Jedynym dotychczas poznanym wyjątkiem są prawidłowe hepatocyty oraz limfocyty typu B (110).

3.7 Niedobór wzrostu

Definicja niedoboru wzrostu jest umowna i opiera się na danych statystycznych. Za niedobór wzrostu przyjmuje się wzrost poniżej -2SD (odchylenie standardowe, standard deviation) średniej dla wieku i płci (FDA uznaje granicę -2,25SD) lub poniżej 3. centyla. Kontrolą należy objąć również dzieci, których wzrost znajduje się pomiędzy 3., a 10. centylem oraz dzieci ze wzrostem powyżej 3. centyla, ale oddalonym o 2 kanały centylowe od prognozowanego wzrostu (określonego na podstawie wzrostu rodzicielskiego). Mówimy wtedy o łagodnym upośledzeniu wzrastania. Badając dziecko należy również zwrócić uwagę na przesunięcie wzrostu dziecka do innego kanału centylowego, w stosunku do poprzedniego badania kontrolnego, oraz na cechy dysmorfii mogące świadczyć o wadzie genetycznej. Większość dzieci z niedoborem wzrostu nie wykazuje cech choroby (111).

Przyczyny niskiego wzrostu można podzielić na fizjologiczne oraz patologiczne. Do przyczyn fizjologicznych zaliczamy: konstytucjonalnie opóźniony przebieg wzrostu i dojrzewania, niski wzrost rodzinny, połączenie KOWD (konstytucjonalnie opóźniony przebieg wzrostu i dojrzewania, constitutional delay of growth and puberty) i niskiego wzrostu rodzinnego. Także dzieci urodzone, jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA), ale wyrównujące niedobór wzrostu w wyniku „catch-up” (w większości przypadków dzieci te nadrabiają niedobór wzrostu do około 2. roku życia) (112).

Niskorosłość najczęściej ma podłoże fizjologiczne. Wśród dziewczynek dominuje rodzinnie niski wzrost, natomiast wśród chłopców występuje częściej KOWD. Wśród czynników patologicznych przodują niedobory pokarmowe (113).

Do innych patologicznych przyczyn niskorosłości zalicza się między innymi:

1. Zaburzenia gospodarki hormonalnej: wielohormonalna niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, niedobór hormonu wzrostu lub

niewrażliwość na hormon wzrostu, niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostu, nadczynność kory nadnerczy, zaburzenia wytwarzania hormonów płciowych i inne.

2. Niedobory pokarmowe i niedożywienie: np. niedobór mikroelementów, przewlekłe diety eliminacyjny, jadłowstręt psychiczny, zaburzenia przyjmowania pokarmu, zaburzenia trawienia i wchłaniania (przewlekłe stany zapalne jelit, choroba trzewna, mukowiscydoza, zespoły złego wchłaniania).
3. Zaburzenia genetyczne: zespoły aberracji chromosomalnych, m.in.: zespół Turnera, zespół Downa, zespół Pradera-Williego i inne.
4. Wewnątrzmaciczna hipotrofia: sporadyczna lub z towarzyszącym charakterystycznym fenotypem, m.in.: zespoły: Silvera-Russella, Seckela (karłowatość ptasiogłowa), Corneli de Lange, Dubowitza, Blooma, progeria Hutchinsona-Gilforda.
5. Zaburzenia rozwoju układu kostnego: achondroplazja, hipochondroplazja, chondrodystrofie i inne dysplazje kostne.
6. Choroby przewlekłe: m.in. wrodzone wady serca, przewlekłe choroby płuc (w tym mukowiscydoza i astma), niewyrównana cukrzyca, przewlekłe choroby nerek i wątroby.
7. Metaboliczne zaburzenia: mukopolisacharydozy, choroby spichrzeniowe i inne.
8. Przewlekłe zakażenia: np. HIV, gruźlica i inne.
9. Zaburzenia psychospołeczne/choroba sieroca (114).

Niedobór hormonu wzrostu należy do rzadkich przyczyn niskorosłości. Ogólnie ujęte zaburzenia hormonalne odpowiadają tylko za ok. 5% przypadków niskorosłości (115). Natomiast według Sultan i wsp. somatotropinową niedoczynność przysadki stwierdza się u 6,1% niskorosłych dzieci, co stanowi 38,2% wszystkich hormonalnie uwarunkowanych niskorosłości (116).

3.8 Somatotropinowa niedoczynność przysadki

SNP (somatotropinowa niedoczynność przysadki, growth hormone deficiency, GHD) to stan niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu przez komórki somatotropowe przedniego płata przysadki. Może wystąpić w wieku dziecięcym (childhood-onset growth hormone deficiency, CO-GHD) oraz dorosłym (adult-onset growth hormone deficiency, AO-GHD).

Niedobór hormonu wzrostu, jako rzadka przyczyna niskorosłości występuje z częstością 1 : 4 000 do 1 : 10 000 urodzeń (117). Ze względu na wartość szczytowego

stężenia hormonu wzrostu w testach stymulacyjnych można wyróżnić: ciężką somatotropinową niedoczynność przysadki ($\text{GH} < 5 \text{ ng/ml}$) oraz częściową somatotropinową niedoczynność przysadki ($\text{GH} 5\text{--}10 \text{ ng/ml}$) (118).

Niedobór hormonu wzrostu może być wrodzony (spowodowany czynnikami genetycznymi lub zmianami strukturalnymi podwzgórza i przysadki) lub nabyty. Izolowany lub powiązany z niedoborami innych hormonów przysadkowych – WNP (wielohormonalna niedoczynność przysadki, multiple pituitary hormone deficiency). Wrodzone zmiany strukturalne są często związane z zaburzeniami linii środkowej ciała (119). Jednak u większości pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu w wieku dziecięcym nie zostaje rozpoznana przyczyna (postać idiopatyczna). Hilczer i Lewiński w swojej pracy podają, że 3–30% wszystkich przypadków SNP ma podłoże genetyczne. Przewaga formy idiopatycznej i niedoszacowanie pozostałych form wynika prawdopodobnie z faktu, że w rezonansie magnetycznym udaje się uwidocznić tylko ok. 12–20% przypadków zmian przysadki lub podwzgórza (117).

Za najczęstszą przyczynę AO-GHD uznaje się gruczolaki przysadki oraz następstwa ich leczenia (120). W opublikowanym w 2014 badaniu najczęstszą przyczyną AO-GHD były gruczolaki (121). W roku 2009 opublikowano dane KIMS (Pfizer International Metabolic Database, dawniej Pharmacia), według których do najczęstszych przyczyn SNP u dorosłych należą: gruczolaki przysadki (44%), SNP o etiologii idiopatycznej (16%) i czaszko-gardłaki (11%). Rzadsze przyczyny to radioterapia guzów mózgu (7%), urazy mózgu i zespół Sheehana (po około 3%) oraz limfocytarne zapalenie przysadki (1%) (122). W starszym badaniu z 2006 roku, obejmującym duńską populację pacjentów z AO-GHD z lat 1980–1999, najczęstszą przyczyną SNP okazały się być guzy przysadki i okolicy przysadki z adenoma i craniopharyngioma na czele oraz zmiany powstałe wskutek ich leczenia. Zmiany zapalne, czy zespół Sheehan odpowiadały tylko za około 2% przypadków (123). Badanie retrospektywne na francuskiej populacji pacjentów również wykazało przewagę zmian nowotworowych (guzów) w obrębie przysadki (78%), nad nienowotworowymi (8%) w patogenezie SNP u dorosłych (124). W nowszych badaniach zauważa się trend spadkowy przyczyn na tle nowotworowym, na rzecz nienowotworowych. Podejrzewa się, że w przyszłości będą dominować urazy czaszkowo-mózgowe, jako najczęstsze przyczyny AO-GHD. Jednak to nadal guzy okolicy przysadki są główną przyczyną somatotropinowej niedoczynności przysadki u dorosłych. Do rzadszych przyczyn zalicza się już wspomniany idiopatyczny niedobór GH, guzy wewnątrzczaszkowe innych okolic niż okolica przysadki, choroby

z naciekaniem, krwawieniami, infekcjami, urazami, czy zespoł Sheehana szczególnie istotny w krajach rozwijających się (125).

3.8.1 Postać wrodzona niedoboru hormonu wzrostu

1. Defekty genetyczne wpływające na syntezę i wydzielanie GH:

- a) mutacje w genach dla czynników transkrypcyjnych uczestniczących w różnicowaniu komórek przysadki lub rozwoju gruczołu:
 - *LHX3*: niedobór GH, TSH, LH, FSH, PRL
 - *LHX4*: niedobór GH, TSH, ACTH
 - *SOX3*: różny zakres niedoborów hormonalnych
 - *GLI2*: WNP
 - mutacja w genie *PROP-1*: niedobór TSH, LH, FSH, GH, PRL
 - mutacja w genie *PIT-1*: niedobór GH, PRL, TSH
 - mutacja w genie *HESX-1*: niedobór TSH, PRL, LH, FSH, ACTH,
- b) mutacja w genie kodującym receptor hormonu uwalniającego hormon wzrostu – izolowany niedobór GH oraz hipoplazja przysadki,
- c) mutacja w genie kodującym hormon wzrostu – dziedziczone recesywnie, dominująco oraz sprzężone z chromosomem X, z całkowitym brakiem lub śladowym wydzielaniem GH,
- d) inne genetyczne zaburzenia osi GH-IGF-1 z względnym lub bezwzględnym niedoborem hormonu wzrostu (zespół Turnera, izolowana dyschondrosteoza Leriiego-Weilla, zespół Noonana, Pradera-Williego, Silvera-Russella i inne) (30).

2. Wrodzone zmiany organiczne w obrębie OUN: m.in. dysplazja przegrodowo-wzrokowa, torbiele kieszonki Rathkego, przodomózgowie jednokomorowe, wodogłowie, agenezja ciała modelowatego, rozszczepy wargi i podniebienia, zespół Riegera, obecność pojedynczego siekacza i inne.

Niektóre zmiany wrodzone, organiczne, mogą mieć również podłoże genetyczne. Są to np. zmiany w okolicy podwzgórzowo – przysadkowej, takie jak m.in. zespół przerywania szypuły przysadki (pituitary stalk interruption syndrome – PSIS). Zespół ten polega na nieprawidłowym umiejscowieniu tylnego płata przysadki, hipoplazji jej przedniego płata oraz przerywaniu szypuły (126).

3.8.2 Postać nabyta niedoboru hormonu wzrostu

1. Guzy wewnątrzczaszkowe: craniopharyngioma (najczęstszy u dzieci), germinoma, glejak nerwu wzrokowego, gruczolak przysadki i inne.

2. Białaczki oraz inne choroby rozrostowe.
3. Powikłania po leczeniu: m.in. napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stan po chemioterapii (niedoczynność nawet kilka lat po zakończeniu terapii) i inne.
4. Urazy czaszkowo-mózgowe (okołoporodowe oraz późniejsze).
5. Nacieczenia komórkowe w obrębie OUN np. w histiocytozie, sarkoidozie, gruźlicy, hemochromatozie i innych chorobach.
6. Stany zapalne OUN o różnej etiologii (bakteryjnej, wirusowej, grzybiczej oraz pasożytniczej).
7. Choroby autoimmunologiczne.
8. Zaburzenia krążenia w obrębie OUN np.: malformacje naczyniowe, tętniaki uciskające, udary przysadki (127).

Objawy SNP mogą wystąpić również w niewrażliwości na GH przy jego prawidłowym stężeniu np. w:

1. Zespole Larona związanym z nieprawidłowością receptora dla GH.
2. Zaburzeniach w przekaznictwie postreceptorowym (STAT5, JAK2).
3. Zespole niewrażliwości na IGF-1 spowodowanym defektem receptora IGF-1 (zespół Biericha).
4. Pierwotnym defekcie wytwarzania IGF-1 (128).

3.8.3 Objawy somatotropinowej niedoczynności przysadki

Podstawowy objaw to niedobór wysokości ciała w wyniku zmniejszonej i pogarszającej się z wiekiem szybkości wrastania. Dzieci z niedoborem GH osiągają wzrost nawet do kilkudziesięciu centymetrów niższy niż wzrost prognozowany. Somatotropina u pacjentów z niezarośniętymi chrząstkami nasadowymi pobudza wzrost oraz przyspiesza szybkość wrastania. Należy pamiętać, że GH nie ma wpływu lub ma tylko niewielki wpływ na wzrost w okresie prenatalnym, dlatego do objawów sugerujących rozpoznanie SNP u noworodka należy w szczególności hipoglikemia. Należy również zwrócić uwagę na przedłużającą się żółtaczkę, mikropenis, zwykle z towarzyszącym wnetrostwem, małogłowie oraz traumatyczny poród w wywiadzie. Kolejnym, pojawiającym się objawem niedoboru hormonu wzrostu jest opóźnienie wyrzynania zębów.

We wrodzonej SNP noworodki mają w większości przypadków prawidłową masę urodzeniową oraz prawidłową długość ciała. Upośledzenie szybkości wrastania występuje w okolicy 1. roku życia. Starsze dzieci z niedoborem GH mają zwiększoną

grubość fałdu tkanki tłuszczowej, wyglądają na młodsze niż wskazuje to rzeczywisty wiek metrykalny. Dodatkowo mają słabo wykształcony układ mięśniowy. Może również wystąpić hipoplazja kości twarzy. W przebiegu choroby mogą rozwijać się: nieprawidłowości metaboliczne (jak np. dyskretnie narastająca hipercholesterolemia z dyslipidemią), miażdżycy naczyń krwionośnych, upośledzenie funkcji lewej komory serca, otyłość, osteoporoza i patologiczne złamania kości. W postaci nabytej objawy zależą od stopnia nasilenia niedoczynności oraz wieku rozpoczęcia choroby (129). U dzieci nieleczonych niedobór wzrostu będzie się pogłębiał, a siła mięśniowa będzie ulegać zmniejszeniu – w konsekwencji dzieci te rzadziej będą podejmować wysiłek fizyczny. Z czasem mogą zostać odsunięte na margines poprzez grupę rówieśniczą, co pogorsza jeszcze bardziej rozwój psychoruchowy. U młodych dorosłych może dochodzić do degradacji socjalnej. Opisano, że niedobór hormonu wzrostu może być związany z upośledzeniem funkcji poznawczych u dzieci z rozpoznaną izolowaną SNP (130), zespołem Pradera-Williego (131) oraz niską masą urodzeniową (132). Wykazano istnienie specyficznych receptorów dla GH w ośrodkowym układzie nerwowym, które biorą udział w procesach poznawczych (72). Dodatkowo Webb i wsp. opisali zmniejszoną objętość niektórych obszarów mózgu u dzieci z izolowaną SNP o podłożu idiopatycznym (130). Alatzoglou i współpracownicy wykazali w swoich badaniach, że u dzieci z idiopatycznym niedoborem GH ogólny iloraz inteligencji, indeks rozumienia słów oraz szybkość przetwarzania informacji i zręczność manualna są gorsze, niż u dzieci zdrowych przy zachowaniu prawidłowego rozwoju psychoruchowego (133). Chaplin i wsp. dla odmiany opisali IQ dzieci z rozpoznaną SNP w wieku prepubertalnym przed rozpoczęciem leczenia na normalnym poziomie oraz o normalnym rozkładzie. Zwrócili jednak uwagę na fakt, że IQ niektórych dzieci było szczególnie niskie. Wykazali również istotną poprawę funkcji kognitywistycznych po 24 miesiącach terapii hormonem wzrostu (134).

U dorosłych niedobór hormonu wzrostu objawia się: otyłością trzewną, niedoborem masy mięśniowej oraz kostnej, pogorszeniem funkcji serca, zmniejszoną wrażliwością na insulinę, zmniejszonym poceniem i pogorszeniem termoregulacji, słabszą wydolnością organizmu, a także depresją, zaburzeniami lękowymi i pogorszeniem jakości życia. Wszystkie te objawy prowadzą do izolacji społecznej. Zasadnym jest podawanie rhGH dorosłym pacjentom z niedoborem hormonu wzrostu w celu łagodzenia ww. dolegliwości oraz podniesienia poziomu jakości życia tych pacjentów (135).

3.8.4 Diagnostyka somatotropinowej niedoczynności przysadki

3.8.4.1 Ocena wzrastania

Rzetelną ocenę wzrastania pacjenta powinien rozpocząć szczegółowy wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń wzrastania i dojrzewania u rodziców, rodzeństwa i innych członków rodziny. A także wywiad dotyczący przebiegu ciąży oraz porodu, masy i długości urodzeniowej ciała dziecka. Takie postępowanie jest niezwykle pomocne przy wykluczaniu rodzinnie niskiego wzrostu, konstytucjonalnego opóźnienia wzrastania i dojrzewania, czy IUGR (hipotrofii wewnątrzmacicznej, Intrauterine Growth Restriction).

Drugim istotnym punktem w ocenie wzrastania jest dokładne zbadanie pacjenta na wizycie bilansowej. Rodzice pozostawieni sami sobie zaczynają podejrzewać zaburzenia wzrostu u swoich dzieci dopiero w okolicach 3–4 roku życia lub gdy mogą dziecko porównać z rówieśnikami w wieku szkolnym (136). Dlatego w rozpoznaniu SNP szczególnie istotne są regularnie i rzetelnie wykonywane badania bilansowe. Częstym problemem jest wykonywanie badań nieregularnie, przez różne osoby. Wykorzystywany sprzęt przy kolejnych badaniach różni się często od poprzedniego, jak również warunki przy badaniu nie odpowiadają warunkom optymalnym. Aby wyniki były wiarygodne, badania powinny być wykonywane regularnie, zgodnie z zaleceniami w wystandaryzowanych warunkach. Do pomiarów powinno się wykorzystywać kalibrowane wzrostomierze (np. stadiometr typu Harpenden). U noworodków i niemowląt należy mierzyć obwód głowy, długość ciała oraz masę ciała. Istotne jest również badanie ciemiączek oraz ocena ząbkowania. U dzieci starszych należy zwracać uwagę na wysokość ciała, masę ciała oraz stopień dojrzewania (według skali Tannera). Uzyskane wyniki porównuje się z normami populacyjnymi i siatkami centylowymi. Przy ocenie wzrastania bierze się pod uwagę wzrost rodzicielski. Należy jednak podejść z ostrożnością do niskiego wzrostu uwarunkowanego rodzinnie, ponieważ istnieje możliwość występowania nieprawidłowości we wzrastaniu lub zaburzeń genetycznych u kilku pokoleń.

Każde dziecko, którego wzrost znajduje się między 3., a 10. centylem powinno również zostać poddane obserwacji. Można rozważyć skierowanie pacjenta do poradni specjalistycznej. Powinny zostać wykluczone inne nieprawidłowości, które mogą mieć wpływ na zahamowanie lub spowolnienie wzrostu takie jak: niedożywienie, upośledzenie wchłaniania jelitowego, niedokrwistość, choroby kardiologiczne, alergiczne, przewlekłe zakażenia, stres i inne. Przyczyną mogą być również zaburzenia gospodarki hormonalnej, w tym szczególnie: niedoczynność

tarczycy, niedoczynność przytarczyc, hyperkortyzolemia, czy cukrzyca typu 1. Natomiast wszystkie dzieci ze wzrostem poniżej 3. centyla na siatkach centylowych dla wieku i płci powinny zostać skierowane do poradni specjalistycznej w celu dalszej diagnostyki w kierunku SNP (137).

3.8.4.2 Rozpoznanie SNP i ocena wydzielania hormonu wzrostu

Ponad 20 lat temu, bo w roku 2000, został opracowany i wydany międzynarodowy przewodnik i zalecenia dotyczące diagnostyki SNP. Growth Hormone Research Society określiło następujące auksologiczne wskazania do diagnostyki w kierunku niedoboru hormonu wzrostu:

1. Niedobór wysokości ciała przekraczający -3HSD (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu, height standard deviation score).
2. Niedobór wzrostu w odniesieniu do średniego wzrostu rodzicielskiego przekraczający -1,5HSD.
3. Niedobór wysokości ciała przekraczający -2HSD oraz szybkość wzrastania poniżej -1SD dla wieku w ciągu rocznej obserwacji lub spadek wysokości ciała o ponad 0,5HSD w rocznej obserwacji.
4. Przy prawidłowym wzroście: szybkość wzrastania poniżej -2SD w ciągu roku lub poniżej -1,5SD w ciągu 2 lat.

Wskazaniem do diagnostyki w kierunku SNP są ponadto: cechy strukturalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, wielohormonalna niedoczynność przysadki i objawy sugerujące niedobór GH u noworodka (hipoglikemia, mikropenis, przedłużająca się żółtaczka) (138).

Pomimo tych 20 lat, które upłynęły od opracowania wytycznych dla leczenia SNP, poszczególne kraje stosują nadal odrębne kryteria i zasady diagnostyczne. W korespondencji mailowej sekretarz Growth Hormone Research Society Dr Bidlingmaier wyraził ubolewanie, że nie powstały dotychczas jednoznaczne kryteria obowiązujące w całej Europie. Również, że występuje duża różnorodność punktów odcięcia „cutoff” przy wynikach testów, a także różnice w wykonywaniu i metodach testów [mail 12.10.2020].

W nowym oświadczeniu z roku 2019 Growth Hormone Research Society opublikowało uogólnione kryteria sugerujące niskorosłość o podłożu patologii (nie tylko na tle SNP):

1. Niedobór wzrostu przekraczający -2HSDS.
2. Wzrost odbiegający w znacznym stopniu od wzrostu rodzicielskiego.
3. Spadek wysokości ciała o 0,3HSDS w ciągu roku.

Dodatkowo uznano kryteria wzrostowe za niewymagane do postawienia diagnozy SNP, w szczególności u bardzo małych dzieci z hipoglikemią lub wadami linii środkowej ciała lub już rozwiniętą SNP (139).

Zasadnicze kryteria obowiązujące w Polsce i sugerujące SNP to również kryteria kwalifikacji do leczenia:

1. Wysokość ciała < 3. centyla, dla płci i wieku, na siatkach centylowych dla populacji dzieci polskich.
2. Opóźniony o min. 2 lata wiek kostny, oceniany metodą Greulich-Pyle.
3. Upośledzone tempo wzrastania < -1SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich (wymagany jest co najmniej 6. miesięczny okres obserwacji).
4. Wykluczenie innych przyczyn niskorosłości (niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego, obciążenia dotyczące przebiegu ciąży i porodu, itp.).
5. Względnie obniżony wyrzut hormonu wzrostu (< 10 ng/ml) w 2. godzinnym teście nocnego wyrzutu tego hormonu (test przesiewowy).
6. Względnie obniżony wyrzut hormonu wzrostu (< 10 ng/ml) w dwóch, niezależnych testach stymulacji sekrecji tego hormonu.
7. Nawracające stany hipoglikemii w okresie noworodkowym i/lub niemowlęcym, szczególnie u dzieci z wadami linii pośrodkowej twarzoczaszki.
8. Wykluczenie nieprawidłowości okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (TK z kontrastem, MRI) (129).

Podstawą rozpoznania SNP pozostaje nadal ocena parametrów auksologicznych oraz kliniczna ocena pacjenta. Oznaczenia stężeń IGF-1, IGFBP-3 oraz ocena wyrzutu hormonu wzrostu są badaniami dodatkowymi i ze względu na swoje ograniczenia, nie mogą stanowić samodzielnych kryteriów rozpoznania (140). Stężenia IGF-1 i IGFBP-3 prawdopodobnie odzwierciedlają stężenie wydzielanego GH i są stabilne w ciągu dnia w porównaniu z pulsacyjnym wydzielaniem GH. Pomimo stosunkowo dobrych korelacji pomiędzy wydzielaniem GH, a stężeniami IGF-1, ocena stężeń GH poprzez stężenia IGF-1 niesie ze sobą wiele istotnych problemów (141):

1. Fizjologiczne wartości IGF-1 są dość niskie we wczesnym okresie życia, co powoduje trudności z oceną zakresów ujemnych odchyłeń standardowych

charakterystycznych dla SNP. Stężenia IGFBP-3 są nieco wyższe w tej populacji wiekowej, ale ich wartość stwarza także trudności interpretacyjne.

2. Niedożywienie obniża poziom IGF-1, pomimo normalnego lub nawet podwyższonego wyrzutu hormonu wzrostu.
3. Stężenia IGF-1 w surowicy mogą być niskie w stanach innych niż SNP, takich jak: niedożywienie, niewrażliwość na hormon wzrostu, niedoczynność tarczycy, cukrzyca, niewydolność nerek, rak i inne (142).

W ostatnich dziesięcioleciach w wielu badaniach oceniano rolę IGF-1 w diagnostyce SNP (139,143,144) ale uzyskane wyniki często nie są porównywalne (145). Ogólnie rzecz biorąc, badania te pokazują, że pomiar IGF-1 ma dobrą specyficzność (około 90%) ale niską czułość (około 70%), co wskazuje, że stężenia IGF-1 poniżej normy ($< -2\text{SDS}$) w części przypadków mogą być predykcyjne dla SNP, ale otrzymanie stężeń w zakresie normy nie wyklucza SNP (140).

Badanie z 2020 roku na dużej kohorcie dzieci potwierdziło i umocniło przekonanie, że wartości IGF-1 nie powinny być stosowane samodzielnie w diagnostyce SNP. Powinny być interpretowane w połączeniu z innymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi ze względu na słabą dokładność w odróżnianiu SNP od nie-SNP (140).

Wstępne potwierdzenie rozpoznania klasycznej postaci SNP opiera się w diagnostyce biochemicznej o uzyskanie obniżonego wydzielania GH (w Polsce oraz Stanach Zjednoczonych jest to wartość szczytowa wyrzutu GH poniżej 10 ng/ml lub 20 IU/l) w profilu po zaśnięciu oraz dwóch różnych testach stymulacyjnych z zastosowaniem różnych bodźców farmakologicznych. W innych europejskich państwach wartość „cutoff” oscyluje między 6,7 ng/ml, a 8 ng/ml (146).

Testy te cechują się również szeregiem ograniczeń interpretacji:

1. Testy są нефизjologiczne.
2. Stężenie GH może być zmienne i zależeć u poszczególnych osób od użytego czynnika prowokującego w zastosowanym teście GH.
3. Interpretacja wyników testu zależy od wieku badanego i stężenia hormonów płciowych (według niektórych autorów „priming”, czyli podawanie sterydów płciowych przez kilka dni przed prowokacyjnym testem GH zmniejsza prawdopodobieństwo wyniku fałszywie dodatniego) (119).
4. Otyłość wpływa również na odpowiedź w teście stymulacyjnym (dzieci otyłe wykazują zmniejszoną odpowiedź na wszystkie bodźce) (147).

5. Testy są drogie, niewygodne i niosą ze sobą pewne ryzyko (zwłaszcza test z insuliną).

6. Testy cechują się słabą powtarzalnością.

Z ww. powodów nie ma prawdziwego „złotego standardu” w diagnostyce SNP. Niemniej jednak testy stymulacji GH są cennym narzędziem diagnostycznym w połączeniu z danymi aukuologicznymi i pomiarami stężeń IGF-1 i IGFBP-3 oraz określeniem wieku kostnego (119).

Najczęściej testy i użyte bodźce jak np.: arginina, insulina, klonidyna, glukagon, L-DOPA stymulują wydzielanie przysadkowe poprzez wpływ na podwzgórze. Testy te są obarczone błędem, w odróżnieniu od testu z biosyntetycznym GHRH, nie dają pełnej możliwości rozgraniczenia dysfunkcji podwzgórza od zaburzeń czysto przysadkowych. Dodatkową korzyścią testu z GHRH jest niezależność wyników od wpływu steroidów płciowych. Hormony płciowe modyfikują sekrecję GH po zastosowaniu bodźca działającego poprzez podwzgórze – poprzez regulację wydzielania hormonów podwzgórzowych. Tym samym w okresie przedpokwitaniowym wyrzuty hormonu wzrostu uzyskane w testach są niższe niż w okresie już rozpoczętego pokwitania (148).

Wracając do opisu testów, najczęściej wykorzystuje się mechanizm wywołania hipoglikemii, bezwzględnej w teście insulinowym lub względnej przy zastosowaniu glukagonu. Pozostałe testy to: stymulacja receptorów α_2 -adrenergicznych przy zastosowaniu klonidyny, receptorów dopaminergicznych po podaniu L-DOPA lub bezpośrednie pobudzanie komórek somatotropowych przysadki po podaniu GHRH lub syntetycznych analogów ghreliny. Testy te polegają na pobraniu krwi w celu oznaczenia stężenia GH przed podaniem substancji stymulującej oraz po jej podaniu w odstępach 30 min przez 2–3 godzin (czas trwania testu zależy od podanej substancji, np. test z glukagonem należy przedłużyć do 180min). Za wartości prawidłowe uznano w Polsce wydzielanie hormonu wzrostu przekraczające 10 ng/ml. Uważa się, że około 30% zdrowych dzieci uzyskuje fałszywie dodatni wynik testu (139).

W Polsce w postępowaniu diagnostycznym dodatkowo wymagany jest skrócony test nocny wyrzutu hormonu wzrostu. Zasadność wykonywania trzech testów podlega dyskusjom. Część ośrodków specjalistycznych zaobserwowała problemy z wykonaniem testu, z dokładnym oszacowaniem momentu zaśnięcia dziecka, czy przeprowadzeniem testu tak, ażeby dziecko w trakcie testu się nie wybudzało (149). Profil nocny polega na oznaczaniu GH w próbkach krwi pobranych podczas fizjologicznego snu (w czasie 0, 30, 60, 90, 120 minut). Test samoistnego wyrzutu GH pozwala zdiagnozować

nieklasyczną postać SNP, inaczej neurosekrecyjne zaburzenia wydzielania GH – gdzie odpowiedź na testy stymulacyjne jest prawidłowa przy zaburzonym samoistnym wydzielaniu GH (150). Jest on testem w pełni opierającym się na fizjologii wydzielania hormonu wzrostu, a co za tym idzie mało obciążającym dla młodego organizmu. Jednak poza Polską test nocnego wyrzutu GH nie jest rutynowo wykonywany. W krajach takich jak Dania, Włochy, USA, czy Hiszpania diagnoza neurosekrecyjnych zaburzeń wydzielania GH nie jest uznawana (146).

Według wielu autorów ocena wydzielania GH jest niedoskonała i może prowadzić do fałszywych wyników. Proponuje się, aby w interpretacji wyników testów stymulacyjnych oceniających wydzielanie GH uwzględniać również zaawansowanie dojrzewania płciowego, zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, wiek oraz płeć (151). Pomocne może być już wspomniane oznaczenie IGF-1 oraz IGFBP-3. Przy wykluczeniu innych przyczyn takich jak cukrzyca, choroby wątroby, czy niedożywienie, wartości IGF-1 poniżej -2SD dla wieku i płci mogą wskazywać na nieprawidłowości wydzielania GH. U dzieci w wieku powyżej 8 lat pomiar IGF-1, a u młodszych dzieci IGFBP-3 mogą potwierdzać rozpoznanie SNP (152).

Ze względu na możliwość występowania zmian organicznych w ośrodkowym układzie nerwowym, ważnym elementem w trakcie diagnostyki są badania obrazowe OUN oraz badanie okulistyczne (150).

3.8.5 Leczenie niskorosłych dzieci z SNP

3.8.5.1 Historia leczenia hormonem wzrostu

Historycznie pierwszy raz podano GH w roku 1956. Był to hormon wzrostu pochodzenia zwierzęcego (bydłęcego). Substytucja trwała trzy tygodnie, była częścią badań nad metabolizmem i nie przyniosła żadnych terapeutycznych efektów (153). W 1958 roku Raben dokonał pierwszej ekstrakcji hormonu wzrostu z ludzkich przysadek pochodzących od zmarłych (154). W niedługim czasie po tym zastosowano go do leczenia pacjentów z deficytem hormonu wzrostu. W Polsce po raz pierwszy, tak otrzymywany hormon wzrostu, użył w 1963 roku Paszko w Instytucie Matki i Dziecka w Łodzi (155). Ze względu na szybki rozwój tej terapii, w Ameryce powołano specjalną Narodową Agencję Przysadek (NAP), która kontrolowała pozyskiwanie oraz produkcję hormonu wzrostu. Między 1963–1985 rokiem NAP nadzorowała wszystkie przypadki leczenia hormonem wzrostu w Stanach Zjednoczonych (około 7700 dzieci). Na świecie w tym okresie leczono ok. 27000 dzieci (156).

Leczenie substytucyjne przynosiło dobre efekty. Cień na terapię naturalnym ludzkim hormonem wzrostu rzucił w latach 80-tych XX wieku przypadek przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jacoba (zwyrodnienie gąbczaste mózgu) na leczone dziecko. W następnych latach raportowano kolejne przypadki zarażeń w różnych krajach (153). W 1972 roku doszło do przełomu i zidentyfikowano strukturę biochemiczną GH. Naturalny hormon miał zostać wycofany z leczenia. W Polsce w 1985 roku zaprzestano całkowicie jego podawania. Od 1985 roku rozpoczęto na świecie podawanie wyłącznie ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu III generacji (pozyskiwanego na drodze biosyntezy już od początku lat 80-tych). Do biosyntezy wykorzystano komórki *E. coli*, a także komórki ssaków (157). Pozwoliło to na zwiększenie dostępności leczenia oraz poszerzenie grupy pacjentów. Na świecie sukcesywnie zwiększa się liczbę wskazań do leczenia GH. Obecnie jest to m.in.: SNP, zespół Turnera, zespół Noonan, zespół Pradera-Williego, zespół Downa, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Aarskog, niskorosłość w wyniku leczenia steroidami, przewlekła niewydolność nerek, niskorosłość idiopatyczna, niskorosłość spowodowana zaburzeniami w genie *SHOX*, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania oraz zaburzenia wzrastania u dzieci urodzonych, jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (158). Uzyskano również dobre wyniki poprawy wzrastania w terapii hormonem wzrostu w zespole Temple (rzadki zespół uwarunkowany genetycznie z zaburzeniami wzrastania pre – oraz postnatalnie) (159), czy w zespole Floating Harbor (także rzadko występujący zespół uwarunkowany genetycznie z zaburzeniem wzrastania, opóźnionym wiekiem kostnym, dysmorfia twarzy oraz opóźnieniem rozwoju umysłowego) (160). W Polsce akceptowanymi wskazaniami do leczenia hormonem wzrostu są: somatotropinowa niedoczynność przysadki, zespół Turnera, zespół Pradera-Williego oraz zaburzenia rozwoju wewnątrzmacicznego (SGA-IUGR) u pacjentów, którzy nie wyrównali zaległości wzrostowych do 4. roku życia. Hormon wzrostu znajduje również zastosowanie w leczeniu innych zaburzeń niż zaburzenia wzrastania (161).

3.8.5.2 Terapia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu obecnie

Po stwierdzeniu niedoboru hormonu wzrostu, zawsze próbuje się ustalić przyczynę takiej sytuacji. Przede wszystkim konieczne jest wykluczenie patologii prowadzących do zniszczenia przysadki, w tym chorób o podłożu nowotworowym. W razie stwierdzenia przyczyny rozrostowej, należy w pierwszej kolejności wdrożyć leczenie dotyczące choroby podstawowej, a dopiero po jego zakończeniu przystąpić do terapii GH.

Postać farmaceutyczna rhGH to roztwór do iniekcji podskórnych. Somatotropina powinna być podawana codziennie wieczorem ze względu na naturalny rytm wydzielania hormonu wzrostu, którego szczyt przypada w czasie snu, a zwłaszcza w ciągu godziny po zaśnięciu. Miejsce iniekcji powinno być regularnie zmieniane, żeby uniknąć odczynów miejscowych, w tym zaniku tkanki podskórnej. Dawka zalecana w programie lekowym Ministerstwa Zdrowia to: 0,1–0,33 mg (0,3–1,0 IU)/kg m.c./tydzień. Terapię powinno się rozpoczynać od najniższych dawek, a następnie stopniowo zwiększać, w zależności od odpowiedzi wzrostowej oraz stężeń IGF-1 (162).

Na szybkość wzrastania podczas leczenia może mieć wpływ szereg czynników: etiologia niedoboru GH oraz jego nasilenie, dawka rhGH, wiek rozpoczęcia leczenia, współpraca ze strony pacjenta. Podejrzewa się, że nawet ok. 75% pacjentów nie podaje homonu regularnie (163). Odpowiedź wzrostowa jest tym lepsza, im większy jest niedobór wzrostu, im większe opóźnienie wieku kostnego, oraz im lepsza jest prognoza rodzicielska (164).

Badania sugerują, że najlepsza odpowiedź na leczenie występuje w pierwszym roku leczenia (165). Według niektórych doniesień, najlepsza odpowiedź wzrostowa pojawia się już w pierwszym półroczu po rozpoczęciu terapii i na jej podstawie można wnioskować o całym przebiegu leczenia (166). Zjawisko osiągania ponadfizjologicznej szybkości wzrastania po rozpoczęciu leczenia określa się mianem „catch-up”, – czyli nadrabiania zaległości wzrostowych (167).

Wiele zagadnień pozostaje otwartych – czy zasadnym byłoby zwiększenie dawki ponad normę przy późnym rozpoczęciu leczenia lub kontynuowanie zwiększania dawki nie zważając na stężenia IGF-1.

Pomimo tego, że obecnie leczenie hormonem wzrostu należy do bezpiecznych terapii, obowiązkowe jest monitorowanie przebiegu leczenia. Na wizytach kontrolnych wymagane jest zebranie wywiadu, dokonywanie badań antropometrycznych (pomiar masy ciała oraz wzrostu). W odstępach rocznych powinno się również określać wiek kostny. Dodatkowo niektóre badania laboratoryjne należą do standardu monitorowania terapii, np. morfologia krwi z rozmazem, oznaczania: IGF-1, TSH, fT₄, glukozy, hemoglobiny glikowanej oraz wykonywanie testu obciążenia glukozą z pomiarem glikemii oraz insulinemii. Wyższe dawki hormonu mogą prowadzić do upośledzenia tolerancji glukozy. U pacjentów z SNP istnieje również zwiększone ryzyko współwystąpienia niedoczynności tarczycy. Przy bólach okolicy stawów biodrowych konieczne jest wykonanie badania obrazowego w celu wykluczenia złuszczenia głowy

kości udowej. Uważa się, że powikłanie to występuje częściej u dzieci leczonych hormonu wzrostu (168). Niektóre badania kwestionują tę obserwację, wykazując występowanie tego zjawiska w granicach ryzyka populacyjnego oraz zwracają uwagę na możliwe inne przyczyny jak np. otyłość, przebyte urazy, czy wpływ innych zaburzeń hormonalnych (169). Opisywano również wpływ GH na ciśnienie wewnątrzczaszkowe, którego wzrost może dawać objawy pseudotumor cerebri. Dlatego tak istotny jest szczegółowo zebrany wywiad w kierunku objawów ubocznych i baczna obserwacja pacjenta po rozpoczęciu leczenia. Przy podejrzeniu należy wykonać jonogram surowicy krwi, konsultację neurologiczną oraz okulistyczną, ewentualnie badania obrazowe (TK lub MRI). Najczęściej jednak, wystarczy obniżenie na krótki czas dawki leku, aby objawy samoistnie ustąpiły (169).

Do kryteriów wyłączenia z leczenia należą:

1. Złuszczenie głowy kości udowej.
2. Pseudotumor cerebri (idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe).
3. Cukrzyca.
4. Ujawnienie lub wznowa choroby rozrostowej.
5. Brak zgody pacjenta na kontynuację leczenia.
6. Niezadowolający efekt leczenia, tj. przyrost wysokości ciała pacjenta leczonego hormonem wzrostu poniżej 3 cm/rok (nie dotyczy dziewcząt z dojrzałością szkieletu powyżej 14 lat i chłopców z dojrzałością szkieletu powyżej 16 lat).
7. Osiągnięcie wieku kostnego (powyżej 16 lat przez dziewczynkę oraz powyżej 18 lat przez chłopca).

3.8.6 Czynniki wpływające na osiągnięty wzrost końcowy dzieci z SNP pomimo leczenia hormonem wzrostu

1. Wiek pacjenta w momencie rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia – część pacjentów pozostaje nadal zbyt późno diagnozowana w kierunku zaburzeń wzrastania ze względu na zaniechania badań okresowych (niewykonywanie lub nieprawidłowe wykonywanie pomiarów, zaniechanie oznaczeń pozycji centylowej wzrostu dziecka na siatkach centylowych).
2. Ogólnie przyjęte postrzeganie płci żeńskiej, jako niższej – bagatelizowanie oraz traktowanie niskiego wzrostu u dziewczynek, jako normy społecznej, a nie jako problemu medycznego prowadzi do późniejszej w porównaniu z chłopcami diagnostyki i późniejszego rozpoczęcia leczenia, w skrajnych przypadkach również do zaniechania diagnostyki i tym samym leczenia.

3. Wpływ wzrostu rodzicielskiego – wcześniej uważano, że niski wzrost rodziców warunkuje niski wzrost potomstwa. Jednak nie zwracano uwagi na możliwość występowania zaburzeń wzrastania u rodziców. Większość rodziców pacjentów z niskim wzrostem nie była badana w kierunku występowania chorób mogących mieć wpływ na przebieg wzrastania. Problem dotyczy również dzieci bardzo wysokich rodziców. Dzieci te mimo występującego zahamowania wzrastania mogą, ze względu na potencjał genetyczny odziedziczony po rodzicach, nie odbiegać od populacji, co prowadzi do uśpienia czujności zarówno rodziców, jak i lekarzy pierwszego kontaktu.
4. Współpraca ze strony pacjenta – za gorsze efekty leczenie może być odpowiedzialne: nieregularne podawanie leku, pomijanie dawek oraz podania hormonu wzrostu w różnych porach dnia – innych niż zalecana.

4 Cel pracy

Skuteczność terapii hormonem wzrostu u niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki zależy od szeregu różnych czynników. Za jeden z najważniejszych uznaje się wiek pacjenta, w którym rozpoczęto terapię. Wśród innych wymienianych w literaturze są również pokwitanie i płeć pacjenta. Choć przyjmuje się, że leczenie hormonem wzrostu powinno być rozpoczęte możliwie najwcześniej, w wytycznych terapeutycznych brakuje jasno określonego przedziału wiekowego, w którym rozpoczęcie terapii daje najlepsze efekty wzrostowe. W związku z tym sformułowano następujące cele badawcze:

1. Głównym celem pracy była ocena zależności pomiędzy uzyskanym wzrostem końcowym, a wiekiem, w którym rozpoczęto terapię hormonem wzrostu, z próbą określenia przedziału wiekowego, w którym rozpoczęcie leczenia daje najlepsze efekty wzrostowe.
2. Dodatkowym celem pracy była analiza wpływu płci i zapoczątkowania dojrzewania płciowego na osiągany wzrost końcowy oraz próba określenia wskazań do potencjalnej intensyfikacji terapii hormonem wzrostu.

5 Materiał i metody badań

5.1 Grupa badana

Analizą retrospektywną na podstawie dokumentacji medycznej objęto łącznie 190 pacjentów ze zdiagnozowaną izolowaną, częściową somatotropinową niedoczynnością przysadki, leczonych hormonem wzrostu w latach 2004–2020 w Szpitalu Klinicznym im. Karola Jonschera w Poznaniu. Zebrano dane pacjentów pochodzące z dokumentacji medycznej, tj. wniosków do Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu o zgodę na rozpoczęcie leczenia oraz wizyt kontrolnych, przed rozpoczęciem leczenia, po 6 miesiącach, 1 roku, 2 latach oraz po zakończeniu leczenia. W trakcie zbierania danych do analizy retrospektywnej leczenie rhGH zakończyło 104 pacjentów, natomiast u pozostałych 86 pacjentów, przeprowadzono analizę efektów leczenia oraz porównano parametry auksologiczne wyłącznie do 2 roku terapii (dane uzyskane z dokumentacji medycznej w kontroli przed rozpoczęciem leczenia, po 6 miesiącach, 1 roku oraz 2 latach leczenia).

Badanie własne, było badaniem retrospektywnym przeprowadzonym na podstawie dokumentacji medycznej i nie nosiło cech eksperymentu medycznego. Nie wymagało zgody Komisji Bioetycznej. Fakt ten został potwierdzony pisemnie poprzez przewodniczącego Komisji Bioetycznej [załącznik 1].

5.2 Kryteria kwalifikacji dzieci do badania

Wszyscy pacjenci spełnili kryteria kwalifikacji do leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu somatotropinowej niedoczynności przysadki, w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia – przy zastosowaniu ogólnie przyjętych w Polsce metod diagnostycznych (w załączeniu program terapeutyczny) [załącznik 2]. Warunkiem kwalifikacji pacjentów do mojego badania było wykluczenie: choroby rozrostowej OUN, zespołu pustego siodła oraz mikrogruczolaków przysadki w badaniu rezonansem magnetycznym. Wysokość ciała poniżej 3. centyla dla wieku i płci oceniana była na siatkach centylowych dla dzieci polskich według I. Palczewskiej i Z. Niedźwieckiej (170).

Do badania zakwalifikowano wyłącznie pacjentów niskorosłych z izolowaną, częściową niedoczynnością przysadki – maksymalny wyrzut hormonu wzrostu mieścił się w zakresie 5–10 ng/ml (171), bez chorób współistniejących. Z grupy badanej zostali

wykluczeni pacjenci z niedoborami pozostałych hormonów przysadkowych, wielohormonalną niedoczynnością przysadki oraz zespołami wad genetycznych.

U pacjentów oceniono wiek kostny, jako opóźniony metodą Greulich'a-Pyle. W metodzie tej porównywano zdjęcie RTG nadgarstka oraz kości śródręcza ręki niedominującej z opublikowanym przez badaczy Williama Waltera Greulich'a i Sarah Idell Pyle „Atlasem radiograficznym szkieletowego rozwoju ręki i nadgarstka” (172).

W badaniach podmiotowych, przedmiotowym oraz laboratoryjnych zostały wykluczone inne przyczyny mogące powodować niskorosłość jak np. zaburzenia wchłaniania i trawienia, niedokrwistość, obciążenia dotyczące ciąży oraz porodu (wykluczono SGA i IUGR wśród pacjentów). U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem diagnostyki sekrecji hormonu wzrostu wykluczono wrodzoną niedoczynność tarczycy. Dzieci, u których pojawiły się w trakcie leczenia hormonem wzrostu niedobory hormonów tarczycy, wynikające z gwałtownego przyspieszenia szybkości wzrastania, otrzymały odpowiednie leczenie zapewniające eutyreozę.

U tak wybranych pacjentów zostały wykonane profile wydzielania GH. Jako pierwszy test przeprowadzono ocenę fizjologicznego wydzielania GH po zaśnięciu. Stężenie GH zostało oznaczane w surowicy krwi bezpośrednio po zaśnięciu i dalej co 30 min przez 2 h. Do badania użyto testów immunoradiometrycznych DIASource hGH-IRMA (DIASource Immuno Assays Belgia) z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych (czułość testu wynosi 0,04 μ IU/ml). Jeżeli maksymalne stężenie GH nie przekroczyło 10 ng/ml, to następnie wykonywano dwa testy stymulacyjne z użyciem różnych bodźców farmakologicznych (insuliny, glukagonu lub klonidyny). Wybierano rodzaj bodźca farmakologicznego o parenteralnej drodze podania, aby ograniczyć wpływ szybkości wchłaniania w przewodzie pokarmowym, na uzyskane wyrzuty GH. Krew do badań, w przypadku testu z insuliną pobierano co 30 min przez 2 h, a w teście z glukagonem przez 3 godziny co 30 minut z pominięciem pobrania w 30 minucie. Wyniki poniżej 10 ng/ml we wszystkich próbkach w trakcie dwóch testów stymulacyjnych i w teście nocnym potwierdzały rozpoznanie somatotropinowej niedoczynności przysadki.

Dzieci były leczone preparatem hormonu wzrostu Genotropin, lub Omnitrope (było to uzależnione od przetargu krajowego). Dawka leku zmieniała się w trakcie leczenia. Była dostosowywana indywidualnie do pacjenta oraz efektów leczenia podczas wizyt kontrolnych. Mieściła się w standardowym zakresie 0,170–0,184 mg/kg m.c./tydz. (podzielona na codzienne iniekcje). Lek podawano podskórnie przed snem.

Leczenie zakończono po osiągnięciu przez pacjenta szybkości wzrastania mniejszej niż 3 cm w przeliczeniu na rok – wyliczonej na podstawie szybkości wzrastania w okresie 3 miesięcy pomiędzy wizytami kontrolnymi. W chwili zakończenia podawania hormonu wzrostu na zdjęciu radiologicznym ręki niedominującej wykazywano „zamknięcie” przynasad – wskazujące na zakończenie procesów wzrostowych kości długich.

5.3 Ocena rozwoju somatycznego dzieci w grupie badanej

Wszystkie dane dotyczące pacjentów uzyskano z dokumentacji medycznej sporządzonej podczas wizyt kontrolnych (przed rozpoczęciem leczenia, podczas jego trwania oraz po zakończeniu terapii) przez lekarzy prowadzących leczenie rhGH.

Przebieg ciąży oraz ewentualne choroby towarzyszące mogące wykluczyć pacjenta z badania, zostały zebrane w ramach udokumentowanego wywiadu lekarskiego. Wartości masy i długości ciała po urodzeniu zostały zaczerpnięte z książeczki zdrowia dziecka.

Pomiary wysokości ciała przed rozpoczęciem terapii, w trakcie jej trwania i po zakończeniu leczenia, były prowadzone w wystandaryzowanych warunkach z dokładnością do 1 mm przy użyciu wzrostomierza typu Harpenden. Dzieci w trakcie pomiaru przyjmowały pozycję stojącą, wyprostowaną z ułożeniem głowy w pozycji frankfurckiej. Masę ciała określano przy pomocy wagi lekarskiej elektronicznej (dokładność 0,05 kg; RADWAG C 315/WPT OW). Analizę uzyskanych parametrów przeprowadzono w oparciu o siatki centylowe według Palczewskiej i Niedźwieckiej (170).

Stadium dojrzewania płciowego zostało ocenione wg skali Tannera (173,174), przez lekarza prowadzącego wizytę kontrolną (przed rozpoczęciem, podczas oraz na zakończenie leczenia rhGH) z odpowiednią adnotacją do dokumentacji medycznej.

5.4 Parametry auksologiczne rodziców dzieci badanych

Dane dotyczące wzrostu obojga rodziców zostały określone na podstawie dokładnych pomiarów wykonanych przy kwalifikacji pacjenta do leczenia rhGH. Wynikało to z wniosku o wyrażenie zgody na terapię przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu.

5.5 Monitorowanie terapii

W grupie badanej, zgodnie z wytycznymi programu lekowego „Leczenie niskorosłych dzieci z SNP” hormonem wzrostu [załącznik 2], przeprowadzano co

3 miesiące wizytę kontrolną. U pacjentów oceniano szybkość wzrastania, wysokość ciała oraz masę ciała. Pacjenci byli również badani w celu wykluczenia działań niepożądanych oraz objawów ubocznych terapii hormonem wzrostu. U każdego z pacjentów kontrolowano w odstępach 6-miesięcznych stężenie TSH oraz fT4 w surowicy krwi na czczo. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy, która pojawiła się w trakcie terapii hormonem wzrostu, zastosowano leczenie substytucyjne preparatem lewotyroksyny. Oznaczenia TSH i fT4 u tych pacjentów wykonywano przed podaniem dziennej dawki tyroksyny. U każdego dziecka zgodnie z wytycznymi programu lekowego oznaczano: poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie glukozy na czczo oraz stężenia IGF-1. Kontrola wieku kostnego była wykonywana 1 raz w roku. Przebieg każdej wizyty kontrolnej został skrupulatnie odnotowany do dokumentacji medycznej – na podstawie, której zebrano dane do analizy retrospektywnej.

5.6 Kwalifikacja dzieci do poszczególnych podgrup

Przy podziale pacjentów na podgrupy uwzględniono fizjologiczne różnice w szybkości wzrastania w poszczególnych okresach rozwoju dziecka oraz nakładanie się na te procesy dojrzewania płciowego. Chcąc porównać szybkość wzrastania oraz efekty terapii na poszczególnych etapach leczenia w zależności od wieku rozpoczęcia terapii wydzielono podgrupy o podobnej liczebności, umożliwiające wykonanie wyliczeń statystycznych. Ze względu na różną liczebność podgrup uwzględniających pojedyncze lata wieku metrykalnego w momencie rozpoczynania terapii u dzieci kończących leczenie w trakcie zbierania danych do analizy retrospektywnej [tabela 1] oraz zwracając uwagę na ww. procesy, dokonano podziału grupy badanej na 3 podgrupy ze względu na wiek w momencie rozpoczęcia leczenia:

- < 9 r.ż. – 60 dzieci (29,7%),
- 9–13 r.ż. – 72 dzieci (35,6%),
- > 13 r.ż. – 58 dzieci (28,7%).

Dodatkowo na 2 podgrupy ze względu na płeć:

- Chłopcy – 137 (72,1%),
- Dziewczynki – 53 (27,9%).

Oraz 2 podgrupy ze względu na stopień zaawansowania dojrzewania płciowego w momencie rozpoczynania leczenia:

- Dzieci przed okresem pokwitania – 127 osób (66,8%),
- Dzieci z rozpoczętym pokwitaniem – 61 osób (32,1%).

Tabela 1. W tabeli przedstawiono liczbę pacjentów po podziale ze względu na wiek metrykalny w momencie rozpoczynania terapii hormonem wzrostu.

Wiek metryk. pacjentów w chwili rozpoczęcia terapii GH	Płeć pacjentów	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie GH (płeć)	Liczba pacjentów kończących leczenie GH (płeć)	Łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie GH	Łączna liczba pacjentów kończących leczenie GH	Średnie HSDS na początku leczenia (HSDS0)	Średnie HSDS na zakończenie leczenia (HSDSz)
4 lata	Chłopcy	3	0	4	0	-4	—
	Dziewczynki	1	0				—
5 lat	Chłopcy	9	1	13	3	-3,38	-0,29
	Dziewczynki	4	2				-0,075
6 lat	Chłopcy	18	3	23	6	-3,09	0,32
	Dziewczynki	5	3				-0,49
7 lat	Chłopcy	13	6	18	7	-2,78	-0,6
	Dziewczynki	5	1				0,47
8 lat	Chłopcy	10	1	13	4	-2,84	0,13
	Dziewczynki	3	3				-0,29
9 lat	Chłopcy	6	1	12	3	-2,78	-1,34
	Dziewczynki	6	2				-0,97
10 lat	Chłopcy	11	2	17	5	-2,64	-0,49
	Dziewczynki	6	3				-1,25
11 lat	Chłopcy	9	6	17	12	-2,78	-1,39
	Dziewczynki	8	6				-1,23
12 lat	Chłopcy	10	9	15	14	-2,78	-1,6
	Dziewczynki	5	5				-1,6
13 lat	Chłopcy	17	13	21	17	-2,8	-1,57
	Dziewczynki	4	4				-1,51
14 lat	Chłopcy	14	13	20	17	-2,95	-1,54
	Dziewczynki	6	4				-2,31
15 lat	Chłopcy	14	13	14	13	-3,27	-1,39
	Dziewczynki	0	0				—
16 lat	Chłopcy	3	3	3	3	-5,25	-1,65
	Dziewczynki	0	0				—

5.7 Wskaźniki auksologiczne

W grupach porównano następujące wskaźniki auksologiczne:

1. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego (mid-parental height SDS, mpSDS) ze wzoru:

$$mpSDS = \frac{\frac{H \text{ matki} [cm] - H50c [cm]}{0,5 \times (H50c [cm] - H3c [cm])} + \frac{H \text{ ojca} [cm] - H50c [cm]}{0,5 \times (H50c [cm] - H3c [cm])}}{2}$$

H – wysokość ciała

$H50c$ – wysokość ciała dla 50. centyla

$H3c$ – wysokość ciała dla 3. centyla

2. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (HSDS) wyliczono ze wzoru:

$$HSDS = \frac{H [cm] - H50c [cm]}{0,5 \times (H50c [cm] - H3c [cm])}$$

H – wysokość ciała

$H50c$ – wysokość ciała dla 50. centyla

$H3c$ – wysokość ciała dla 3. centyla

3. Średni przyrost wzrostu (increase height standard deviation score, $\Delta HSDS$).
4. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu pacjenta w odniesieniu do wzrostu rodzicielskiego:

$$HSDS - mp\ SDS$$

5. Szybkość wzrastania (height velocity, HV) na podstawie przyrostu wysokości ciała na przestrzeni min. 6 miesięcy w przeliczeniu na rok (wynik podawany w cm/rok).
6. Poziom IGF-1 w odniesieniu do populacji (IGF-1SDS) (175):

$$z = \{[(IGF-1/M)^L] - 1\} / L \times S$$

L – dla chłopców – 0.4568

L – dla dziewczynek – 0.4595

M – zmienna odczytana z tabel publikacji (175)

S – zmienna odczytana z tabel publikacji (175)

7. Wzrost docelowy (target height, TH), czyli szacowaną na podstawie wzrostu rodziców wysokość ciała, którą pacjent powinien osiągnąć. Wzrost docelowy wylicza się ze wzorów oddzielnych dla dziewczynek i chłopców:

– dla chłopców:

$$TH = \frac{1}{2} (\text{wzrost matki} + \text{wzrost ojca} + 13 [cm])$$

– dla dziewczynek:

$$TH = \frac{1}{2} (\text{wzrost matki} + \text{wzrost ojca} - 13 [cm])$$

8. Skorygowany HSDS (corrected height standard deviation score, $corrHSDS$) czyli odchylenie aktualnego wzrostu od wzrostu docelowego:

$$corrHSDS = HSDS - THSDS$$

9. Wskaźnik odchylnia standardowego wzrostu docelowego (target height standard deviation score, THSDS) ze wzoru:

$$TH\ SDS = \frac{TH - AH\ 50c}{\frac{1}{2} \times (AH50c - AH3c)}$$

AH – wysokość ciała osoby dorosłej tej samej płci

AH50c – wysokość ciała dla 50. centyla dla osoby 18 letniej odczytana z siatki centylowej zastosowanej do oceny wzrostu dziecka

AH3c – wysokość ciała dla 3. centyla dla osoby 18 letniej odczytana z siatki centylowej zastosowanej do oceny wzrostu dziecka

Parametry auksologiczne zostały porównane z siatkami centylowymi dla dzieci polskich według I. Palczewskiej i Z. Niedźwieckiej (170). Zebrano również dane dotyczące wzrostu rodziców i odniesiono je do tych samych siatek centylowych. Szczegółowe dane w badanych grupach przedstawione zostały na dołączonych tabelach oraz wykresach.

5.8 Analiza statystyczna

Do analizy użyto programu IBM SPSS Statistics 26. Jako poziom istotności przyjęto wartość 0,05. W pierwszej kolejności dla wszystkich danych sprawdzony został rozkład normalny – w tym celu został użyty test Shapiro-Wilka. Wartości *p* poniżej przyjętego poziomu istotności 0,05 świadczą o odrzuceniu hipotezy o rozkładzie normalnym w danych. Ze względu na brak rozkładu normalnego w większości danych oraz utworzenie trzech grup wiekowych pacjentów, do analizy przyjęto testy z grupy testów nieparametrycznych, w szczególności test nieparametryczny dla *n* zmiennych niezależnych Kruskala-Wallisa. Sprawdzono, czy występuje istotna różnica między badanymi parametrami w grupach. W celu dalszej analizy parametrów, w których wykryto istotne różnice, zastosowano test post-hoc (test Bonferroniego). Natomiast dla zbadania różnic w proporcjach w badanych populacjach użyto z-testu.

6 Wyniki badań własnych i ich omówienie

6.1 Charakterystyka badanej grupy

Grupa badana obejmowała łącznie 190 dzieci obojga płci, którzy rozpoczynali leczenie hormonem wzrostu w wieku między 4,5–16,58 r.ż.. Średnia wartość maksymalnego wyrzutu hormonu wzrostu przed rozpoczęciem leczenia wyniosła $7,28 \text{ ng/ml} \pm 1,39$ (mediana $7,05 \text{ ng/ml}$). Średnie stężenie IGF-1 w surowicy krwi przed rozpoczęciem leczenia, wyrażone w IGF-1SDS wyniosło $-1,18 \pm 0,54$ (mediana $-1,15$) [tabela 2].

Średni wiek metrykalny całej grupy badanej, w momencie rozpoczęcia leczenia, wynosił $10,44 \text{ lat} \pm 3,335$ (mediana $10,58 \text{ lat}$). Pomiędzy chłopcami, a dziewczynkami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wieku metrykalnym w momencie rozpoczynania leczenia ($p = 0,43$). Chłopcy rozpoczynali leczenie pomiędzy 4,5–16,58 r.ż., średnia wieku dla chłopców wyniosła $10,55 \text{ lat} \pm 3,448$ (mediana $10,63 \text{ lat}$). Dziewczynki rozpoczynały leczenie pomiędzy 4,92–14,75 r.ż., ze średnią przypadającą na $10,17 \text{ lat} \pm 3,041$ (mediana $10,58 \text{ lat}$) [tabela 2, tabela 3].

W chwili zakończenia terapii GH wiek pacjentów wahał się pomiędzy 12,25–20,92 lat, ze średnią $16,38 \text{ lat} \pm 1,637$ (mediana $16,42 \text{ lat}$). Zachodzi istotna różnica w wieku metrykalnym po zakończeniu leczenia u chłopców i dziewczynek ($p = 0,00$). Wiek metrykalny zakończenia leczenia u chłopców był istotnie wyższy niż u dziewczynek. Wiek metrykalny dziewcząt wypadał w zakresie 12,5–17,92 lat, ze średnią $14,73 \text{ lat} \pm 1,257$ (mediana $14,58 \text{ lat}$). A wiek metrykalny chłopców w przedziale 14,67–20,92 lat ze średnią $17,19 \text{ lat} \pm 1,113$ (mediana $17,25 \text{ lat}$) [tabela 3].

Wiek kostny przed rozpoczęciem leczenia oscylował w zakresie 0,25–14 lat (średnia wyniosła $7,93 \text{ lat} \pm 3,458$, mediana 8 lat). Pomiędzy grupą dziewcząt i chłopców nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących średniego wieku kostnego przed leczeniem ($p = 0,521$). U chłopców wiek kostny mieścił się w zakresie 1,5–14 lat, wartość średnia wyniosła $8,05 \text{ lat} \pm 3,581$ (mediana 8 lat). Wiek kostny dziewczynek wypadał natomiast tylko nieznacznie niżej, bo pomiędzy 0,25–14 lat, ze średnią $7,65 \text{ lat} \pm 3,160$ (mediana 7 lat) [tabela 2, tabela 3].

Wzrost całej badanej grupy przed leczeniem plasował się między 89,2 cm, a 158,2 cm. Średnia wysokość ciała na początku leczenia wyniosła $126,52 \text{ cm} \pm 16,778$ (mediana $127,3 \text{ cm}$). Masa ciała mieściła się w zakresie 9,54–65,7 kg, przy średniej $28,75 \text{ kg} \pm 11,162$ (mediana $25,55 \text{ kg}$) [tabela 2, tabela 3].

Na podstawie wzrostu rodziców wyliczono wzrost docelowy pacjentów oraz wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu docelowego. Wzrost docelowy dziewczynek mieścił się w zakresie od 152–170,5 cm, średnio wyniósł $162,02 \text{ cm} \pm 4,330$ (mediana 161,5 cm) i był istotnie niższy od wzrostu docelowego chłopców ($p = 0,000$). Wzrost docelowy chłopców mieścił się w zakresie 163–186,5 cm, średnio $174,25 \text{ cm} \pm 4,884$ (mediana 174,5 cm) [tabela 2, tabela 3]. Aby móc porównać wzrost docelowy pomiędzy grupami wyliczono THSDS. Wartość minimalna dla całej grupy wyniosła -2,67, maksymalna 1,25, średnie THSDS $-0,76 \pm 0,789$ (mediana -0,75). Średnie THSDS dla chłopców wyniosło $-0,79 \pm 0,815$ (mediana -0,75) i nie różniło się istotnie od THSDS w grupie dziewczynek ($p = 0,318$), gdzie wartość średnia wyniosła $-0,66 \pm 0,721$ (mediana -0,75) [tabela 2, tabela 3].

MpSDS mieścił się pomiędzy -4,66, a 1,39. Średni mpSDS wyniósł -0,78, odchylenie standardowe $\pm 0,853$ (mediana -0,75). Nie wykazano różnic w wielkości wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego w grupach badanych chłopców i dziewcząt ($p = 0,789$) [tabela 2, tabela 3].

Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu przed leczeniem (HSDS0) wyniósł minimalnie -6,5, maksymalnie -2, średnia wyniosła $-2,96 \pm 0,795$ (mediana -2,8). Wykazano brak istotnych różnic pomiędzy płciami ($p = 0,290$) [tabela 2, tabela 3]. Skorygowany wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu, pokazujący jak dalece jest odchylony wzrost pacjenta od wzrostu docelowego wyniósł średnio $-2,19 \pm 1,063$ (mediana -2,11), przy wartości minimalnej -6,75 oraz maksymalnej 0,69 nie różniąc się istotnie pomiędzy grupami chłopców i dziewcząt ($p = 0,789$) [tabela 2, tabela 3]. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu skorygowany o wzrost rodzicielski był zbliżony do skorygowanego wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu. Wartość minimalna wyniosła -6,76, maksymalna 0,79, średnia $-2,17 \pm 1,097$ (mediana -2,1). Dla obu płci parametr ten wypadł podobnie ($p = 0,906$). Szybkość wzrastania przed rozpoczęciem leczenia mieściła się w przedziale 0,7–8,1 cm/rok. Średnia szybkość wzrastania wyniosła $4,1 \text{ cm/rok} \pm 7,275$ (mediana 4,1 cm/rok). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szybkości wzrastania pomiędzy płciami ($p = 0,900$) [tabela 2, tabela 3].

Poniższe tabele przedstawiają charakterystykę parametrów i wskaźników antropometrycznych w badanej grupie, pozostałe wskaźniki aukuologiczne i ich porównanie zostaną przedstawione w dalszej części pracy.

Tabela 2. Charakterystyka badanej grupy.

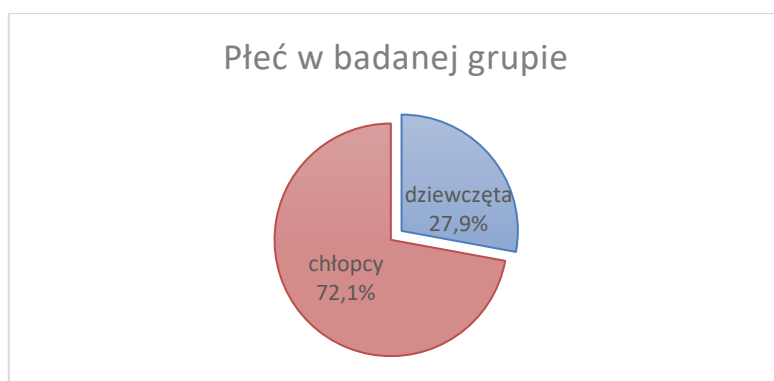
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Wzrost [cm]	126,52	127,30	16,778	89,20	158,20
Masa [kg]	28,75	25,55	11,162	9,54	65,70
Wiek metrykalny (rozp. leczenia)	10,44	10,58	3,335	4,50	17,25
Wiek kostny (rozp. leczenia)	7,93	8,00	3,458	0,25	14,00
Wzrost ojca [cm]	174,93	176,00	6,001	160,00	192,00
Wzrost matki [cm]	160,90	160,00	5,985	141,00	178,00
Maksymalny wyrzut hormonu wzrostu [ng/ml] (rozp. leczenia)	7,28	7,05	1,39	5,1	9,9
Stężenie IGF-1 (IGF-1SDS) (rozp. leczenia)	-1,18	-1,15	0,54	-2,5	-0,2
THSDS (wsk. odchylenia standardowego wzrostu docelowego) (rozp. leczenia)	-0,76	-0,75	0,789	-2,67	1,25
mpSDS (wsk. odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego)	-0,78	-0,75	0,853	-4,66	1,39
HSDS0 (wsk. odchylenia standardowego wzrostu przed leczeniem)	-2,96	-2,80	0,795	-6,50	-2
corrHSDS0 (skorygowany HSDS0, odchylenie wzrostu przed leczeniem od wzrostu docelowego)	-2,19	-2,11	1,063	-6,75	0,69
HSDS0-mpSDS (wsk. odchylenia standardowego wzrostu przed leczeniem skorygowany o wzrost rodzicielski)	-2,17	-2,10	1,097	-6,76	0,79
HV0 (szybkość wzrastania przed leczeniem)	4,10	4,10	7,275	0,70	8,10
Wiek metryk. zakoń. leczenia	16,38	16,42	1,637	12,25	20,92
Wiek kostny zakoń. leczenia	14,71	15,00	1,320	12,00	17,00

Tabela 3. Charakterystyka badanej grupy po podziale ze względu na płeć na początku leczenia oraz wiek metrykalny i kostny na zakończenie leczenia.

	Płeć	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max	Wartość p
Wzrost [cm]	Chłopcy	127,08	128,25	17,352	89,2	158,2	$p = 0,523$
	Dziewczęta	125,13	125,00	15,293	92,2	150,2	
Masa [kg]	Chłopcy	29,50	25,54	11,901	12,48	65,70	$p = 0,366$
	Dziewczęta	26,89	26,08	8,912	9,54	46,96	
Wiek metr.	Chłopcy	10,55	10,63	3,448	4,50	16,58	$p = 0,430$
	Dziewczęta	10,17	10,58	3,041	4,92	14,75	
Wiek kostny	Chłopcy	8,05	8,00	3,581	1,50	14,00	$p = 0,521$
	Dziewczęta	7,65	7,00	3,160	0,25	14,00	
TH (wzrost docelowy)	Chłopcy	174,25	174,5	4,884	163,0	186,5	$p = 0,000$
	Dziewczęta	162,02	161,5	4,330	152,0	170,5	
THSDS (SDS wzrostu docelowego)	Chłopcy	-0,79	-0,75	0,815	-2,67	1,25	$p = 0,318$
	Dziewczęta	-0,66	-0,75	0,721	-2,33	0,75	
Wiek metr. (koniec leczenia)	Chłopcy	17,19	17,25	1,113	14,67	20,92	$p = 0,000$
	Dziewczęta	14,73	14,58	1,257	12,50	17,92	
Wiek kostny (koniec leczenia)	Chłopcy	15,44	15,50	0,836	12,50	17,00	$p = 0,000$
	Dziewczęta	13,23	13,00	0,750	12,00	16,00	

6.1.1 Płeć w badanej grupie

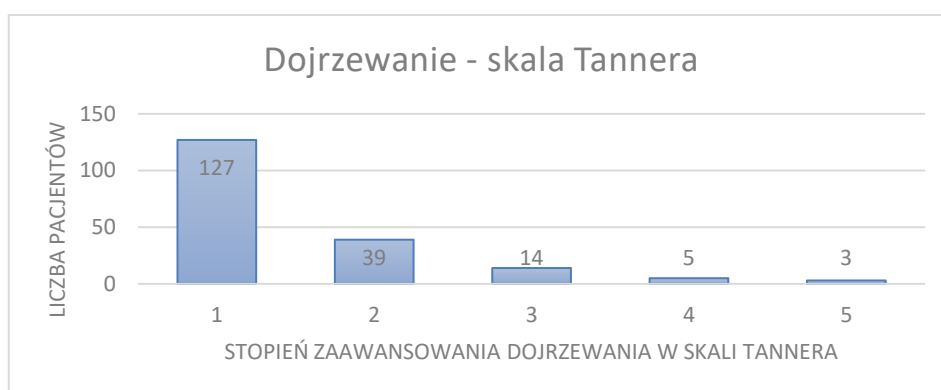
Podział według płci w badanej grupie wynosił odpowiednio: 53 dziewczynki (27,9%) i 137 chłopców (72,1%) [wykres 1]. Ze względu na zbliżone wyniki w parametrach i wskaźnikach antropometrycznych oraz auksologicznych pomiędzy chłopcami i dziewczynkami wystąpiła możliwość ujęcia wszystkich dzieci w jedną kohortę [tabela 3]. Homogenność grupy zmniejszyła ewentualny wpływ innych czynników na wyniki badania. Również ze względu na dużo mniejszą liczbę dziewczynek w badaniu, która uniemożliwiłaby dalsze obliczenia statystyczne po podziale na podgrupy ze względu na wiek, zdecydowano się na przydzielenie pacjentów do 3 podgrup wiekowych bez dalszego podziału ich ze względu na płeć.



Wykres 1. Płeć w badanej grupie.

6.1.2 Dojrzewanie płciowe w badanej grupie

W momencie rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu dojrzałość płciowa dzieci odpowiadała jednemu z pięciu stadiów dojrzałości płciowej według skali Tannera (176) [tabela 4, wykres 2]. Ze względu na stopień zaawansowania dojrzewania płciowego dzieci podzielono na dwie grupy: dzieci w okresie przedpokwitaniowym (tj. w I stadium dojrzewania płciowego w skali Tannera) grupa ta liczyła 127 osób (66,8%) oraz dzieci z rozpoczętym pokwitaniem, czyli 61 osób (32,1%).



Wykres 2. Stopnie zaawansowania dojrzewania płciowego według skali Tannera.

Tabela 4. Stopnie zaawansowania dojrzewania płciowego według skali Tannera.

Stadium dojrzewania płciowego wg. skali Tannera	Liczba pacjentów	Procent pacjentów
1	127	66,8
2	39	20,5
3	14	7,4
4	5	2,6
5	3	1,6

6.2 Wpływ wieku rozpoczynania leczenia na uzyskiwane wyniki w trakcie leczenia

W celu sprawdzenia wpływu wieku rozpoczynania leczenia na osiągnięty wzrost końcowy, dzieci zostały podzielone w trzy podgrupy. Grupa I: poniżej 9 r.ż. (60 dzieci, 29,7%), grupa II: od 9 do 13 r.ż. (72 dzieci, 35,6%) oraz grupa III: powyżej 13 r.ż. (58 dzieci, 28,7%). Ze względu na brak rozkładu normalnego w większości danych, do analizy przyjęto testy z grupy testów nieparametrycznych (w szczególności test nieparametryczny dla zmiennych niezależnych Kruskala-Wallisa). Następnie dane poddano testowi post-hoc Bonferroniego, aby sprawdzić, w których przypadkach zachodzą istotne różnice.

6.2.1 Porównanie statystyczne parametrów auksologicznych w grupach wiekowych

6.2.1.1 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (HSDS) w badanych grupach wiekowych

- **HSDS0 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami HSDS0 w badanych grupach. Następnie dane poddano testowi post-hoc Bonferroniego, aby sprawdzić, w których przypadkach zachodzą istotne różnice. W grupie dzieci poniżej 9 r.ż. HSDS0 jest istotnie niższe niż w grupie dzieci 9–13 r.ż.. Pomiędzy pozostałymi grupami brak statystycznie istotnych różnic [tabela 5, wykres 3].
- **HSDS6m (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami hSDS6m w badanych grupach [tabela 6, wykres 4].
- **HSDS1 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami hSDS1 w badanych grupach [tabela 7, wykres 5].
- **HSDS2 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDS2 w badanych grupach [tabela 8, wykres 6].
- **HSDSz (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami HSDSz w badanych grupach. Następnym kroku dane poddano testowi post-hoc Bonferroniego, aby sprawdzić, w których przypadkach zachodzą istotne różnice. W grupie

dzieci poniżej 9 r.ż. HSDSz jest istotnie wyższe niż w grupie dzieci 9–13 r.ż. oraz w grupie dzieci powyżej 13 r.ż.. Pomędzy grupami 9–13 r.ż. i powyżej 13 r.ż. brak statystycznie istotnych różnic [tabela 9, wykres 7].

Tabela 5. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii (HSDS0) w badanych grupach wiekowych.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-3,12	-2,88 ^A	0,943	-5,90	-2,00
9–13 r.ż.	-2,77	-2,60 ^B	0,616	-4,70	-2,00
Powyżej 13 r.ż.	-3,02	-2,70 ^C	0,801	-6,50	-2,00
ABC p=0,045; AB p=0,024; AC p=0,761; BC p=0,051					

Tabela 6. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii (HSDS6m) w badanych grupach wiekowych.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-2,53	-2,30 ^A	0,959	-5,40	-1,30
9–13 r.ż.	-2,38	-2,30 ^B	0,682	-4,70	-1,40
Powyżej 13 r.ż.	-2,65	-2,50 ^C	0,972	-5,67	-1,09
ABC p=0,326					

Tabela 7. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii (HSDS1) w badanych grupach wiekowych.

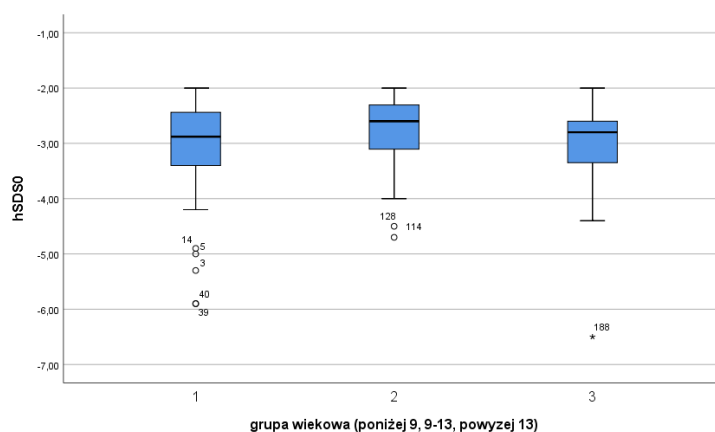
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-2,16	-1,87 ^A	1,027	-5,33	-0,77
9–13 r.ż.	-2,20	-2,10 ^B	0,683	-4,38	-1,16
Powyżej 13 r.ż.	-2,35	-2,25 ^C	0,929	-4,82	-0,66
ABC p=0,291					

Tabela 8. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii (HSDS2) w badanych grupach wiekowych.

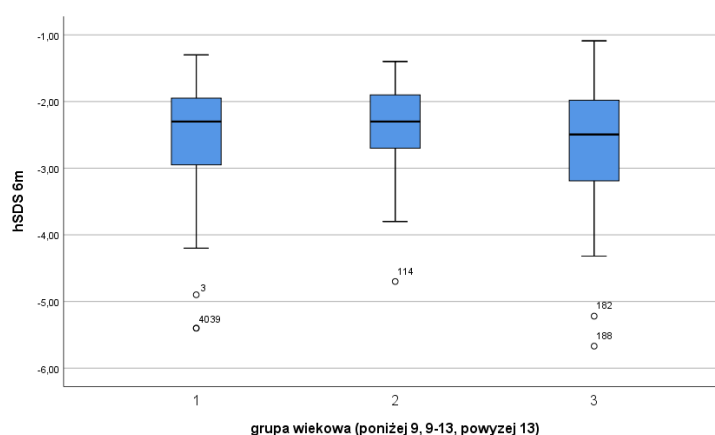
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-1,61	-1,53 ^A	0,962	-4,69	-0,40
9–13 r.ż.	-1,89	-1,80 ^B	0,763	-4,03	-0,58
Powyżej 13 r.ż.	-2,05	-1,88 ^C	1,028	-4,80	-0,19
ABC p=0,633					

Tabela 9. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii (HSDSz) w badanych grupach wiekowych.

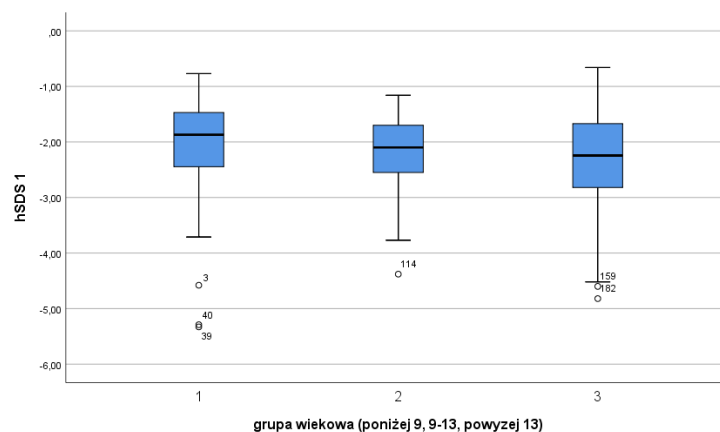
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-0,52	-0,42 ^A	0,988	-2,19	1,02
9–13 r.ż.	-1,29	-1,11 ^B	0,949	-3,98	0,13
Powyżej 13 r.ż.	-1,51	-1,40 ^C	1,165	-4,37	1,58
ABC p=0,006; AB p=0,015; AC p=0,001; BC p=0,357					



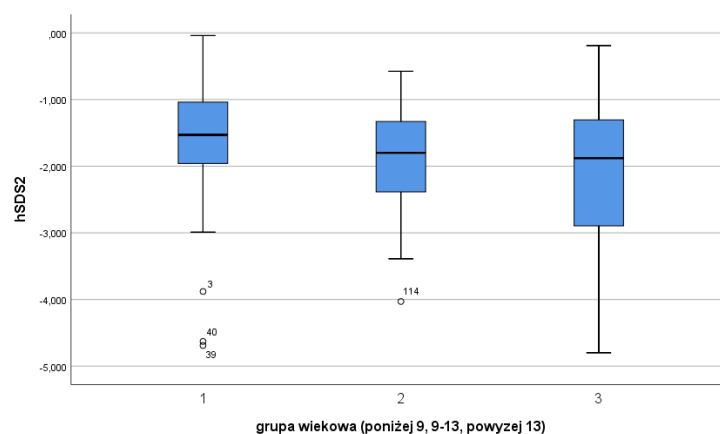
Wykres 3. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii (HSDS0) w badanych grupach wiekowych.



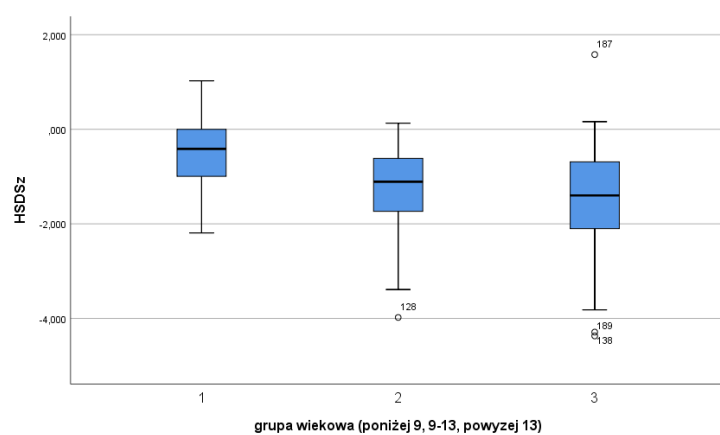
Wykres 4. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii (HSDS6m) w badanych grupach wiekowych.



Wykres 5. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii (HSDS1) w badanych grupach wiekowych.



Wykres 6. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii (HSDS2) w badanych grupach wiekowych.



Wykres 7. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii (HSDSz) w grupach wiekowych.

6.2.1.2 Przyrost wzrostu na podstawie przyrostu wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (Δ HSDS) w badanych grupach wiekowych

- **Δ HSDS6m (przyrost wzrostu po 6 miesiącach terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami Δ HSDS6m w badanych grupach. Dane poddano testowi post-hoc Bonferroniego, aby sprawdzić, w których przypadkach zachodzą istotne różnice. W grupie dzieci poniżej 9 r.ż. Δ HSDS6m jest istotnie wyższe niż w grupie dzieci 9–13 r.ż. oraz w grupie dzieci powyżej 13 r.ż.. Pomiedzy grupami 9–13 r.ż. i powyżej 13 r.ż. brak statystycznie istotnych różnic [tabela 10, wykres 8].
- **Δ HSDS1 (przyrost wzrostu po 1 roku terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami Δ HSDS1 w badanych grupach. Dane poddano testowi post-hoc Bonferroniego, aby sprawdzić, w których przypadkach zachodzą istotne różnice. W grupie dzieci poniżej 9 r.ż. Δ HSDS1 jest istotnie wyższe niż w grupie dzieci 9–13 r.ż. oraz w grupie dzieci powyżej 13 r.ż.. Pomiedzy grupami 9–13 r.ż. i powyżej 13 r.ż. brak statystycznie istotnych różnic [tabela 11, wykres 9].
- **Δ HSDS2 (przyrost wzrostu w 2 roku terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami Δ HSDS2 w badanych grupach. Dane poddano testowi post-hoc Bonferroniego, aby sprawdzić, w których przypadkach zachodzą istotne różnice. W grupie dzieci poniżej 9 r.ż. Δ HSDS2 jest istotnie wyższe niż w grupie dzieci 9–13 r.ż. oraz w grupie dzieci powyżej 13 r.ż.. Pomiedzy grupami 9–13 r.ż. i powyżej 13 r.ż. brak statystycznie istotnych różnic [tabela 12, wykres 10].
- **Δ HSDSz (przyrost wzrostu po zakończeniu terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami Δ HSDSz w badanych grupach. W grupie dzieci poniżej 9 r.ż. Δ HSDSz jest istotnie wyższe niż w grupie dzieci 9–13 r.ż. oraz w grupie dzieci powyżej 13 r.ż.. Pomiedzy grupami 9–13 r.ż. i powyżej 13 r.ż. brak statystycznie istotnych różnic [tabela 13, wykres 11].

Tabela 10. Przyrost wzrostu po 6 miesiącach terapii (Δ HSDS6m) w badanych grupach wiekowych.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	0,58	0,60 ^A	0,388	-0,71	1,40
9–13 r.ż.	0,39	0,40 ^B	0,348	-1,30	1,51
Powyżej 13 r.ż.	0,36	0,39 ^C	0,510	-1,92	1,63
ABC p=0,001; AB p=0,001; AC p=0,001; BC p=0,873					

Tabela 11. Przyrost wzrostu po 1 roku terapii (Δ HSDS1) w badanych grupach wiekowych.

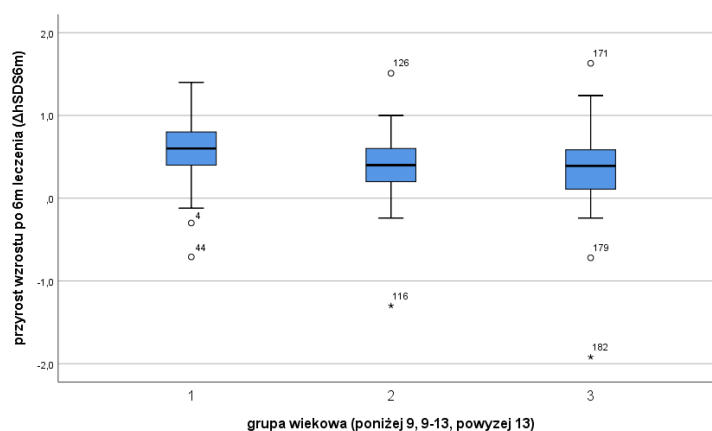
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	0,96	1,08 ^A	0,466	-0,42	1,90
9–13 r.ż.	0,58	0,58 ^B	0,377	-1,11	1,58
Powyżej 13 r.ż.	0,66	0,71 ^C	0,557	-1,52	1,98
ABC p=0,000; AB p=0,000; AC p=0,002; BC p=0,133					

Tabela 12. Przyrost wzrostu w 2 roku terapii (Δ HSDS2) w badanych grupach wiekowych.

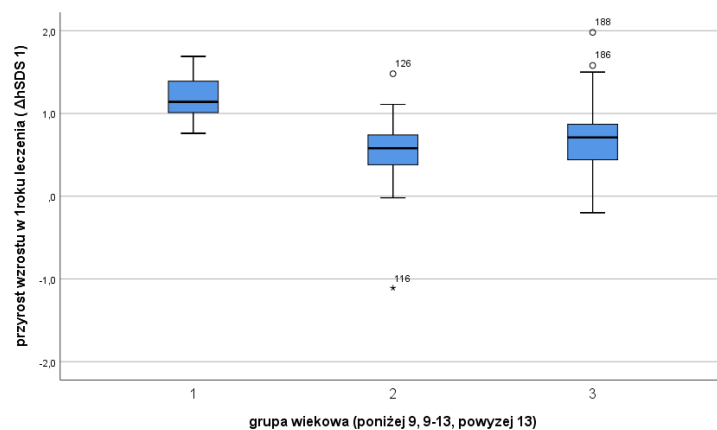
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	0,49	0,47 ^A	0,240	-0,25	1,20
9–13 r.ż.	0,33	0,32 ^B	0,241	-0,21	1,11
Powyżej 13 r.ż.	0,30	0,31 ^C	0,486	-0,94	1,55
ABC p=0,020; AB p=0,025; AC p=0,010; BC p=0,579					

Tabela 13. Przyrost wzrostu po zakończeniu terapii (Δ HSDSz) w badanych grupach wiekowych.

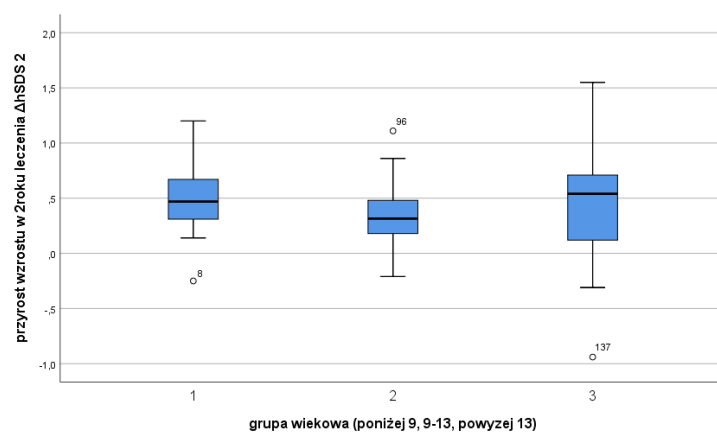
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	2,48	2,67 ^A	0,441	1,72	2,98
9–13 r.ż.	1,48	1,47 ^B	0,752	-0,20	3,55
Powyżej 13 r.ż.	1,53	1,48 ^C	1,236	-1,67	5,73
ABC p=0,000; AB p=0,000; AC p=0,000; BC p=0,983					



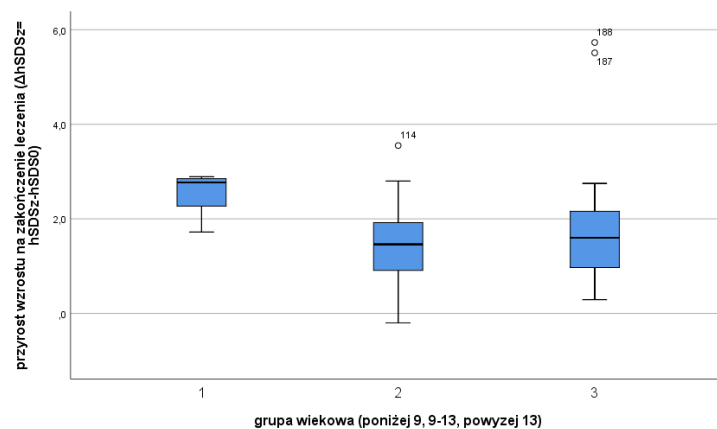
Wykres 8. Przyrost wzrostu po 6 miesiącach terapii (Δ HSDS6m) w badanych grupach wiekowych.



Wykres 9. Przyrost wzrostu po 1 roku terapii (ΔHSDS1) w badanych grupach wiekowych.



Wykres 10. Przyrost wzrostu w 2 roku terapii (ΔHSDS2) w badanych grupach wiekowych.



Wykres 11. Przyrost wzrostu po zakończeniu terapii (ΔHSDSz) w badanych grupach wiekowych.

6.2.1.3 Szybkość wzrastania w badanych grupach wiekowych

- **HV0 (szybkość wzrastania przed rozpoczęciem terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV0 w badanych grupach [tabela 14, wykres 12].
- **HV6m (szybkość wzrastania po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV6m w badanych grupach [tabela 15, wykres 13].
- **HV1 (szybkość wzrastania po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV1 w badanych grupach [tabela 16, wykres 14].
- **HV2 (szybkość wzrastania po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV2 w badanych grupach [tabela 17, wykres 15].
- **HVz (szybkość wzrastania po zakończeniu terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HVz w badanych grupach [tabela 18, wykres 16].

Tabela 14. Szybkość wzrastania przed rozpoczęciem terapii (HV0) w badanych grupach wiekowych.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	4,39	4,20 ^A	1,157	2,40	7,78
9–13 r.ż.	3,91	4,05 ^B	1,373	0,80	6,90
Powyżej 13 r.ż.	4,04	3,99 ^C	1,836	0,70	8,10
ABC p=0,272					

Tabela 15. Szybkość wzrastania po 6 miesiącach terapii (HV6m) w badanych grupach wiekowych.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	8,97	9,20 ^A	2,283	3,70	12,92
9–13 r.ż.	9,14	9,20 ^B	1,792	5,30	15,40
Powyżej 13 r.ż.	9,70	9,80 ^C	2,733	1,20	15,90
ABC p=0,299					

Tabela 16. Szybkość wzrastania po 1 roku terapii (HV1) w badanych grupach wiekowych.

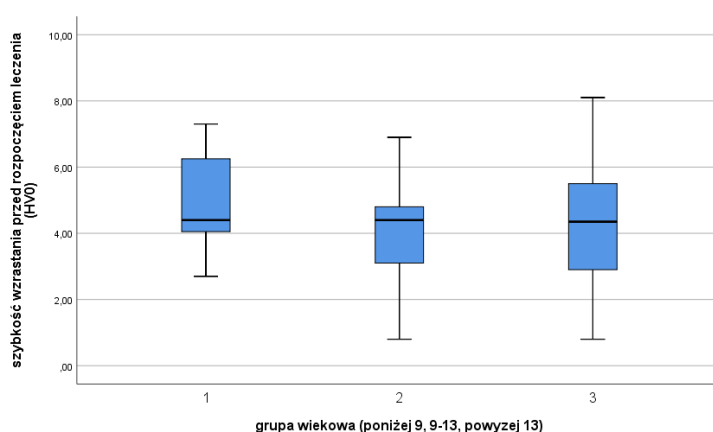
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	8,53	8,50 ^A	2,454	3,10	14,10
9–13 r.ż.	8,06	8,00 ^B	1,708	4,20	12,80
Powyżej 13 r.ż.	8,77	8,70 ^C	2,448	3,20	14,40
ABC p=0,175					

Tabela 17. Szybkość wzrastania po 2 latach terapii (HV2) w badanych grupach wiekowych.

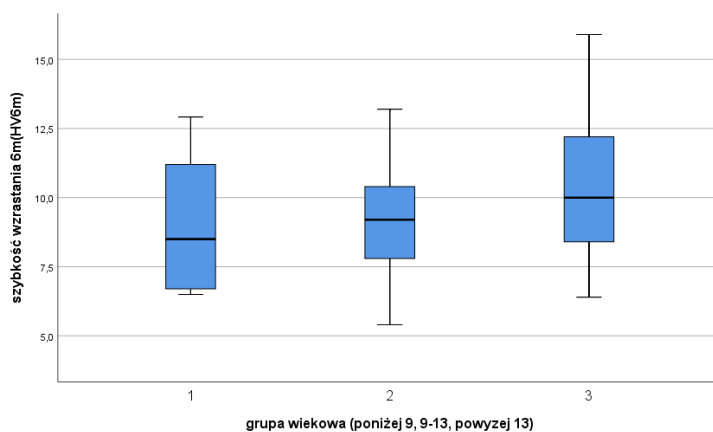
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	6,96	7,00 ^A	1,838	3,20	11,00
9–13 r.ż.	7,31	7,30 ^B	1,719	3,10	11,90
Powyżej 13 r.ż.	6,91	7,00 ^C	2,182	2,00	11,50
ABC p=0,633					

Tabela 18. Szybkość wzrastania po zakończeniu terapii (HVz) w badanych grupach wiekowych.

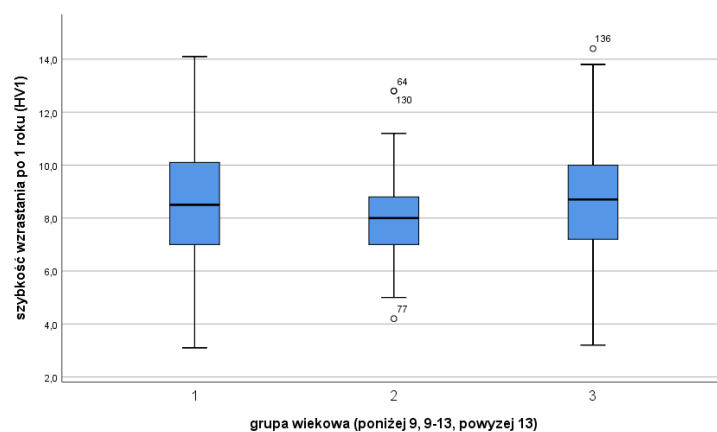
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	2,39	1,70 ^A	2,151	0,00	8,10
9–13 r.ż.	2,33	1,90 ^B	2,049	0,00	8,60
Powyżej 13 r.ż.	2,21	1,70 ^C	2,185	0,00	9,60
ABC p=0,830					



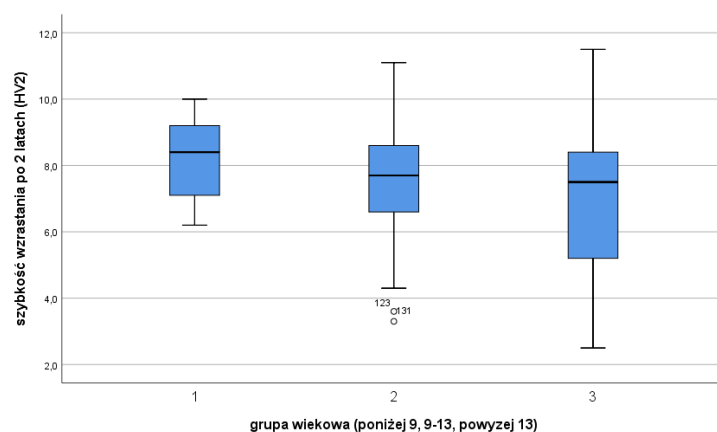
Wykres 12. Szybkość wzrastania przed rozpoczęciem terapii (HV0) w badanych grupach wiekowych.



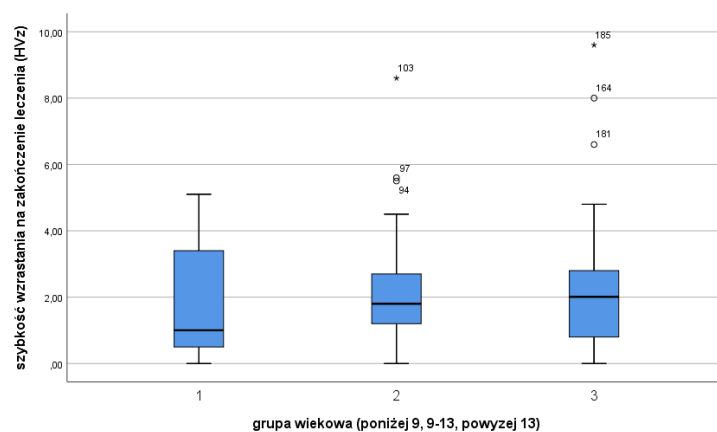
Wykres 13. Szybkość wzrastania po 6 miesiącach terapii (HV6m) w badanych grupach wiekowych.



Wykres 14. Szybkość wzrastania po 1 roku terapii (HV1) w badanych grupach wiekowych.



Wykres 15. Szybkość wzrastania po 2 latach terapii (HV2) w badanych grupach wiekowych.



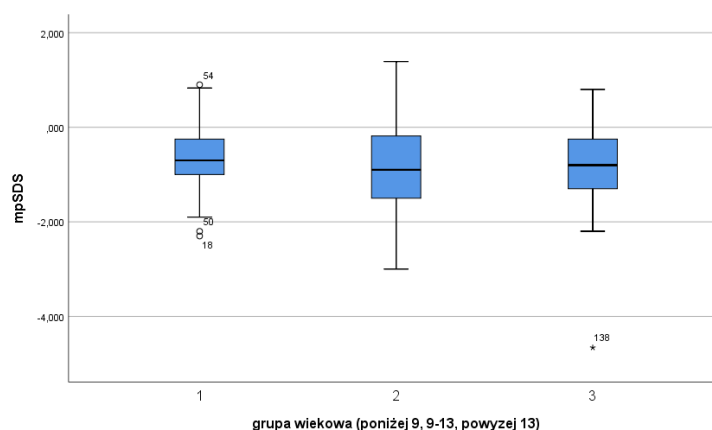
Wykres 16. Szybkość wzrastania po zakończeniu terapii (HVz) w badanych grupach wiekowych.

6.2.1.4 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego od norm dla populacji w badanych grupach wiekowych dzieci

- **mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami mpSDS w badanych grupach wiekowych pacjentów [tabela 19, wykres 17].

Tabela 19. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego (mpSDS) w badanych grupach wiekowych.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-0,625	-0,70 ^A	0,711	-2,30	0,90
9–13 r.ż.	-0,858	-0,90 ^B	0,902	-3,00	1,390
Powyżej 13 r.ż.	-0,834	-0,80 ^C	0,911	-6,75	0,69
ABC p=0,268					



Wykres 17. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego (mpSDS) w badanych grupach wiekowych.

6.2.1.5 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach wiekowych skorygowany o wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego

- **HSDS0-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach wiekowych na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami HSDS0-mpSDS w badanych grupach. W grupie dzieci poniżej 9 r.ż. HSDS0-mpSDS jest istotnie niższe niż w grupie dzieci 9–13 r.ż.. Pomiedzy pozostałymi grupami brak statystycznie istotnych różnic [tabela 20, wykres 18].

- **HSDS6m-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach wiekowych po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDS6m-mpSDS w badanych grupach [tabela 21, wykres 19].
- **HSDS1-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach wiekowych po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDS1-mpSDS w badanych grupach [tabela 22, wykres 20].
- **HSDS2-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach wiekowych po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS2-mpSDS w badanych grupach [tabela 23, wykres 21].
- **HSDSz-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach wiekowych po zakończeniu terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDSz-mpSDS w badanych grupach [tabela 24, wykres 22].

Tabela 20. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS0-mpSDS).

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-2,49	-2,31 ^A	1,130	-5,50	-0,51
9–13 r.ż.	-1,91	-1,78 ^B	0,969	-4,08	0,27
Powyżej 13 r.ż.	-2,17	-2,10 ^C	1,151	-6,76	0,79
ABC p=0,023; AB p=0,006; AC p=0,162; BC p=0,203					

Tabela 21. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS6m-mpSDS).

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-1,89	-1,75 ^A	1,156	-5,00	0,30
9–13 r.ż.	-1,50	-1,43 ^B	0,942	-3,70	0,80
Powyżej 13 r.ż.	-1,95	-1,84 ^C	1,115	-5,93	-0,17
ABC p=0,107					

Tabela 22. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS1-mpSDS).

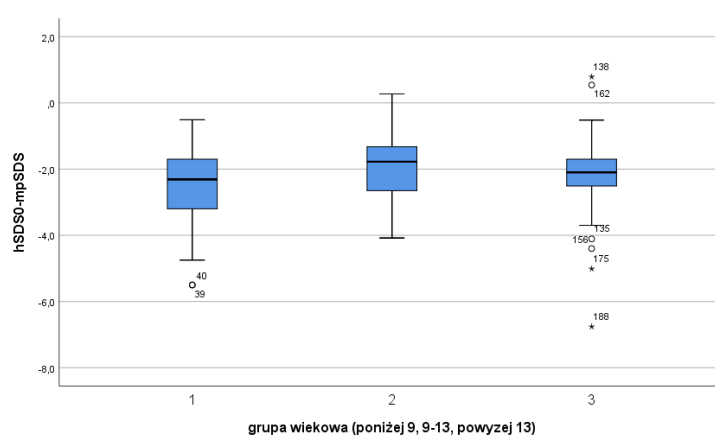
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-1,51	-1,45 ^A	1,195	-4,93	0,63
9–13 r.ż.	-1,31	-1,34 ^B	0,904	-3,38	0,94
Powyżej 13 r.ż.	-1,64	-1,49 ^C	1,078	-4,78	0,56
ABC p=0,468					

Tabela 23. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS2-mpSDS).

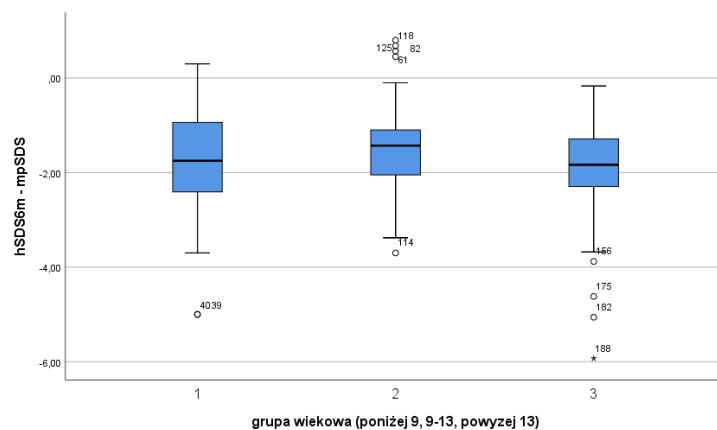
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-1,00	-0,92 ^A	1,107	-4,29	1,27
9–13 r.ż.	-1,03	-1,04 ^B	1,002	-3,41	1,42
Powyżej 13 r.ż.	-1,15	-0,96 ^C	1,079	-4,01	1,08
ABC p=0,718					

Tabela 24. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po zakończeniu terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDSz-mpSDS).

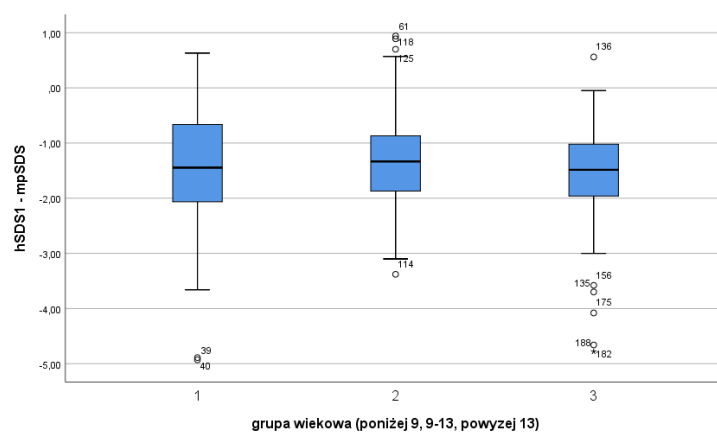
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	0,06	0,21 ^A	0,893	-1,74	1,57
9–13 r.ż.	-0,37	-0,33 ^B	0,978	-3,56	1,57
Powyżej 13 r.ż.	-0,58	-0,54 ^C	0,999	-3,44	2,58
ABC p=0,075					



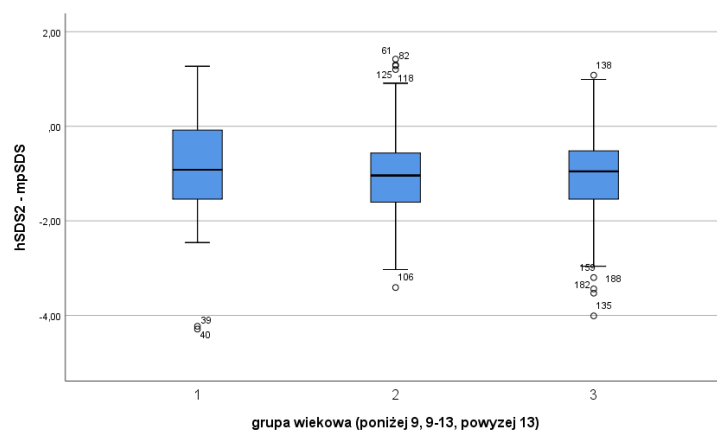
Wykres 18. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS0-mpSDS).



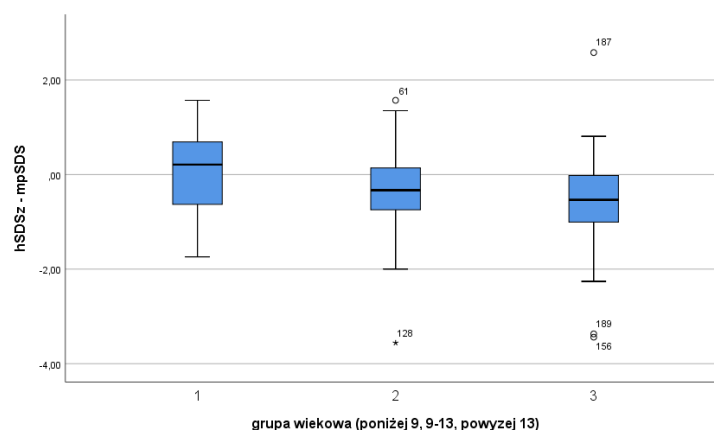
Wykres 19. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS6m-mpSDS).



Wykres 20. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS1-mpSDS).



Wykres 21. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS2-mpSDS).



Wykres 22. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach na zakończenie terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDSz-mpSDS).

6.2.1.6 Skorygowany HSDS (odchylenie aktualnego wzrostu od wzrostu docelowego) w badanych grupach wiekowych

- **corrHSDS0 (skorygowany HSDS na początku terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami corrHSDS0 w badanych grupach. Dane poddano testowi post-hoc Bonferroniego, aby sprawdzić, w których przypadkach zachodzą istotne różnice. W grupie dzieci poniżej 9 r.ż. corrHSDS0 jest istotnie niższe niż w grupie dzieci 9–13 r.ż.. Pomiędzy pozostałymi grupami brak statystycznie istotnych różnic [tabela 25, wykres 23].
- **corrHSDS6m (skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS6m w badanych grupach [tabela 26, wykres 24].
- **corrHSDS1 (skorygowany HSDS po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS1 w badanych grupach [tabela 27, wykres 25].
- **corrHSDS2 (skorygowany HSDS po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS2 w badanych grupach [tabela 28, wykres 26].
- **corrHSDSz (skorygowany HSDS po zakończeniu terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDSz w badanych grupach [tabela 29, wykres 27].

Tabela 25. Skorygowany HSDS na początku terapii (corrHSDS0) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-2,56	-2,36 ^A	1,177	-5,48	-0,50
9–13 r.ż.	-1,94	-1,82 ^B	0,908	-4,08	-0,02
Powyżej 13 r.ż.	-2,15	-2,12 ^C	1,041	-6,75	0,69
ABC p=0,010; AB p=0,003; AC p=0,056, BC p=0,326					

Tabela 26. Skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii (corrHSDS6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-1,96	-1,85 ^A	1,212	-4,98	0,33
9–13 r.ż.	-1,54	-1,43 ^B	0,906	-3,70	0,83
Powyżej 13 r.ż.	-1,86	-1,83 ^C	1,103	-5,92	-0,07
ABC p=0,137					

Tabela 27. Skorygowany HSDS po 1 roku terapii (corrHSDS1) w badanych grupach.

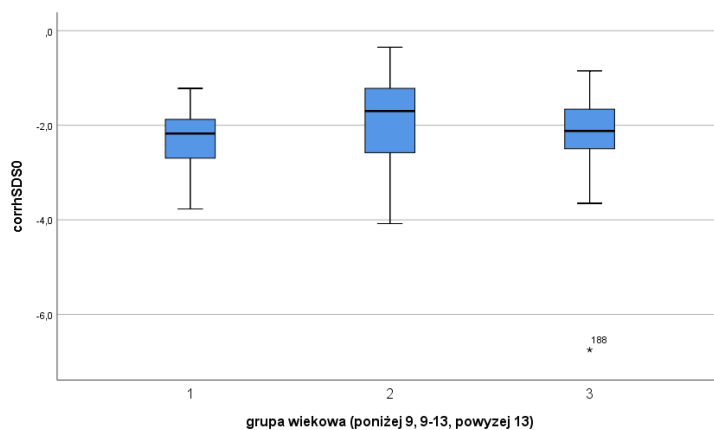
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-1,59	-1,48 ^A	1,250	-4,91	0,66
9–13 r.ż.	-1,35	-1,31 ^B	0,859	-3,38	0,60
Powyżej 13 r.ż.	-1,57	-1,46 ^C	1,026	-4,77	0,16
ABC p=0,633					

Tabela 28. Skorygowany HSDS po 2 latach terapii (corrHSDS2) w badanych grupach.

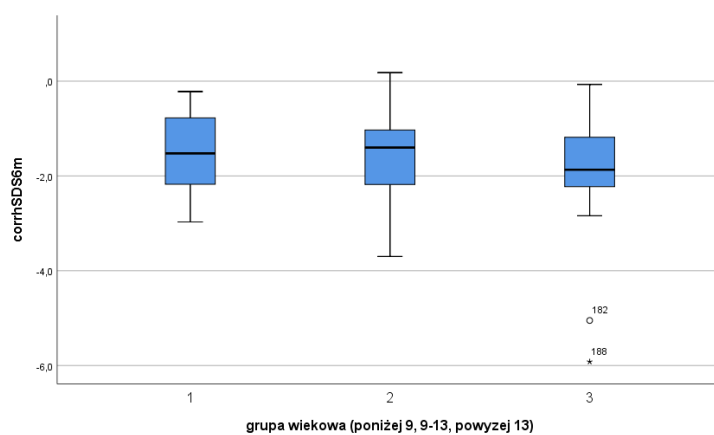
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	-1,07	-0,95 ^A	1,167	-4,27	1,30
9–13 r.ż.	-1,05	-1,06 ^B	0,941	-3,03	1,33
Powyżej 13 r.ż.	-1,16	-1,03 ^C	1,022	-4,00	0,78
ABC p=0,920					

Tabela 29. Skorygowany HSDS po zakończeniu terapii (corrHSDSz) w badanych grupach.

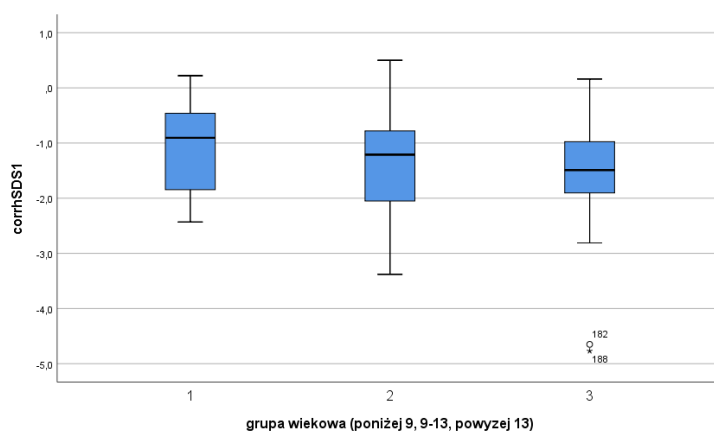
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Poniżej 9 r.ż.	0,01	0,07 ^A	0,916	-1,72	1,55
9–13 r.ż.	-0,45	-0,33 ^B	0,955	-3,56	1,13
Powyżej 13 r.ż.	-0,55	-0,50 ^C	0,927	-3,37	2,58
ABC p=0,130					



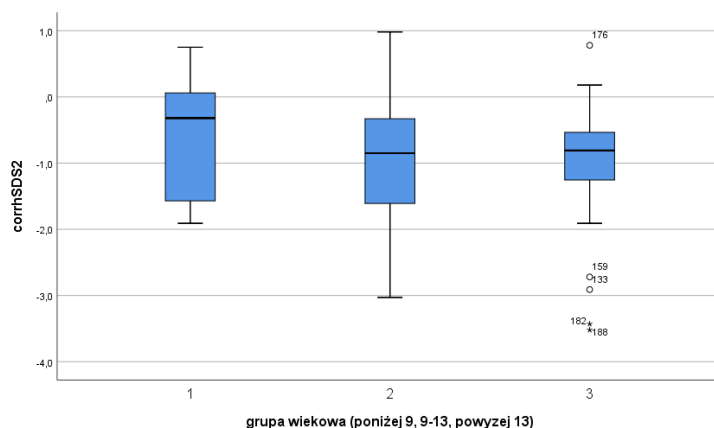
Wykres 23. Skorygowany HSDS na początku terapii (corrHSDS0) w badanych grupach.



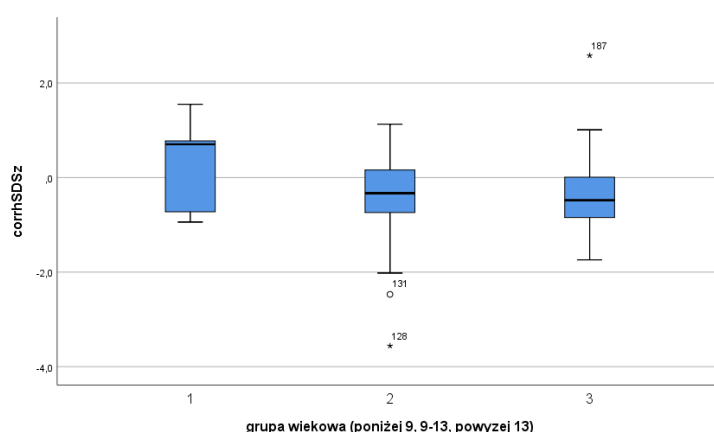
Wykres 24. Skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii (corrHSDS6m) w badanych grupach.



Wykres 25. Skorygowany HSDS po 1 roku terapii (corrHSDS1) w badanych grupach.



Wykres 26. Skorygowany HSDS po 2 latach terapii (corrHSDS2) w badanych grupach.



Wykres 27. Skorygowany HSDS po zakończeniu terapii (corrHSDSz) w badanych grupach.

6.3 Wpływ płci na uzyskiwane wyniki w trakcie leczenia

Analizę rozpoczęto od porównania parametrów oraz wskaźników antropometrycznych pomiędzy grupami dziewczynek oraz chłopców na początku leczenia (wysokość ciała, masę ciała, wiek metrykalny oraz wiek kostny). Pomiedzy chłopcami, a dziewczynkami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic we wzroście, masie ciała, wieku metrykalnym, czy wieku kostnym na początku leczenia. Następnie porównano wskaźniki auksologiczne na różnych etapach leczenia. Ze względu na brak rozkładu normalnego w większości danych, do analizy wykorzystano testy z grupy testów nieparametrycznych, w szczególności test nieparametryczny dla zmiennych niezależnych U Manna-Whitneya. Następnie przebadano rozkłady zmiennych u chłopców i dziewcząt również z użyciem testów nieparametrycznych [tabela 3].

6.3.1 Porównanie statystyczne parametrów auksologicznych w grupach po podziale ze względu na płeć

6.3.1.1 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (HSDS) po podziale ze względu na płeć

- **HSDS0 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy chłopcami, a dziewczynkami [tabela 30, wykres 28].
- **HSDS6m (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy chłopcami, a dziewczynkami [tabela 31, wykres 29].
- **HSDS1 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy chłopcami, a dziewczynkami [tabela 32, wykres 30].
- **HSDS2 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDS2 w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 33, wykres 31].
- **HSDSz (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDSz w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 34, wykres 32].

Tabela 30. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii (HSDS0) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-2,99	-2,88 ^A	0,835	-6,50	-2,00
Dziewczynki	-2,86	-2,70 ^B	0,680	-5,00	-2,00
AB p=0,290					

Tabela 31. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii (HSDS6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-2,55	-2,40 ^A	0,909	-5,67	-1,16
Dziewczynki	-2,39	-2,30 ^B	0,746	-4,70	-1,09
AB p=0,333					

Tabela 32. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii (HSDS1) w badanych grupach.

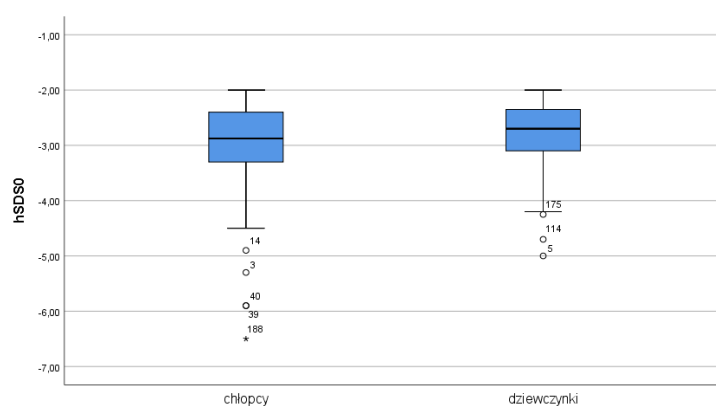
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-2,27	-2,10 ^A	0,899	-5,33	-0,77
Dziewczynki	-2,11	-1,97 ^B	0,791	-4,38	-0,66
AB p=0,244					

Tabela 33. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii (HSDS2) w badanych grupach.

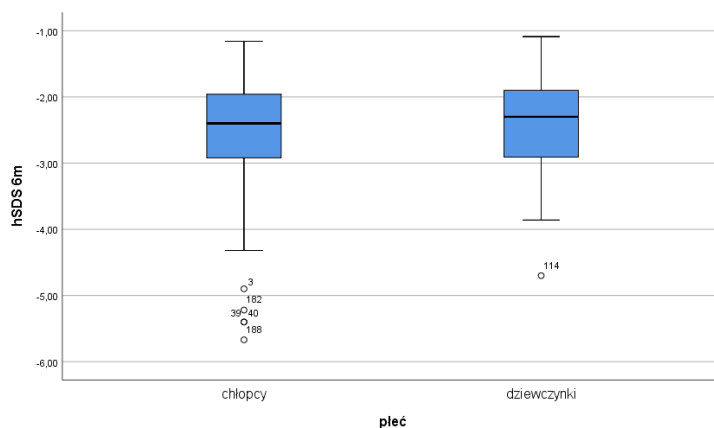
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-1,91	-1,73 ^A	0,950	-4,80	-0,04
Dziewczynki	-1,70	-1,58 ^B	0,804	-4,03	-0,33
AB p=0,158					

Tabela 34. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii (HSDSz) w badanych grupach.

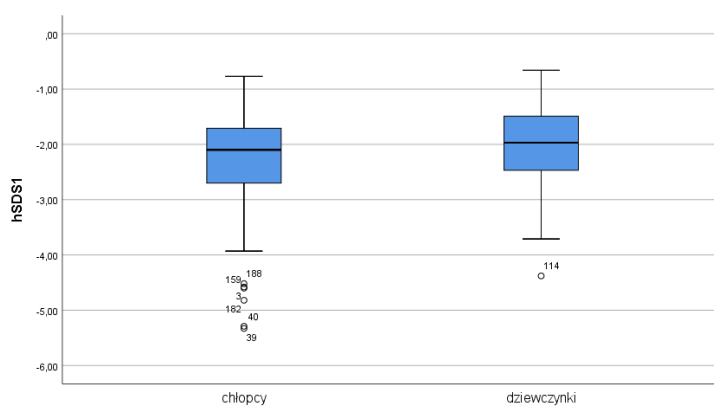
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-1,28	-1,28 ^A	1,111	-4,29	1,58
Dziewczynki	-1,26	-1,01 ^B	1,108	-4,37	0,47
AB p=0,685					



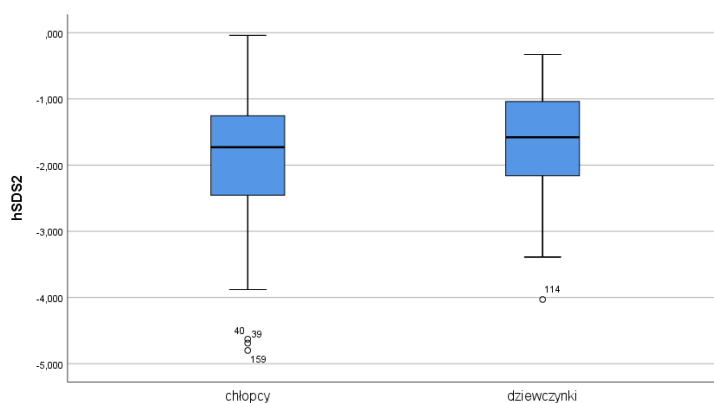
Wykres 28. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii (HSDS0) w badanych grupach.



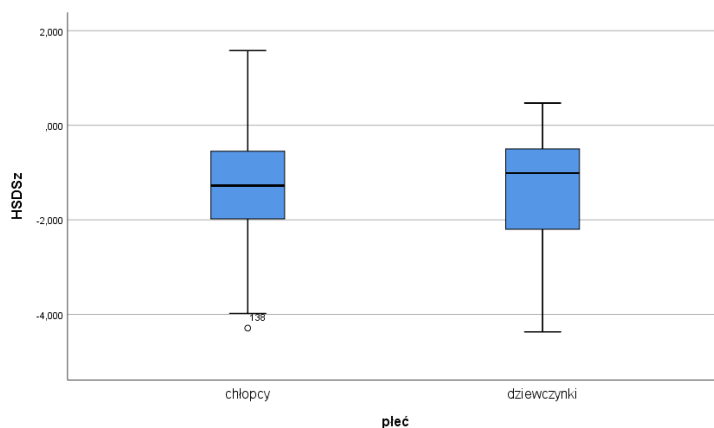
Wykres 29. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii (HSDS6m) w badanych grupach.



Wykres 30. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii (HSDS1) w badanych grupach.



Wykres 31. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii (HSDS2) w badanych grupach.



Wykres 32. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii (HSDSz) w badanych grupach.

6.3.1.2 Przyrost wzrostu na podstawie przyrostu wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (Δ HSDS) w badanych grupach po podziale ze względu na płeć

- **Δ HSDS6m (przyrost wzrostu po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami Δ HSDS6m w grupach chłopców i dziewcząt [tabela 35, wykres 33].
- **Δ HSDS1 (przyrost wzrostu po 1 roku terapii):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami Δ HSDS1 w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 36, wykres 34].
- **Δ HSDS2 (przyrost wzrostu w 2 roku terapii):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami Δ HSDS2 w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 37, wykres 35].
- **Δ HSDSz (przyrost wzrostu po zakończeniu terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami Δ HSDSz w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 38, wykres 36].

Tabela 35. Przyrost wzrostu po 6 miesiącach terapii (Δ HSDS6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	0,42	0,44 ^A	0,423	-1,92	1,63
Dziewczynki	0,49	0,46 ^B	0,424	-1,30	1,40
AB p=0,593					

Tabela 36. Przyrost wzrostu po 1 roku terapii (Δ HSDS1) w badanych grupach.

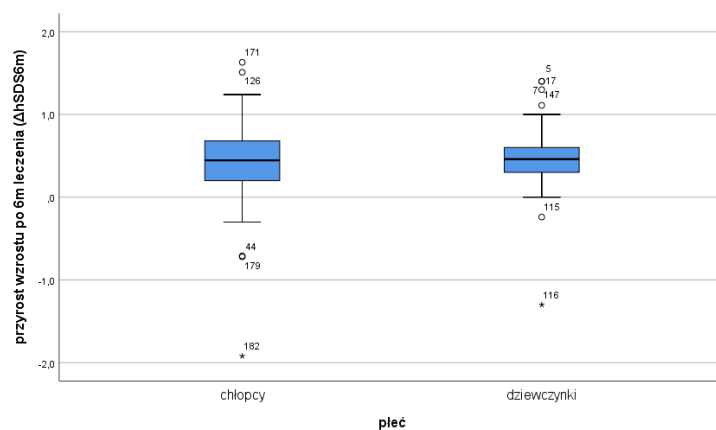
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	0,70	0,70 ^A	0,487	-1,52	1,98
Dziewczynki	0,76	0,73 ^B	0,491	-1,11	1,90
AB p=0,584					

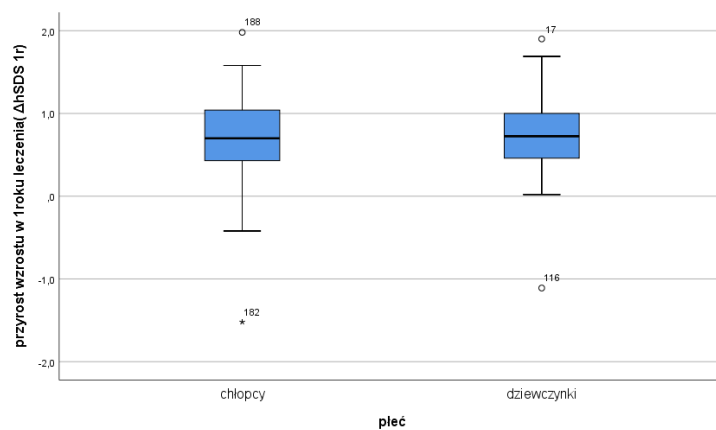
Tabela 37. Przyrost wzrostu w 2 roku terapii (Δ HSDS2) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	0,42	0,42 ^A	0,363	-0,94	1,55
Dziewczynki	0,39	0,36 ^B	0,232	-0,21	1,16
AB p=0,520					

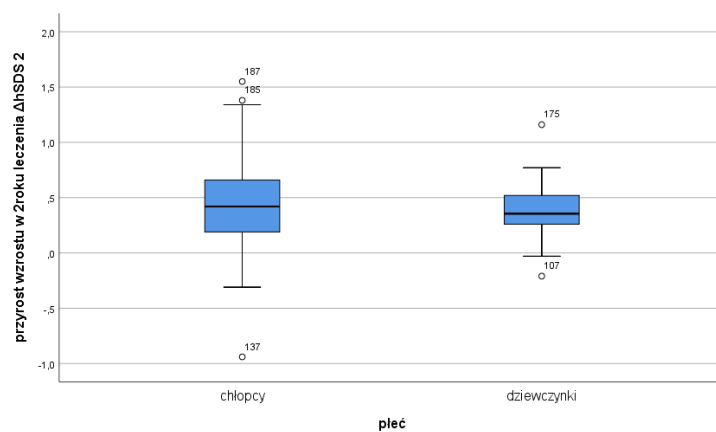
Tabela 38. Przyrost wzrostu po zakończeniu terapii (Δ HSDSz) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	1,70	1,72 ^A	1,070	-0,42	5,73
Dziewczynki	1,51	1,54 ^B	0,974	-1,67	3,55
AB p=0,585					

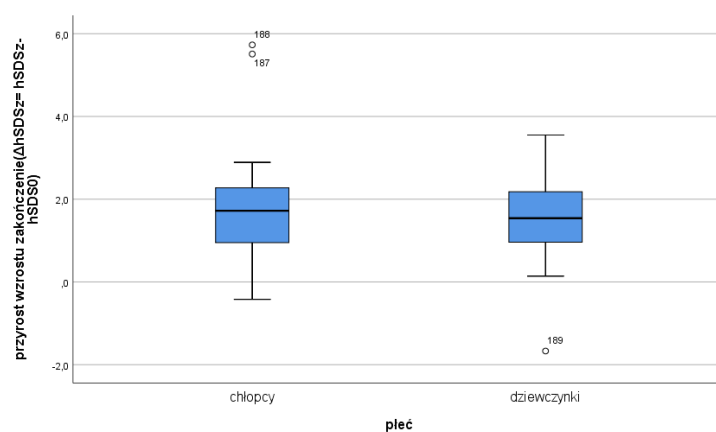
Wykres 33. Przyrost wzrostu po 6 miesiącach terapii (Δ HSDS6m) w badanych grupach.



Wykres 34. Przyrost wzrostu po 1 roku terapii ($\Delta HSDS1$) w badanych grupach.



Wykres 35. Przyrost wzrostu w 2 roku terapii ($\Delta HSDS2$) w badanych grupach.



Wykres 36. Przyrost wzrostu po zakończeniu terapii ($\Delta HSDSz$) w badanych grupach.

6.3.1.3 Szybkość wzrastania w badanych grupach po podziale ze względu na płeć

- **HV0 (szybkość wzrastania na początku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV0 w badanych grupach dziewczynek i chłopców [tabela 39, wykres 37].
- **HV6m (szybkość wzrastania po 6 miesiącach terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami HV6m w grupach dziewcząt i chłopców. U chłopców parametr HV6 przyjmował istotnie wyższe wartości niż u dziewcząt [tabela 40, wykres 38].
- **HV1 (szybkość wzrastania po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV1 w badanych grupach dziewczynek i chłopców [tabela 41, wykres 39].
- **HV2 (szybkość wzrastania po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV2 w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 42, wykres 40].
- **HVz (szybkość wzrastania po zakończeniu terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HVz w badanych grupach chłopców oraz dziewczynek [tabela 43, wykres 41].

Tabela 39. Szybkość wzrastania na początku terapii (HV0) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	4,10	4,09 ^A	1,484	0,80	8,10
Dziewczynki	4,09	4,35 ^B	1,477	0,70	7,30
AB p=0,900					

Tabela 40. Szybkość wzrastania po 6 miesiącach terapii (HV6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	9,52	9,70 ^A	2,187	4,20	15,90
Dziewczynki	8,64	8,50 ^B	2,329	1,20	15,40
AB p=0,018					

Tabela 41. Szybkość wzrastania po 1 roku terapii (HV1) w badanych grupach.

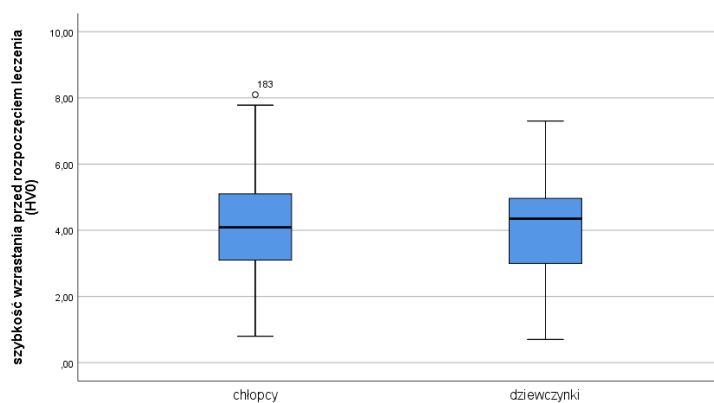
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	8,52	8,40 ^A	2,196	3,10	14,40
Dziewczynki	8,13	8,40 ^B	2,159	3,20	14,10
AB p=0,931					

Tabela 42. Szybkość wzrastania po 2 latach terapii (HV2) w badanych grupach.

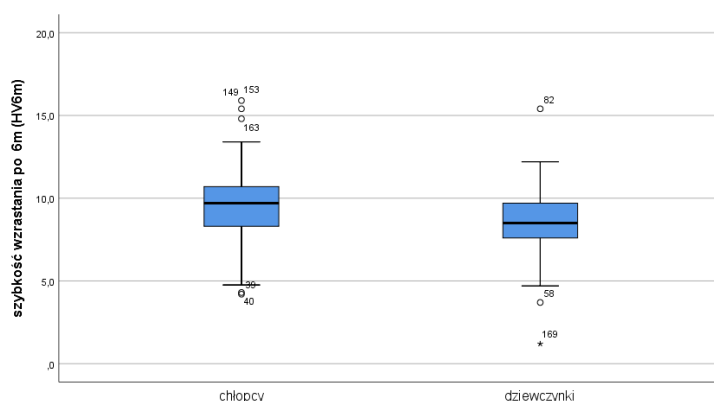
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	7,01	7,10 ^A	1,885	2,00	11,90
Dziewczynki	7,32	7,60 ^B	1,007	2,50	11,10
AB p=0,251					

Tabela 43. Szybkość wzrastania po zakończeniu terapii (HVz) w badanych grupach.

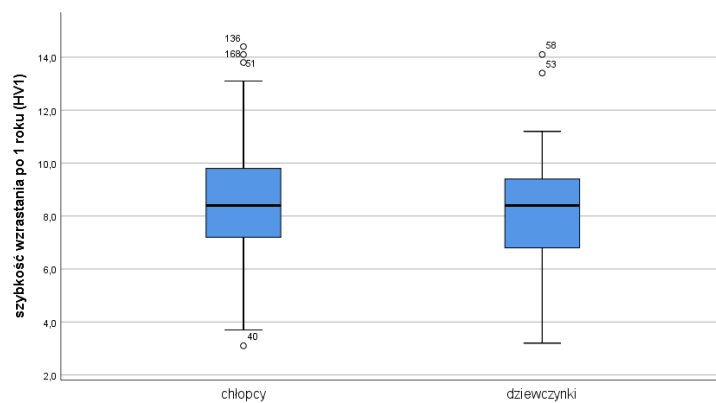
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	2,39	2,01 ^A	2,122	0,00	9,60
Dziewczynki	2,04	1,50 ^B	2,095	0,00	8,60
AB p=0,830					



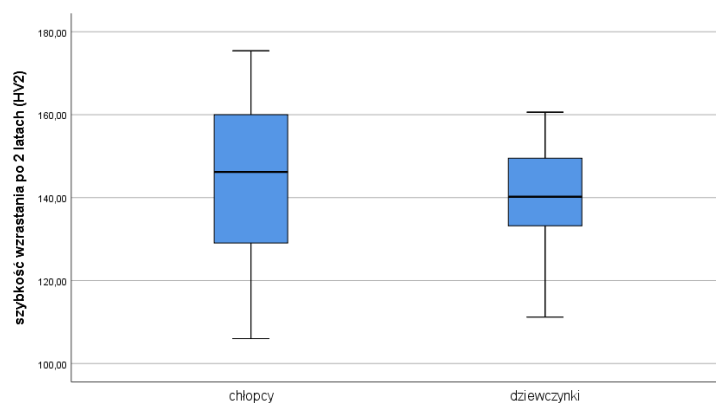
Wykres 37. Szybkość wzrastania na początku terapii (HV0) w badanych grupach.



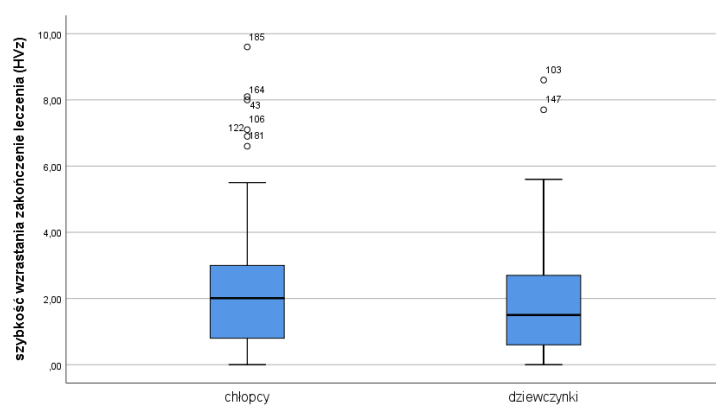
Wykres 38. Szybkość wzrastania po 6 miesiącach terapii (HV6m) w badanych grupach.



Wykres 39. Szybkość wzrastania po 1 roku terapii (HV1) w badanych grupach.



Wykres 40. Szybkość wzrastania po 2 latach terapii (HV2) w badanych grupach.



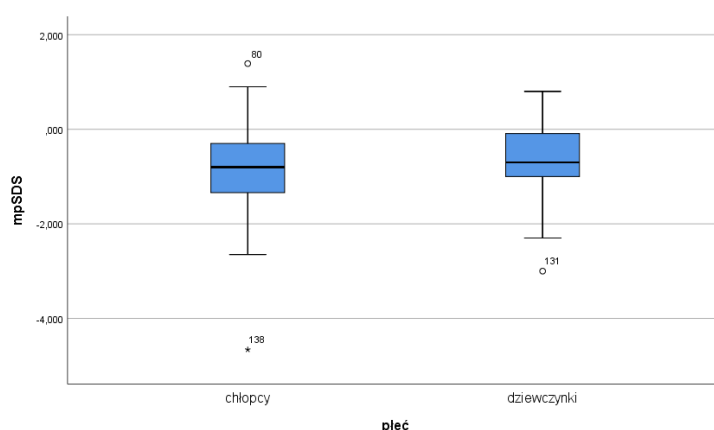
Wykres 41. Szybkość wzrastania po zakończeniu terapii (HVz) w badanych grupach.

6.3.1.4 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego od norm dla populacji w badanych grupach dzieci po podziale ze względu na płeć

- **mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami mpSDS w grupach chłopców i dziewczynek [tabela 44, wykres 42].

Tabela 44. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego (mpSDS) w badanych grupach dzieci.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-0,82	-0,80	0,867	-4,66	1,39
Dziewczynki	-0,67	-0,70	0,814	-3,00	0,80
AB p=0,789					



Wykres 42. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego (mpSDS) w badanych grupach.

6.3.1.5 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po podziale ze względu na płeć skorygowany o wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego

- **HSDS0-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS0-mpSDS w grupach chłopców i dziewcząt [tabela 45, wykres 43].
- **HSDS6m-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS6m-mpSDS w grupach chłopców i dziewcząt [tabela 46, wykres 44].

- **HSDS1-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS1-mpSDS w grupach chłopców i dziewcząt [tabela 47, wykres 45].
- **HSDS2-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS2-mpSDS w grupach chłopców i dziewcząt [tabela 48, wykres 46].
- **HSDSz-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDSz-mpSDS w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 49, wykres 47].

Tabela 45. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDS0-mpSDS).

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-2,16	-2,10 ^A	1,114	-6,76	0,79
Dziewczynki	-2,19	-2,10 ^B	1,062	-5,01	-0,03
AB p=0,906					

Tabela 46. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDS6m-mpSDS).

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-1,76	-1,69 ^A	1,088	-5,93	0,68
Dziewczynki	-1,73	-1,61 ^B	1,059	-4,62	0,80
AB p=0,983					

Tabela 47. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDS1-mpSDS).

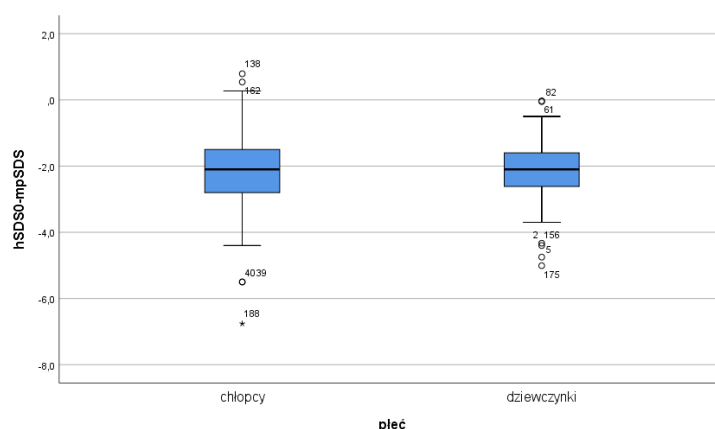
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-1,48	-1,41 ^A	1,057	-4,93	0,89
Dziewczynki	-1,45	-1,38 ^B	1,053	-4,08	0,94
AB p=0,962					

Tabela 48. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDS2-mpSDS).

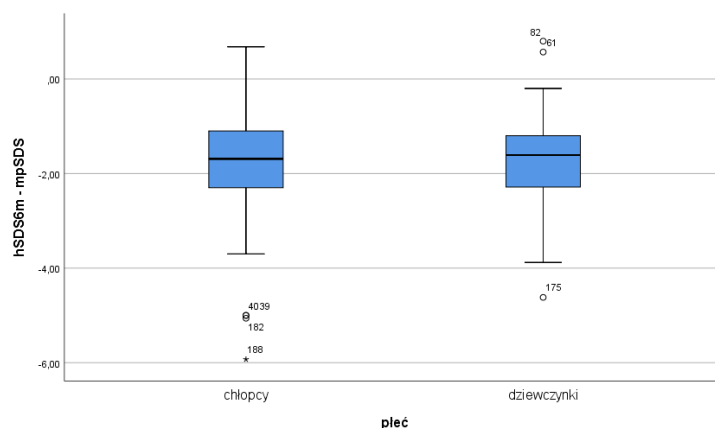
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-1,08	-1,02 ^A	1,065	-4,29	1,28
Dziewczynki	-0,97	-1,00 ^B	1,023	-3,03	1,42
AB p=0,772					

Tabela 49. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDSz-mpSDS).

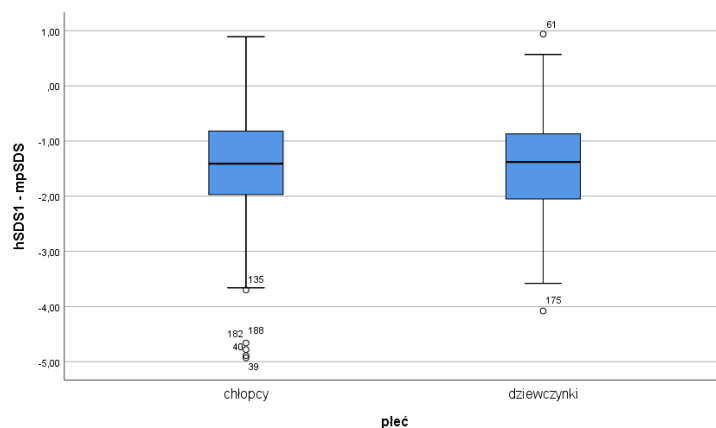
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-0,34	-0,33 ^A	0,896	-3,56	2,58
Dziewczynki	-0,55	-0,51 ^B	1,154	-3,44	1,57
AB p=0,300					



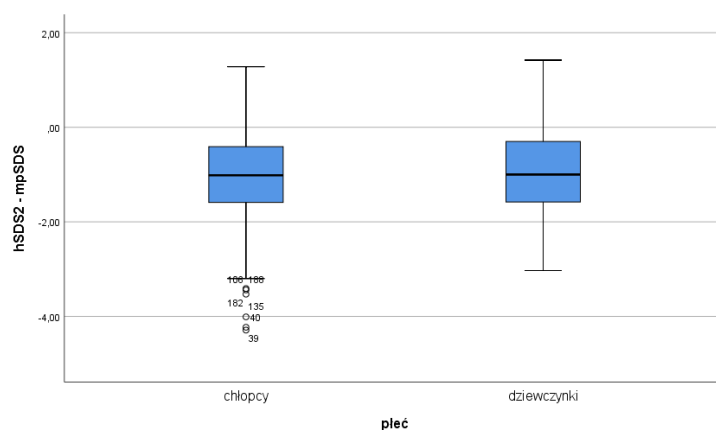
Wykres 43. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDS0-mpSDS).



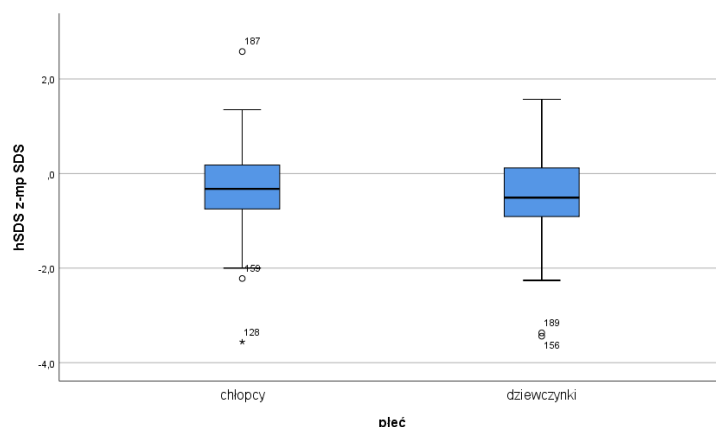
Wykres 44. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrostu rodzicielski w badanych grupach (HSDS6m-mpSDS).



Wykres 45. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDS1-mpSDS).



Wykres 46. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDS2-mpSDS).



Wykres 47. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii skorygowany o wzrost rodzicielski w badanych grupach (HSDSz-mpSDS).

6.3.1.6 Skorygowany HSDS (odchylenie aktualnego wzrostu od wzrostu docelowego) w badanych grupach po podziale ze względu na płeć

- **corrHSDS0 (skorygowany HSDS na początku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS0 w grupach chłopców i dziewczynek [tabela 50, wykres 48].
- **corrHSDS6m (skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS6m w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 51, wykres 49].
- **corrHSDS1 (skorygowany HSDS po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS1 w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 52, wykres 50].
- **corrHSDS2 (skorygowany HSDS po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS2 w badanych grupach chłopców i dziewcząt [tabela 53, wykres 51].
- **corrHSDSz (skorygowany HSDS po zakończeniu terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDSz w badanych grupach chłopców i dziewczynek [tabela 54, wykres 52].

Tabela 50. Skorygowany HSDS na początku terapii (corrHSDS0) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-2,19	-2,08 ^A	1,090	-6,75	0,69
Dziewczynki	-2,20	-2,18 ^B	1,003	-5,00	-0,02
AB p=0,789					

Tabela 51. Skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii (corrHSDS6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-1,78	-1,68 ^A	1,104	-5,92	0,33
Dziewczynki	-1,73	-1,63 ^B	1,013	-4,61	0,83
AB p=0,931					

Tabela 52. Skorygowany HSDS po 1 roku terapii (corrHSDS1) w badanych grupach.

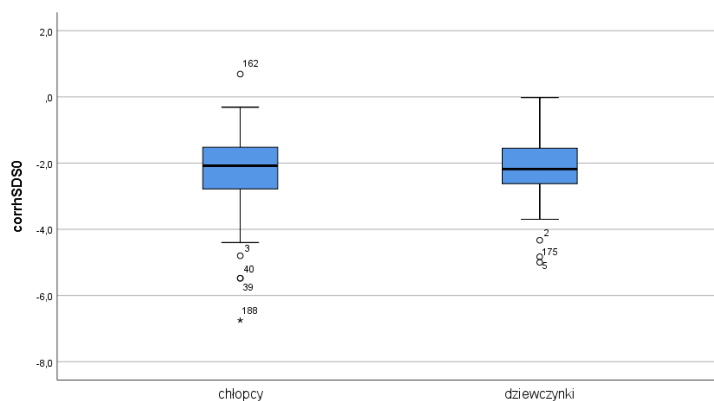
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-1,50	-1,40 ^A	1,054	-4,91	0,66
Dziewczynki	-1,46	-1,45 ^B	1,007	-4,07	0,60
AB p=0,989					

Tabela 53. Skorygowany HSDS po 2 latach terapii (corrHSDS2) w badanych grupach.

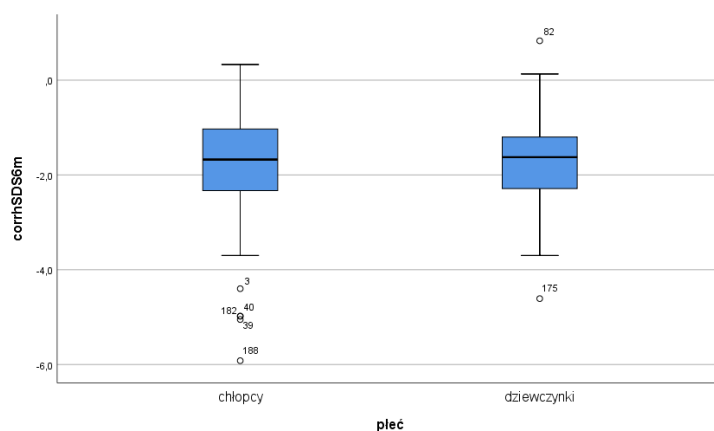
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	0,42	0,42 ^A	0,363	-0,94	1,55
Dziewczynki	0,39	0,36 ^B	0,232	-0,21	1,16
AB p=0,920					

Tabela 54. Skorygowany HSDS po zakończeniu terapii (corrHSDSz) w badanych grupach.

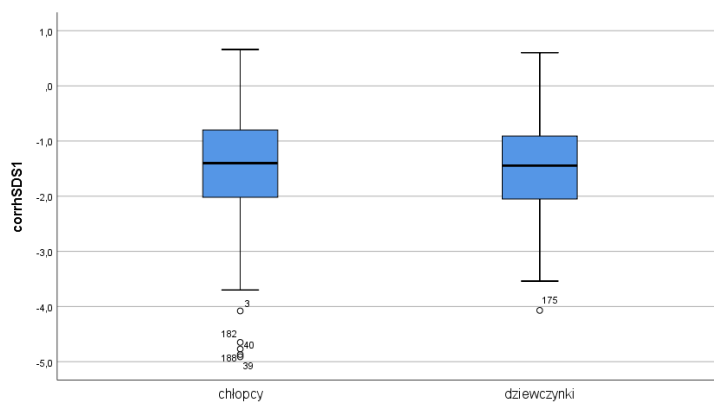
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Chłopcy	-0,37	-0,32 ^A	0,872	-3,56	2,58
Dziewczynki	-0,56	-0,54 ^B	1,074	-3,37	1,55
AB p=0,321					



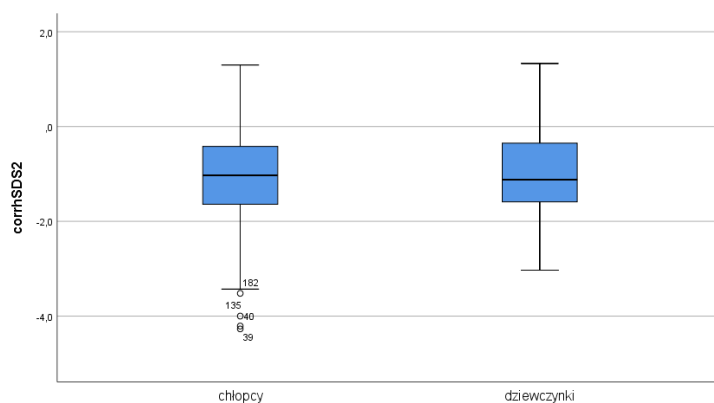
Wykres 48. Skorygowany HSDS na początku terapii (corrHSDS0) w badanych grupach.



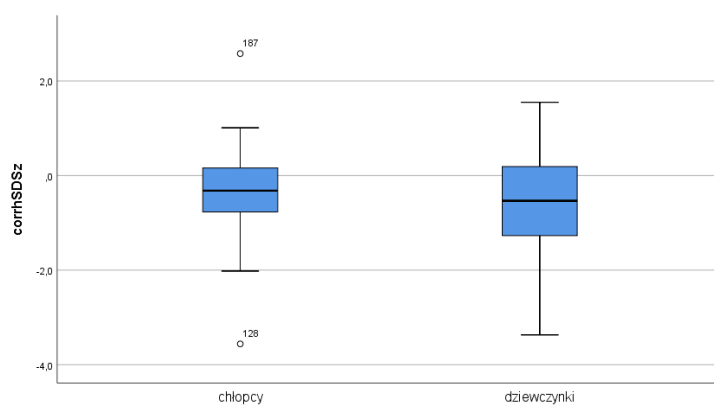
Wykres 49. Skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii (corrHSDS6m) w badanych grupach.



Wykres 50. Skorygowany HSDS po 1 roku terapii (corrHSDS1) w badanych grupach.



Wykres 51. Skorygowany HSDS po 2 latach terapii (corrHSDS2) w badanych grupach.



Wykres 52. Skorygowany HSDS po zakończeniu terapii (corrHSDSz) w badanych grupach.

6.4 Wpływ stadium dojrzewania płciowego na uzyskiwane wyniki w trakcie leczenia

Pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwszą, u której zgodnie ze skalą Tannera nie rozpoczęło się dojrzewanie płciowe (wartość w skali Tannera I) oraz drugą, u której rozpoczął się proces dojrzewania płciowego (wartości skali Tannera większe niż I). Ze względu na brak rozkładu normalnego w większości danych, do analizy przyjęto testy z grupy testów nieparametrycznych, w szczególności test nieparametryczny dla zmiennych niezależnych U Manna-Whitneya.

6.4.1 Porównanie statystyczne parametrów auksologicznych w grupach po podziale ze względu na stadium dojrzewania płciowego pacjentów

6.4.1.1 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (HSDS) w badanych grupach po podziale ze względu na stadium dojrzewania płciowego

- **HSDS0 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy osobami przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 55, wykres 53].
- **HSDS6m (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDS6m pomiędzy osobami przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 56, wykres 54].
- **HSDS1 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDS1 pomiędzy osobami przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 57, wykres 55].
- **HSDS2 (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDS2 w badanych grupach [tabela 58, wykres 56].
- **HSDSz (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HSDSz w badanych grupach przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 59, wykres 57].

Tabela 55. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii (HSDS0) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-2,99	-2,80 ^A	0,863	-6,50	-2,00
Rozpoczęty okres dojrzewania	-2,89	-2,70 ^B	0,641	-4,40	-2,00
AB p=0,784					

Tabela 56. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii (HSDS6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-2,54	-2,35 ^A	0,906	-5,67	-1,30
Rozpoczęty okres dojrzewania	-2,43	-2,40 ^B	0,768	-4,32	-1,09
AB p=0,802					

Tabela 57. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii (HSDS1) w badanych grupach

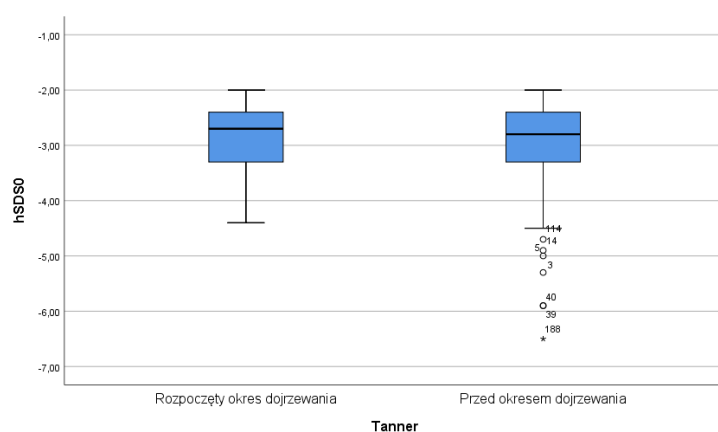
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-2,26	-2,10 ^A	0,908	-5,33	-0,77
Rozpoczęty okres dojrzewania	-2,16	-2,06 ^B	0,778	-4,60	-0,66
AB p=0,763					

Tabela 58. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii (HSDS2) w badanych grupach.

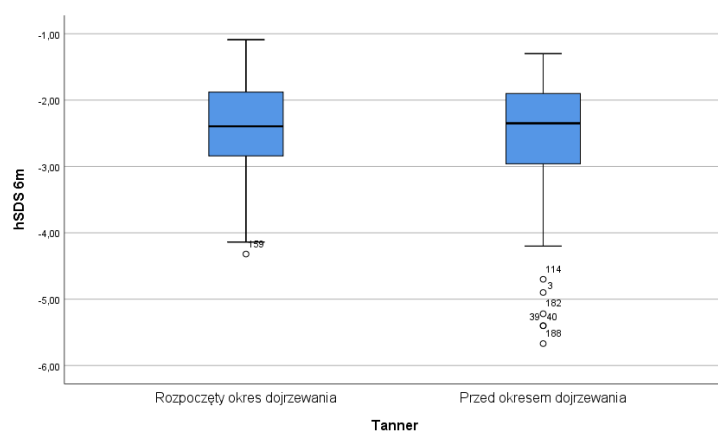
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-1,81	-1,64 ^A	0,888	-4,69	-0,04
Rozpoczęty okres dojrzewania	-1,92	-1,76 ^B	0,964	-4,80	-0,19
AB p=0,541					

Tabela 59. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii (HSDSz) w badanych grupach.

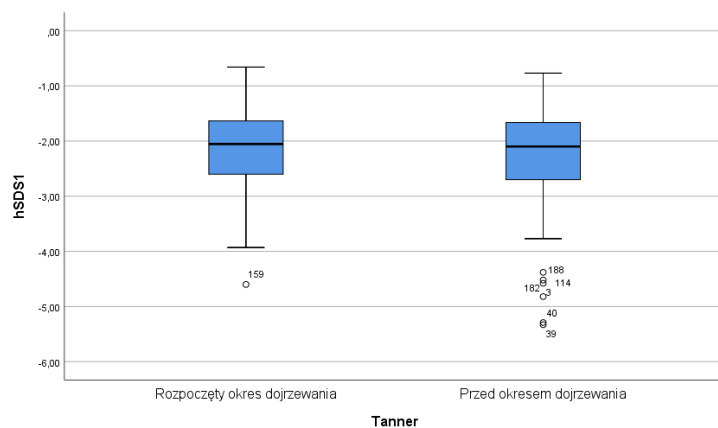
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-0,85	-0,83 ^A	1,003	-3,98	1,58
Rozpoczęty okres dojrzewania	-1,61	-1,51 ^B	1,077	-4,37	0,16
AB p=0,685					



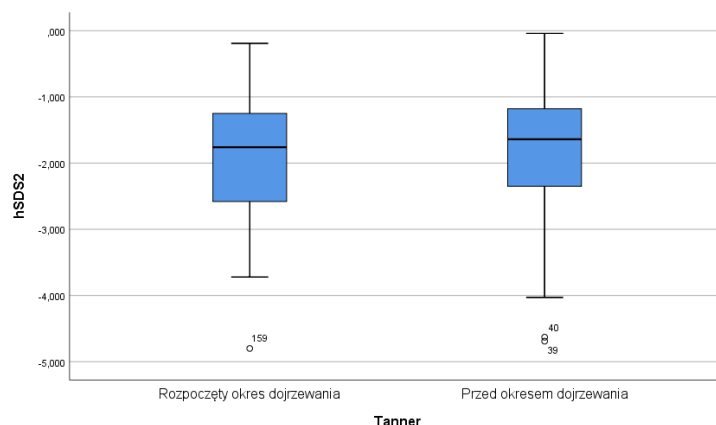
Wykres 53. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii (HSDS0) w badanych grupach



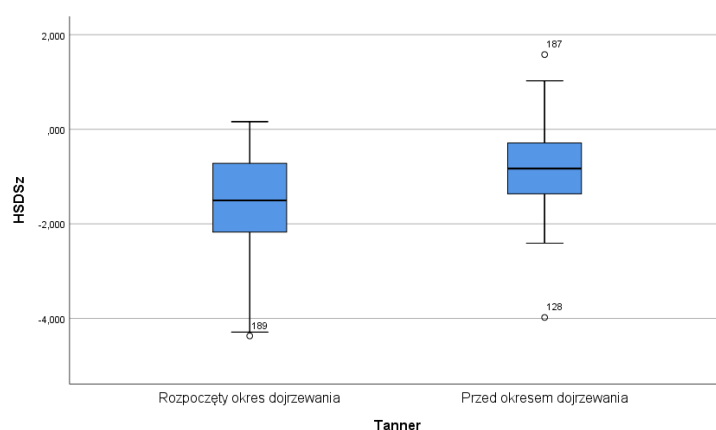
Wykres 54. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii (HSDS6m) w badanych grupach.



Wykres 55. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii (HSDS1) w badanych grupach.



Wykres 56. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii (HSDS2) w badanych grupach.



Wykres 57. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii (HSDSz) w badanych grupach.

6.4.1.2 Przyrost wzrostu na podstawie przyrostu wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (Δ HSDS) w badanych grupach po podziale ze względu na stadium dojrzewania płciowego

- **Δ HSDS6m (przyrost wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami Δ HSDS6m pomiędzy osobami przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 60, wykres 58].
- **Δ HSDS1 (przyrost wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami Δ HSDS1 pomiędzy osobami przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 61, wykres 59].

- **Δ HSDS2 (przyrost wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu w 2 roku terapii):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami Δ HSDS2 w badanych grupach [tabela 62, wykres 60].
- **Δ HSDSz (przyrost wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami Δ HSDSz w badanych grupach. Osoby przed okresem dojrzewania uzyskały istotnie wyższy współczynnik niż osoby, które rozpoczęły już dojrzewanie [tabela 63, wykres 61].

Tabela 60. Przyrost wzrostu po 6 miesiącach terapii (Δ HSDS6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	0,44	0,50 ^A	0,434	-1,92	1,40
Rozpoczęty okres dojrzewania	0,44	0,40 ^B	0,400	-0,72	1,63
AB p=0,593					

Tabela 61. Przyrost wzrostu po 1 roku terapii (Δ HSDS1) w badanych grupach.

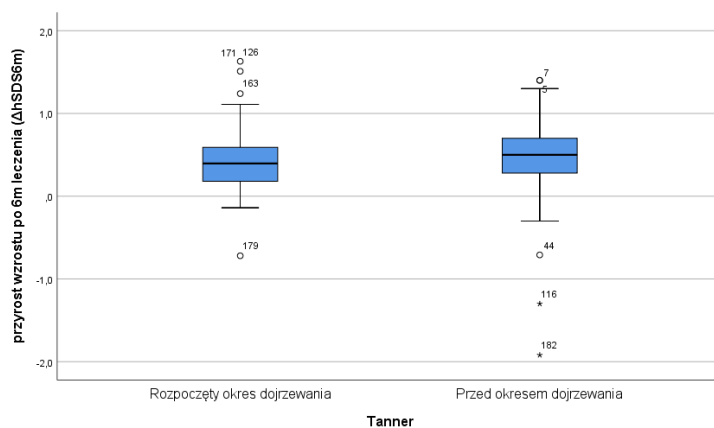
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	0,72	0,72 ^A	0,521	-1,52	1,98
Rozpoczęty okres dojrzewania	0,70	0,69 ^B	0,405	-0,20	1,58
AB p=0,541					

Tabela 62. Przyrost wzrostu w 2 roku terapii (Δ HSDS2) w badanych grupach.

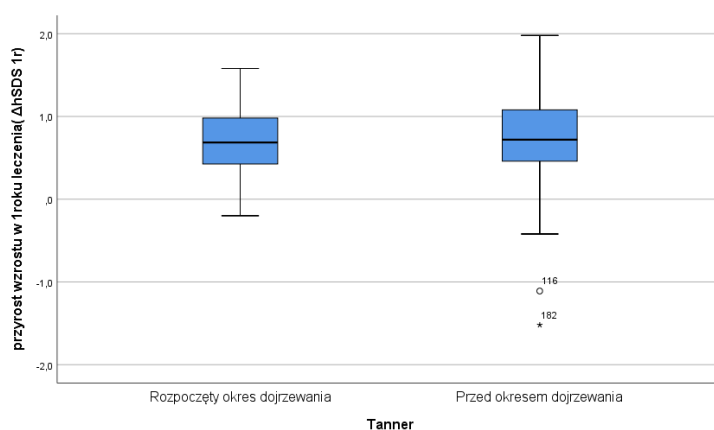
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	0,42	0,37 ^A	0,304	-0,31	1,55
Rozpoczęty okres dojrzewania	0,39	0,47 ^B	0,396	-0,94	1,38
AB p=0,869					

Tabela 63. Przyrost wzrostu po zakończeniu terapii (Δ HSDSz) w badanych grupach.

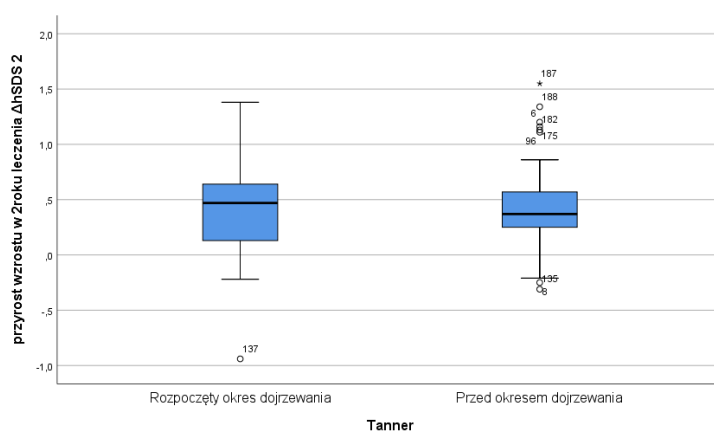
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	2,06	2,03 ^A	1,081	0,40	5,73
Rozpoczęty okres dojrzewania	1,30	1,37 ^B	0,873	-1,67	2,80
AB p=0,000					



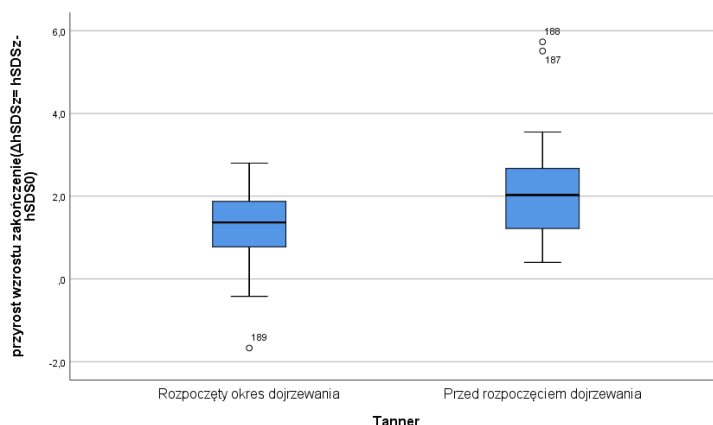
Wykres 58. Przyrost wzrostu po 6 miesiącach terapii ($\Delta HSDS6m$) w badanych grupach.



Wykres 59. Przyrost wzrostu po 1 roku terapii ($\Delta HSDS1r$) w badanych grupach.



Wykres 60. Przyrost wzrostu w 2 roku terapii ($\Delta HSDS2$) w badanych grupach.



Wykres 61. Przyrost wzrostu po zakończeniu terapii (ΔHSDSz) w badanych grupach.

6.4.1.3 Skorygowany HSDS (odchylenie aktualnego wzrostu od wzrostu docelowego) w badanych grupach po podziale ze względu na stadium dojrzewania płciowego

- **corrHSDS0 (skorygowany HSDS na początku terapii):** u osób, u których rozpoczął się okres dojrzewania średnia dla współczynnika corrHSDS0 była istotnie wyższa niż dla osób przed okresem dojrzewania [tabela 64, wykres 62].
- **corrHSDS6m (skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS6m w badanych grupach [tabela 65, wykres 63].
- **corrHSDS1 (skorygowany HSDS po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS1 w badanych grupach [tabela 66, wykres 64].
- **corrHSDS2 (skorygowany HSDS po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami corrHSDS2 w badanych grupach [tabela 67, wykres 65].
- **corrHSDSz (skorygowany HSDS po zakończeniu terapii):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami corrHSDSz w badanych grupach. U osób rozpoczynających leczenie przed okresem dojrzewania wzrost ostateczny był bardziej przybliżony do wzrostu docelowego, wyznaczonego na podstawie wzrostu obojga rodziców, niż u dzieci rozpoczynających leczenie po rozpoczęciu dojrzewania płciowego [tabela 68, wykres 66].

Tabela 64. Skorygowany HSDS na początku terapii (corrHSDS0) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-2,33	-2,17 ^A	1,178	-6,75	-0,02
Rozpoczęty okres dojrzewania	-1,93	-1,95 ^B	0,722	-3,65	0,69
AB p=0,0494					

Tabela 65. Skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii (corrHSDS6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-1,87	-1,72 ^A	1,198	-5,92	0,82
Rozpoczęty okres dojrzewania	-1,53	-1,61 ^B	0,684	-2,88	-0,07
AB p=0,130					

Tabela 66. Skorygowany HSDS po 1 roku terapii (corrHSDS1) w badanych grupach.

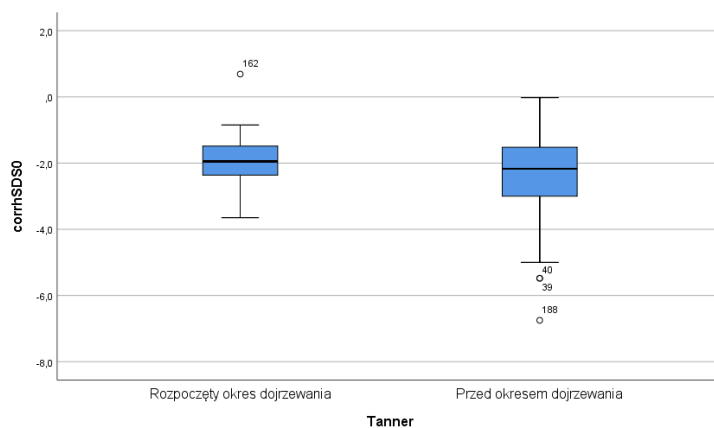
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-1,59	-1,48 ^A	1,155	-4,91	0,66
Rozpoczęty okres dojrzewania	-1,26	-1,27 ^B	0,653	-2,81	0,16
AB p=0,124					

Tabela 67. Skorygowany HSDS po 2 latach terapii (corrHSDS2) w badanych grupach.

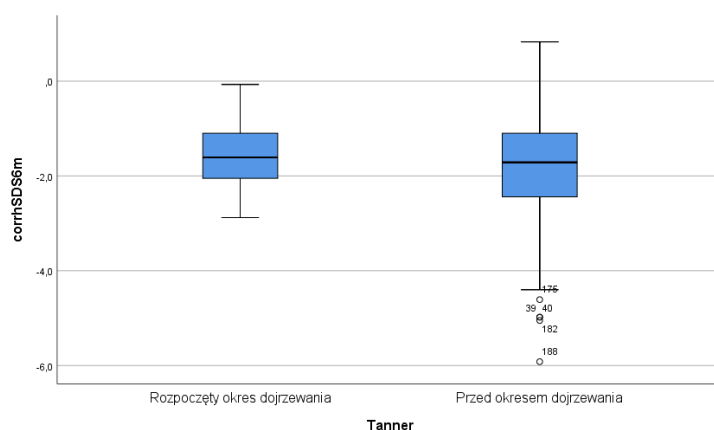
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-1,15	-1,12 ^A	1,101	-4,27	1,33
Rozpoczęty okres dojrzewania	-0,93	-0,81 ^B	0,833	-2,91	0,78
AB p=0,920					

Tabela 68. Skorygowany HSDS po zakończeniu terapii (corrHSDSz) w badanych grupach.

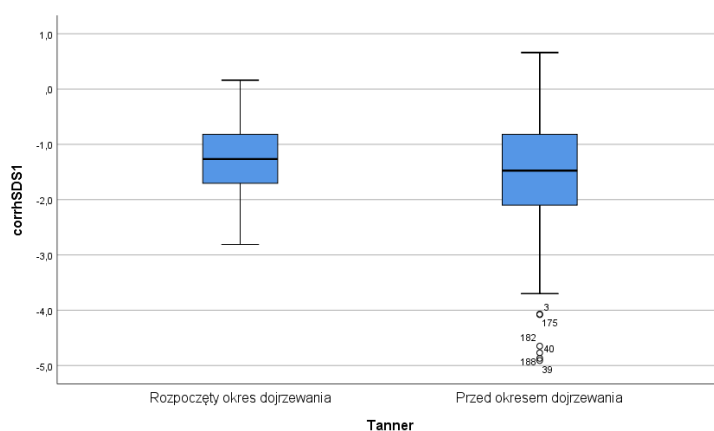
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-0,20	-0,27 ^A	1,011	-3,56	2,58
Rozpoczęty okres dojrzewania	-0,63	-0,49 ^B	0,849	-3,37	1,01
AB p=0,029					



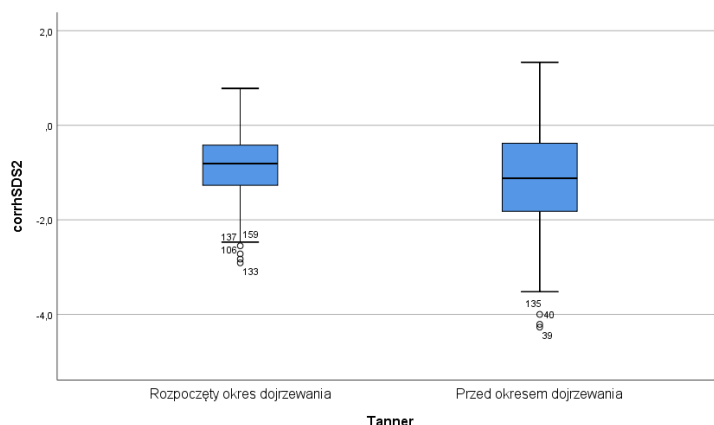
Wykres 62. Skorygowany HSDS na początku terapii (corrHSDS0) w badanych grupach.



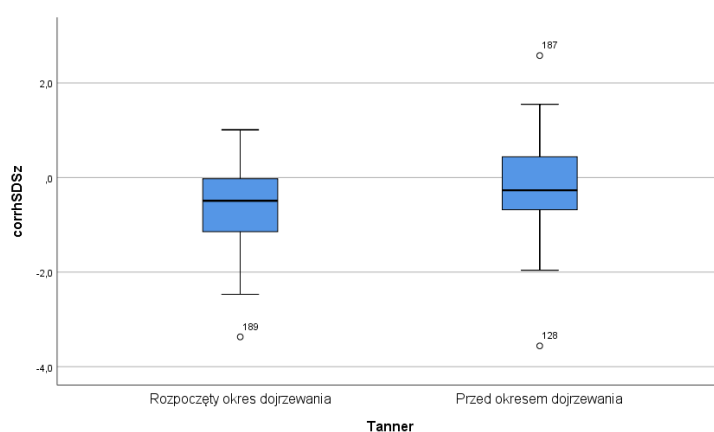
Wykres 63. Skorygowany HSDS po 6 miesiącach terapii (corrHSDS6m) w badanych grupach.



Wykres 64. Skorygowany HSDS po 1 roku terapii (corrHSDS1) w badanych grupach.



Wykres 65. Skorygowany HSDS po 2 latach terapii (corrHSDS2) w badanych grupach.



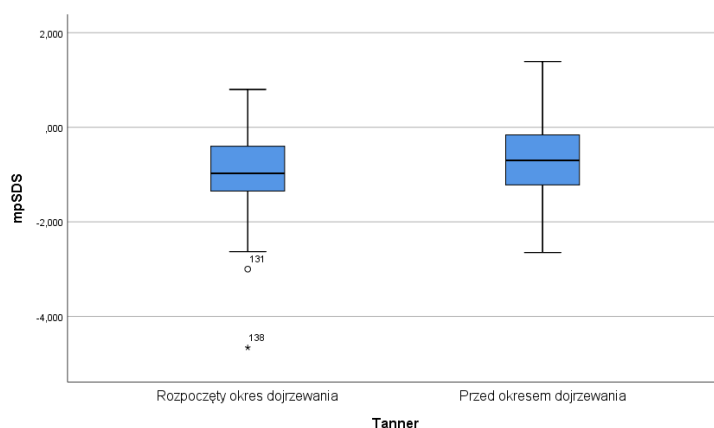
Wykres 66. Skorygowany HSDS po zakończeniu terapii (corrHSDSz) w badanych grupach.

6.4.1.4 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego w badanych grupach pacjentów przed okresem dojrzewania oraz po rozpoczęciu okresu dojrzewania

- **mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego):** brak istotnych różnic pomiędzy wzrostem rodzicielskim w badanych grupach [tabela 69, wykres 67].

Tabela 69. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego w badanych grupach pacjentów.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-0,69	-0,70 ^A	0,816	-2,65	1,39
Rozpoczęty okres dojrzewania	-0,96	-0,98 ^B	0,909	-4,66	0,80
AB p=0,070					



Wykres 67. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego w badanych grupach pacjentów.

6.4.1.5 Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w badanych grupach po podziale ze względu na stadium dojrzewania płciowego skorygowany o wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego

- **HSDS0-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS0-mpSDS w badanych grupach [tabela 70, wykres 68].
- **HSDS6m-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS6m-mpSDS w badanych grupach [tabela 71, wykres 69].
- **HSDS1-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS1-mpSDS w badanych grupach [tabela 72, wykres 70].
- **HSDS2-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** brak istotnej różnicy pomiędzy wielkościami HSDS2-mpSDS w badanych grupach [tabela 73, wykres 71].

- **HSDSz-mpSDS (wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii skorygowany o wzrost rodzicielski):** zachodzi istotna różnica pomiędzy wielkościami HSDSz-mpSDS w badanych grupach. Osoby przed okresem dojrzewania w momencie rozpoczynania leczenia uzyskały na koniec terapii istotnie wyższe wyniki niż osoby, które rozpoczęły już okres dojrzewania [tabela 74, wykres 72].

Tabela 70. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS0-mpSDS).

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-2,30	-2,19 ^A	1,158	-6,76	0,15
Rozpoczęty okres dojrzewania	-1,91	-1,97 ^B	0,921	-4,40	0,79
AB p=0,061					

Tabela 71. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS6m-mpSDS).

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-1,84	-1,72 ^A	1,182	-5,93	0,80
Rozpoczęty okres dojrzewania	-1,56	-1,56 ^B	0,764	-3,88	0,45
AB p= 0,167					

Tabela 72. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS1-mpSDS).

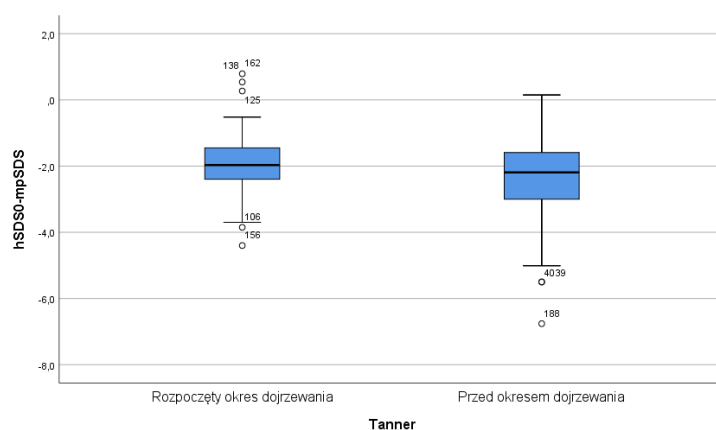
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-1,56	-1,48 ^A	1,144	-4,93	0,94
Rozpoczęty okres dojrzewania	-1,26	-1,27 ^B	0,775	-3,58	0,70
AB p=0,125					

Tabela 73. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS2-mpSDS).

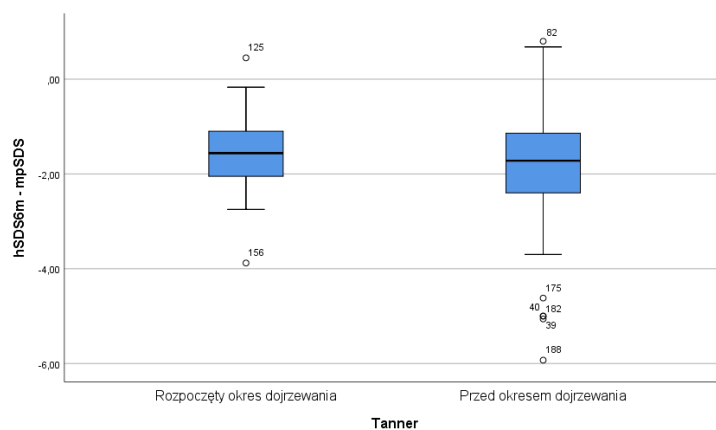
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-1,12	-1,12 ^A	1,093	-4,29	1,42
Rozpoczęty okres dojrzewania	-0,87	-0,76 ^B	0,933	-3,41	1,28
AB p=0,111					

Tabela 74. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDSz-mpSDS).

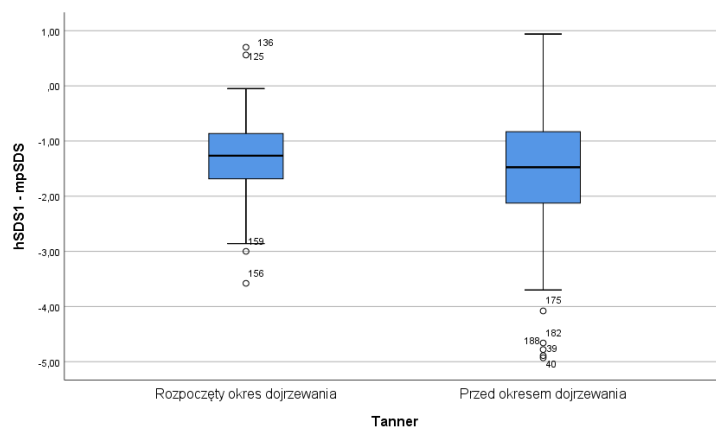
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	-0,18	-0,30 ^A	1,036	-3,56	2,58
Rozpoczęty okres dojrzewania	-0,61	-0,43 ^B	0,915	-3,44	1,05
AB p=0,042					



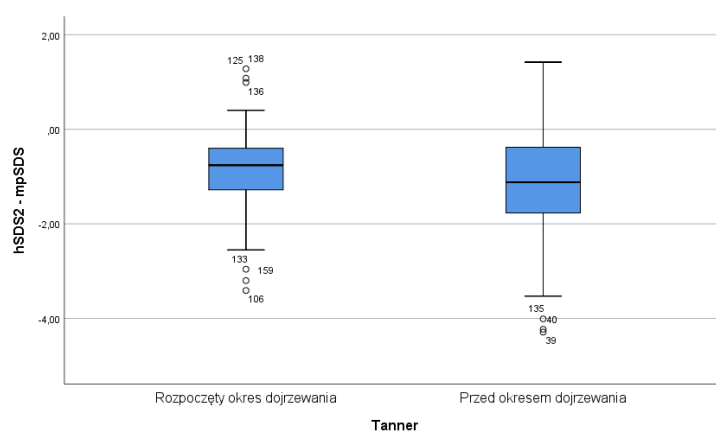
Wykres 68. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu na początku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS0-mpSDS).



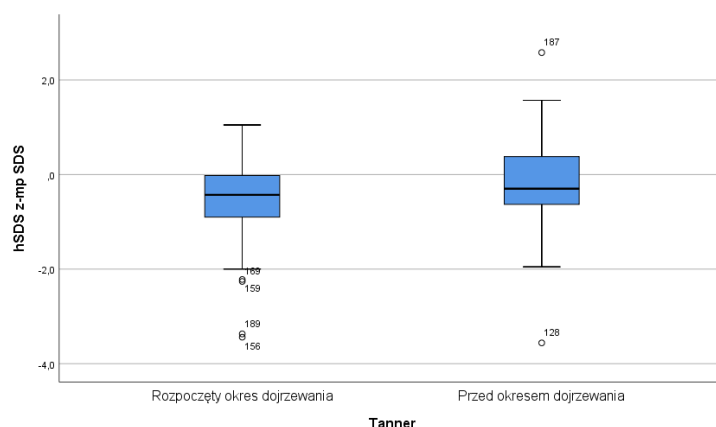
Wykres 69. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 6 miesiącach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS6m-mpSDS).



Wykres 70. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 1 roku terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS1-mpSDS).



Wykres 71. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po 2 latach terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDS2-mpSDS).



Wykres 72. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu terapii skorygowany o wzrost rodzicielski (HSDSz-mpSDS).

6.4.1.6 Szybkość wzrastania pacjentów w badanych grupach po podziale ze względu na stadium dojrzewania płciowego

- **HV0 (szybkość wzrastania pacjentów na początku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV0 pomiędzy osobami przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 75, wykres 73].
- **HV6m (szybkość wzrastania pacjentów po 6 miesiącach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV6 pomiędzy osobami przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 76, wykres 74].
- **HV1 (szybkość wzrastania pacjentów po 1 roku terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV1 pomiędzy osobami przed okresem dojrzewania oraz w trakcie okresu dojrzewania [tabela 77, wykres 75].
- **HV2 (szybkość wzrastania pacjentów po 2 latach terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HV2 w badanych grupach [tabela 78, wykres 76].
- **HVz (szybkość wzrastania pacjentów po zakończeniu terapii):** brak istotnych różnic pomiędzy wielkościami HVz w badanych grupach [tabela 79, wykres 77].

Tabela 75. Szybkość wzrastania pacjentów na początku terapii (HV0) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	4,03	4,10 ^A	1,352	0,80	7,78
Rozpoczęty okres dojrzewania	4,25	4,25 ^B	1,715	0,70	8,10
AB p=0,482					

Tabela 76. Szybkość wzrastania pacjentów po 6 miesiącach terapii (HV6m) w badanych grupach.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	9,12	9,20 ^A	2,039	3,70	15,40
Rozpoczęty okres dojrzewania	9,56	9,30 ^B	2,68	1,20	15,90
AB p=0,356					

Tabela 77. Szybkość wzrastania pacjentów po 1 roku terapii (HV1) w badanych grupach.

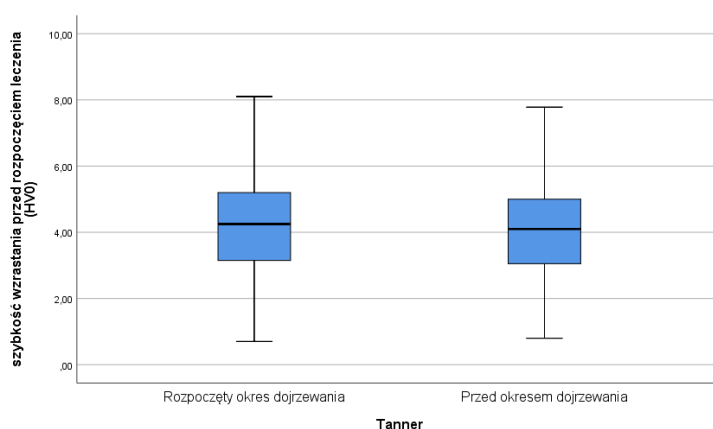
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	8,24	8,30 ^A	2,055	3,10	14,10
Rozpoczęty okres dojrzewania	8,80	8,60 ^B	2,440	3,20	14,40
AB p=0,137					

Tabela 78. Szybkość wzrastania pacjentów po 2 latach terapii (HV2) w badanych grupach.

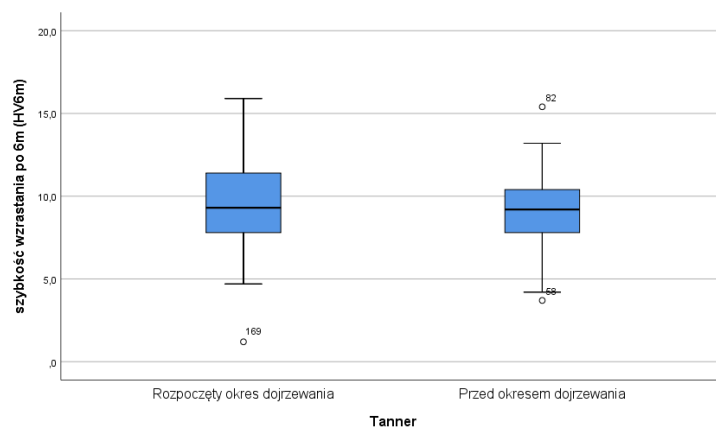
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	7,28	7,30 ^A	1,70	3,20	11,90
Rozpoczęty okres dojrzewania	6,64	6,70 ^B	2,27	2,00	11,50
AB p=0,139					

Tabela 79. Szybkość wzrastania pacjentów po zakończeniu terapii (HVz) w badanych grupach.

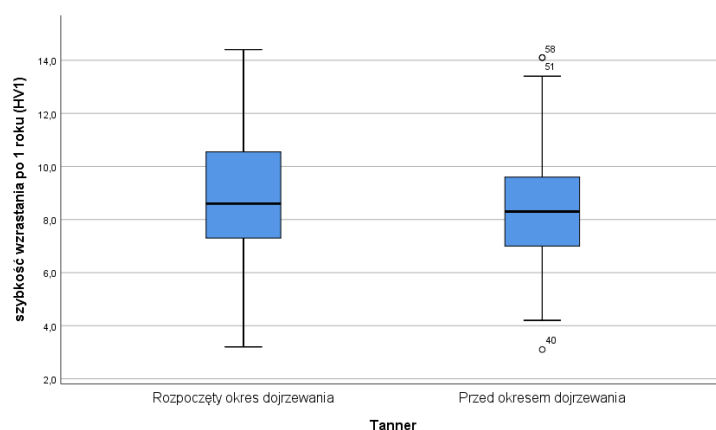
	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Min	Max
Przed okresem dojrzewania	2,27	2,00 ^A	2,017	0,00	8,60
Rozpoczęty okres dojrzewania	2,29	1,65 ^B	2,219	0,00	9,60
AB p=0,769					



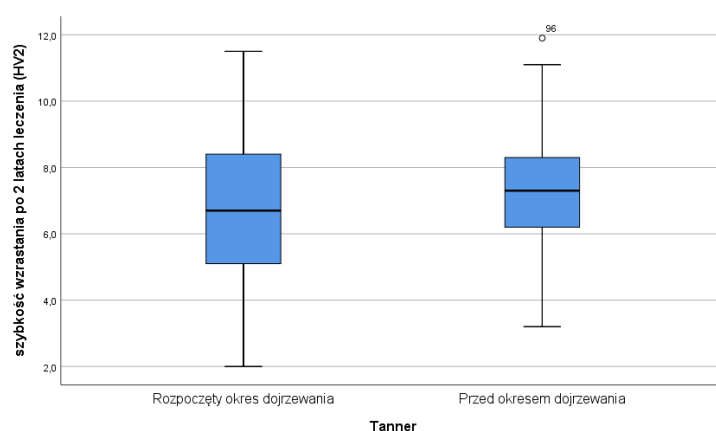
Wykres 73. Szybkość wzrastania pacjentów na początku terapii (HV0) w badanych grupach.



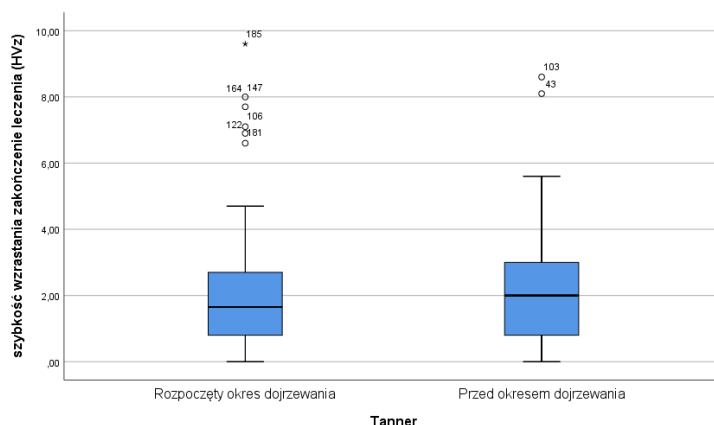
Wykres 74. Szybkość wzrastania pacjentów po 6 miesiącach terapii (HV6m) w badanych grupach.



Wykres 75. Szybkość wzrastania pacjentów po 1 roku terapii (HV1) w badanych grupach.



Wykres 76. Szybkość wzrastania pacjentów po 2 latach terapii (HV2) w badanych grupach.



Wykres 77. Szybkość wzrastania pacjentów po zakończeniu terapii (HVz) w badanych grupach.

6.5 Porównanie szybkości wzrastania na różnych etapach leczenia

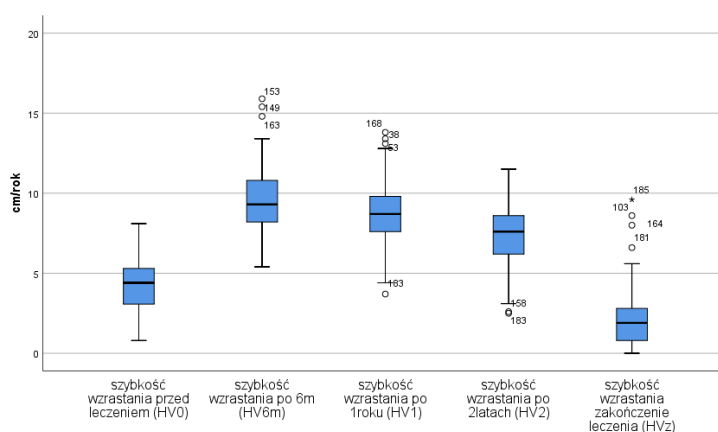
Do porównania uzyskanych wyników użyty został test nieparametryczny dla zmiennych zależnych Friedmana. W drugiej kolejności przeprowadzono testy post hoc pomiędzy szybkością wzrastania na różnych etapach leczenia. Pomiedzy szybkościami wzrastania zachodzą istotne różnice. Przed leczeniem średnia szybkość wzrastania wynosiła 4,217. Pomiedzy szybkością wzrastania po 6 miesiącach leczenia oraz po 1 roku leczenie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p = 0,288$). W pierwszym roku terapii szybkość wzrastania była istotnie najwyższa. Z każdym kolejnym etapem szybkość wzrastania malała.

Tabela 80. Porównanie szybkości wzrastania na różnych etapach leczenia.

	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
Szybkość wzrastania przed leczeniem (HV0)	4,217	1,723	0,80	8,10
Szybkość wzrastania po 6 miesiącach leczenia (HV6m)	9,636	2,165	5,40	15,90
Szybkość wzrastania po 1 roku leczenia (HV1)	8,950	1,984	3,70	13,80
Szybkość wzrastania po 2 roku leczenia (HV2)	7,274	1,923	2,50	11,50
Szybkość wzrastania na zakończenie leczenia (HVz)	2,195	1,968	0,00	9,60

Tabela 81. Porównanie parami szybkości wzrastania na różnych etapach leczenia.

	Istotność/ Wartość p
Szybkość wzrastania zakończenie leczenia (HVz) – szybkość wzrastania przed leczeniem (HV0)	0,001
Szybkość wzrastania zakończenie leczenia (HVz) – szybkość wzrastania po 2 roku leczenia (HV2)	0,000
Szybkość wzrastania zakończenie leczenia (HVz) – szybkość wzrastania po 1 roku leczenia (HV1)	0,000
Szybkość wzrastania zakończenie leczenia (HVz) – szybkość wzrastania po 6 miesiącach leczenia (HV6m)	0,000
Szybkość wzrastania przed leczeniem (HV0) – szybkość wzrastania po 2 roku leczenia (HV2)	0,000
Szybkość wzrastania przed leczeniem (HV0) – szybkość wzrastania po 1 roku leczenia (HV1)	0,000
Szybkość wzrastania przed leczeniem (HV0) – szybkość wzrastania po 6 miesiącach leczenia (HV6m)	0,000
Szybkość wzrastania po 2 roku leczenia (HV2) – szybkość wzrastania po 1 roku leczenia (HV1)	0,000
Szybkość wzrastania po 2 roku leczenia (HV2) – szybkość wzrastania po 6 miesiącach leczenia (HV6m)	0,000
Szybkość wzrastania po 1 roku leczenia (HV1) – szybkość wzrastania po 6 miesiącach leczenia (HV6m)	0,288



Wykres 78. Porównanie szybkości wzrastania na różnych etapach leczenia.

7 Dyskusja

Wzrastanie, choć jest to zjawisko naturalne i fizjologiczne, jest procesem niezwykle skomplikowanym. Uzależnione jest od wielu czynników zewnętrznych, które w znaczący sposób mogą wpływać na osiągnięty wzrost ostateczny. Skutkiem tego może być uzyskiwanie wzrostu niższego niż wzrost zakodowany genetycznie. Według powszechnie przyjmowanych zasad, wzrost docelowy dziecka określa się w oparciu o wzrost rodziców. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że wzrost rodziców podlegał działaniu takich samych czynników – mogących niekorzystnie korygować realizację genetycznego planu wzrostowego. Wysoki wzrost jest i był od wieków traktowany przez społeczeństwo jako atut. Weześniej ułatwiał zdobycie pokarmu i walkę o przeżycie. Wyznaczał określone, wyższe miejsce w hierarchii społecznej. Również współcześnie wpływa pozytywnie na zajmowaną pozycję społeczną, czy zawodową. Jest to szczególnie zauważalne w odniesieniu do płci męskiej. Wysoki wzrost należy do cech fenotypowych czyniących mężczyznę atrakcyjnym dla potencjalnych partnerek. Zwiększa również szanse na stały związek oraz założenie rodziny. Nie bez znaczenia jest także w podejmowaniu decyzji zawodowych i w wyborach dotyczących obejmowania różnych ważnych stanowisk. W wyborach na prezydenta Stanów Zjednoczonych spośród kandydatów wybierano prawie zawsze kandydata wyższego (177).

Średni wzrost rodziców pozwala w pewnym przybliżeniu określić potencjał wzrostowy dziecka. Jednak na uzyskanie wzrostu ostatecznego ma wpływ również wiele innych czynników, jak np. czynniki genetyczne, czynniki środowiskowe, hormonalne, zaburzenia emocjonalne i inne. Także cały szereg chorób może powodować nieprawidłowe stężenia czynników biorących udział w procesach wzrostowych.

Wszelkie odstępstwa od normy rówieśniczej wzbudzają w rodzicach oraz opiekunach duży niepokój i sprawiają, że zaczynają oni poszukiwać pomocy u lekarza rodzinnego, a także u endokrynologa. Na ogół, większość rodziców, takie działania podejmuje w okresie przedszkolnym lub wczesnoszkolnym. W tym wieku opiekunowie mają większą szansę na porównanie własnego dziecka z rówieśnikami. Niemniej jednak, wiek, w którym rodzice zauważają niedobory wzrostu u dziecka często nie jest tożsamym z wiekiem rozpoczęcia leczenia. Opóźnienie to wynika z wielu przyczyn. Dlatego tak ważne jest regularne i prawidłowe wykonywanie badań bilansowych i nanoszenie wartości na siatki centylowe. Najważniejsze jest jednak wyciąganie wniosków z prowadzonej analizy rozwoju dziecka. Przy tak przeprowadzonej ocenie

należy zawsze wziąć pod uwagę wzrost rodziców. W przypadku bardzo wysokiego wzrostu rodziców dziecko opóźniające wzrastanie przez lata może nie spełniać w pełni kryteriów koniecznych do rozpoznania niedoboru wzrostu. Dzięki wykreślaniu na siatkach centylowych toru wzrastania dziecka, można dużo wcześniej stwierdzić spowolnienie wzrastania i rozpocząć diagnostykę oraz ewentualne leczenie. Pamiętać jednak należy, że niższy wzrost nie musi być wynikiem patologii. Może być zjawiskiem całkowicie fizjologicznym, wynikającym z niższego wzrostu rodziców. Mężczyźni oraz kobiety pod wpływem czynników kulturowych i pod naciskiem społecznym szukają nieświadomie partnerów powielając schemat zakładający, że kobieta powinna być od mężczyzny niższa. Dzieci urodzone ze związków ludzi niskich prezentują wzrost wynikający z cech fenotypowych rodziców. Mamy wtedy do czynienia z rodzinnie uwarunkowanym niskim wzrostem, który razem z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania i dojrzewania stanowi najczęstszą przyczynę niskorosłości w populacji dziecięcej. Z drugiej strony, trzeba również pamiętać, że niski wzrost jednego z rodziców mógł być spowodowany chorobą, którą następnie przekazał dziecku. Zatem niski wzrost rodzicielski nie powinien usypiać naszej czujności. Zaburzenie wzrastania u dziecka może być także objawem innej choroby. Niektóre z nich niekoniecznie są kojarzone z zahamowaniem wzrastania, jak np. częste stany zapalne, czy infekcje. Wytwarzane w ich następstwie cytokiny hamują kaskadę przekazywania sygnału wzrostowego JAK/STAT (178). Natomiast w innych chorobach zmiana toru wzrastania może być jednym z pierwszych objawów. Niedobór wzrostu jest ważnym objawem w nieswoistych zapaleniach jelit, chorobie Leśniowskiego-Crohna, celiakii, czy młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów. Może wyprzedzać nawet o kilka lat typowe objawy tych chorób. Zdarza się, że zaburzenia wzrastania pojawiają się nawet kilka lat przed rozpoznaniem czaszkogardlaka w oparciu o objawy neurologiczne (179).

Wraz z rozwojem medycyny i pojawieniem się możliwości leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, wzrosło zainteresowanie chorobami, które można przy jego zastosowaniu leczyć. Jednak podstawowym wskazaniem do terapii GH jest somatotropinowa niedoczynność przysadki. Głównym celem leczenia jest polepszenie osiąganego wzrostu ostatecznego i jego maksymalne przybliżenie do wzrostu docelowego. Przy rozpoznaniu SNP brak możliwości leczenia prowadzi do bardzo głębokich niedoborów wzrostu powodujących kalectwo. Poza poprawą wzrostu, istnieje jeszcze inny pozytywny efekt terapii hormonem wzrostu – wpływ na metabolizm. Poprawa wzrostowa pozwala wyprowadzić dziecko z kalectwa

i poprawić jego funkcje życiowe. W wyniku czego dochodzi do poprawy jakości życia oraz przeciwdziałania długotrwałym skutkom psychologicznym wykluczenia z grupy rówieśniczej. Kędzia i Buczyńska-Górna wykazali, że terapia hormonem wzrostu, szczególnie w pierwszym półroczu leczenia, poprawia istotnie poziom jakości życia leczonych pacjentów (180).

Odpowiedź na leczenie GH jest zmienna osobniczo i zależna od wielu wciąż niesprecyzowanych czynników predykcyjnych. Dokładna znajomość ich wpływu pozwoliłaby na lepsze indywidualne dopasowanie terapii oraz prognozowanie odpowiedzi na leczenie. Doskonałą próbą przeanalizowania roli tych czynników i ich wzajemnych powiązań było zastosowanie sieci neuronowych (181). Uzyskane wyniki wymagają jednak dalszych badań. Większość autorów sugeruje, że takimi czynnikami może być: wiek rozpoczęcia leczenia, deficyt wzrostu przed rozpoczęciem terapii, stopień opóźnienia wieku kostnego, czy szybkość wzrastania przed rozpoczęciem leczenia, gdzie dzieci z lepszą szybkością wzrastania potencjalnie gorzej odpowiadają na leczenie (182). Sugeruje się, że dawki hormonu wzrostu nie mają tak istotnego wpływu na wzrastanie w trakcie terapii jak inne czynniki. Jednak wybrani autorzy opisują zwiększenie „catch-up” na początku terapii pod wpływem wyższych dawek hormonu wzrostu oraz polepszenie wzrastania po podaniu większych dawek w okresie przedpokwitaniowym lub pokwitaniowym (167).

Wiek rozpoczęcia leczenia jest, być może, jednym z najistotniejszych czynników mogących wpływać na efektywność terapii. Badacze dowodzą, że długość leczenia oraz lata terapii w okresie przedpokwitaniowym korelują silnie z pozytywnymi efektami leczenia (183). W badaniu własnym porównano osiąganе wyniki wzrastania po sześciu miesiącach, jednym roku, dwóch latach oraz na zakończenie terapii. Badanych pacjentów podzielono na grupy uwzględniając wiek rozpoczęcia leczenia, a także stopień zaawansowania dojrzewania płciowego oraz płeć.

7.1 Płeć w badanej grupie

Wśród badanych z niedoborem hormonu wzrostu, wzięło udział prawie trzykrotnie więcej chłopców. Podobne proporcje występują w prawie wszystkich pracach dotyczących zagadnienia. Blum badaniami z 2018 roku objął populację 917 dzieci, z czego tylko 38% stanowiły dziewczynki (184). W badaniu Majcher i wsp. tylko 61 z 200 pacjentów stanowiły dziewczynki (185). W publikacji opisującej tylko dzieci w wieku przedpokwitaniowym rozkład płci również nie różnił się od wyżej opisanych i wynosił 46 dziewczynek w grupie 129 dzieci (186). Analizując dane

pacjentów zebrane w bazie KIGS (największa, międzynarodowa baza danych pacjentów pediatrycznych leczonych preparatem Genotropin) od jej utworzenia w 1987 roku Grimberg i wsp. wykazali, że od początków wprowadzenia terapii hormonem wzrostu, wśród pacjentów na świecie przeważają chłopcy i że nie ma to związku z biologicznymi uwarunkowaniami. Chłopcy stanowią większość leczonych z powodu SNP. Do rejonów z dominacją płci męskiej wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu należą: Europa, Azja, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, Australia oraz Nowa Zelandia. Dla przykładu w Japonii pacjenci płci męskiej stanowią 65% wszystkich pacjentów leczonych hormonem wzrostu. W Stanach Zjednoczonych jest to 64%. W Europie, Australii i Nowej Zelandii około 55%. Jedynie w krajach o niskim statusie ekonomicznym oraz bardzo małej liczbie leczonych ta proporcja jest bardziej wyrównana lub ulega przewadze na rzecz dziewcząt (187). To zjawisko tłumaczy się mniejszą rozpoznawalnością SNP wśród dziewcząt – głównie ze względu na uwarunkowania kulturowe w krajach rozwiniętych. Niższe dziewczęta są mniej zauważalne przez otoczenie i rodziców. Większy nacisk kładzie się na uzyskanie wyższego wzrostu u chłopców. Dodatkowo wcześniejsze rozpoczęcie skoku pokwitaniowego u dziewczynek, może uspić czujność lekarzy pierwszego kontaktu i lekarzy endokrynologów, co przyczynia się do przysłowiowego „przegapienia” odpowiedniego momentu rozpoczęcia leczenia (187). Z wielu względów jest to zjawisko niekorzystne. Takie ograniczenie diagnostyki w stosunku do dziewcząt, może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, w przypadkach, kiedy niedobór wzrostu lub wyhamowanie wzrastania jest jedynym z objawów innej choroby organicznej (188). W roku 2009 w dużym badaniu obejmującym 33476 dzieci, stwierdzono, że dysproporcja płci wśród dzieci leczonych w ośrodkach referencyjnych wynosząca 2 : 1 (chłopcy : dziewczynki), nie jest wcale podyktowana częstszym występowaniem niedoborów wzrostu u chłopców – ponieważ niedobór wzrostu występuje u obu płci równie często (189). Zjawisko to może powodować w konsekwencji późniejsze rozpoznawanie somatotropinowej niedoczynności przysadki u dziewcząt. Wpływając tym samym na skrócenie czasu leczenia, a zatem na osiągnięty wzrost ostateczny oraz powodować niekorzystne zmiany metaboliczne wynikające z długotrwałego niedoboru hormonu wzrostu. Niestety podobny problem, niedostatecznego rozpoznawania niedoborów wzrostu u dzieci, dotyczy również mniejszości rasowych oraz etnicznych. Wykazały to wyniki badania z 2018 roku opisującego populację pacjentów ze Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (190).

7.2 Porównanie wzrastania pomiędzy płciami

Porównując badane w pracy grupy chłopców i dziewcząt, nie wykazałam istotnych statystycznie różnic w procesie wzrastania. Zaobserwowałam, że pacjenci niezależnie od płci, wyrównywali niedobory wzrostu na różnych etapach leczenia w podobny sposób. Jedyna różnica dotyczyła szybkości wzrastania po 6 miesiącach terapii, która była istotnie wyższa u chłopców. W dostępnej literaturze nie znalazłam podobnych doniesień dotyczących szybkości wzrastania po 6 miesiącach leczenia. Zbliżone do moich obserwacje poczynili Essa i wsp. Opisali oni brak związku między płcią, a szybkością wzrastania podczas terapii hormonem wzrostu w SNP (191). Pozostałe wskaźniki auksologiczne (tj. HSDS, Δ HSDS, corrHSDS, HSDS-mpSDS), nie różniły się między sobą podczas leczenia oraz po jego zakończeniu w grupie chłopców i dziewcząt. Pozwala to wysunąć przypuszczenie, że płeć biologiczna może nie mieć wpływu na efekty leczenia hormonem wzrostu. Do podobnych wniosków doszli badacze z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W grupie 411 pacjentów nie znaleźli różnic w odpowiedzi na leczenie hormonem wzrostu i wyrównywanie niedoborów wzrostu ze względu na płeć (192). W badaniu obejmującym 150 dzieci, Smyczyńska i wsp. również nie wykazali różnic w reakcji na leczenie hormonem wzrostu oraz osiągnęty wzrost ostateczny pomiędzy chłopcami i dziewczynkami. Pomimo faktu, że dziewczynki rozpoczynały leczenie wcześniej i były leczone dłużej od chłopców (193). Westphal i wsp. podkreślili, że dzieci obojga płci osiągały podobny wzrost ostateczny wyrażony w HSDS, pomimo lub może właśnie dzięki dłuższemu o około rok leczeniu w grupie dziewcząt (194). Dłuższy czas leczenia dziewcząt w badaniu Westphal oraz różny wiek rozpoczynania terapii w badaniu Smyczyńskiej są wynikami odmiennymi od uzyskanego w mojej pracy. W badaniu własnym chłopcy i dziewczęta rozpoczynali leczenie w zbliżonym wieku i uzyskiwali podobne wyniki wzrostowe mimo krótszego leczenia dziewcząt. Również Demiral z zespołem badaczy w grupie 133 dzieci (dziewczynki stanowiły 40,6% grupy) nie wykazał różnic w efektywności leczenia pomiędzy płciami na początku terapii, jak i po jego zakończeniu (195). Dla kontrastu we francuskim badaniu na grupie 2852 pacjentów wykazano, że płeć żeńska była czynnikiem prognozującym osiągnięcie lepszego wzrostu ostatecznego w trakcie terapii. Autorzy podejrzewali, że wynikało to prawdopodobnie z różnego wieku rozpoczynania pokwitania w obu grupach. Badanie było również ograniczone tylko do grupy dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki o podłożu idiopatycznym, co mogłoby mieć wpływ na odmienny rezultat w stosunku do innych publikacji (196).

7.3 Wiek metrykalny rozpoczynania terapii hormonem wzrostu u dzieci

Średni wiek pacjentów w badaniu własnym na początku leczenia hormonem wzrostu wynosił $10,44 \text{ lat} \pm 3,335$ (mediana 10,58 lat). Okazuje się, że wiek ten nie odbiega w znaczący sposób od wieku rozpoczynania terapii rhGH na świecie. Polak i wsp. w badaniu uwzględniającym 172 dzieci (66,3% stanowili chłopcy) wyliczył medianę wieku początku terapii na 10,8 lat (197). W pracy Majcherek i wsp. w grupie 200 pacjentów średni wiek wyniósł $11,84 \text{ lat} \pm 3,1$ (185). Natomiast Rymkiewicz-Kluczyńska w badaniu obejmującym 179 dzieci z bazy badania farmakoepidemiologicznego KIGS określiła średni wiek rozpoczęcia leczenia substytucyjnego niedoboru hormonu wzrostu na 8,6 r.ż. w postaci idiopatycznej oraz 8,31 r.ż. w przypadku przyczyn organicznych (167). Różnica w wieku rozpoczęcia leczenia pomiędzy ostatnią publikacją, a własnymi obserwacjami wynika, jak się wydaje, z zakwalifikowania w moim przypadku również pacjentów z rozpoczętym dojrzewaniem płciowym. Dla odmiany średni wiek w badaniu dotyczącym tureckiej populacji był wyższy niż uzyskany w mojej pracy i wynosił 12,3 lat (195). Również w grupie dzieci w publikacji Smyczyńskiej i wsp. wiek pacjentów wypadł podobnie do tureckiej grupy i wyniósł $12,2 \text{ lat} \pm 2,3$ (193). Różny, w poszczególnych krajach, średni wiek rozpoczynania leczenia, wydaje się wskazywać na aspekt opóźnionego rozpoznawania niedoborów wzrostu u dzieci. Zjawisko to może wynikać z niedokładnego wykonywania lub zaniechania wykonywania badań bilansowych oraz braku nanoszenia pomiarów wzrostu na siatki centylowe. Jest to powodem zwłoki w kierowaniu dzieci do diagnostycznych ośrodków specjalistycznych. Kolejnym powodem opóźnienia rozpoznawania niedoborów wzrostu jest nieuwzględnianie wzrostu rodzicielskiego w ocenie rozwoju dziecka. Dzieci z zahamowaniem wzrastania mające wysokich rodziców mogą zostać w ten sposób wykluczone z dalszej diagnostyki, ponieważ ich wyższy wzrost w stosunku do grupy rówieśniczej może uśpić czujność lekarzy pierwszego kontaktu. Z drugiej strony, bezkrytyczna ocena wzrastania dziecka poprzez pryzmat wzrostu rodzicielskiego, może mieć także inne ujemne skutki. Stwierdzenie niskiego wzrostu rodziców prowadzi również często do zaniechania diagnostyki niskorosłości. Wydaje się, że nie jest to do końca dobre postępowanie. Wszakże, część niedoborów hormonalnych, w tym niedobór hormonu wzrostu, może być dziedziczna. Część rodziców, jak również członkowie rodzin dzieci z zaburzeniami wzrastania mogą cierpieć na niedobór hormonu wzrostu (198). Rodzinne postacie somatotropinowej

niedoczynności przysadki mogą występować w dwóch wariantach: izolowany niedobór hormonu wzrostu oraz niedoczynność wielohormonalna. Wśród genetycznie uwarunkowanych przyczyn niedoborów wzrostowych znajdują się np. mutacje genu dla hormonu wzrostu i jego receptora (199). Majewska i wsp. w publikacji opisującej analizę genu *GH1* dla polskiej populacji podkreśla istotność przeprowadzania dalszych badań genetycznych w grupach pacjentów. Ich cel to dokładniejsze poznanie etiopatogenezy choroby oraz ewentualne szacowanie ryzyka wystąpienia zaburzeń wzrastania u innych członków rodziny (200). Ze względu na to, że terapia hormonem wzrostu nie ma zbyt długiej historii, a jej dostępność w dawniejszych czasach też nie była zbyt powszechna, większość niskorosłych rodziców pacjentów z SNP (obecnie leczonych rhGH) nie była diagnozowana w kierunku przyczyn niedoborów wzrostu. Dlatego wzrost osiągany przez pacjentów leczonych GH, w stosunku do wzrostu rodzicielskiego stał się również aspektem podjętych badań przedstawionych w tej pracy.

7.4 Wpływ wieku rozpoczęcia leczenia na osiągnięte wyniki

Przed rozpoczęciem leczenia najmłodsze dzieci z grupy poniżej 9 r.ż. wykazywały największy niedobór wzrostu w porównaniu do pozostałych grup wiekowych. Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu był istotnie niższy, niż w grupie dzieci w wieku 9–13 r.ż. ($p = 0,024$) oraz niższy niż w grupie dzieci powyżej 13 r.ż., jednak w tym ostatnim przypadku nie udało się tej obserwacji potwierdzić statystycznie. Podobny wynik uzyskał Polak i wsp. w badaniu, którym objęto 172 dzieci. Najmłodsi pacjenci (dziewczynki poniżej 8 r.ż. i chłopcy poniżej 9 r.ż.) charakteryzowali się większym niedoborem wzrostu opisanym w HSDS, niż dzieci z pozostałych (starszych) dwóch grup wiekowych (197). Ranke i wsp. zdecydował się porównać efekty leczenia u jeszcze młodszych dzieci. Zbadał dwie grupy wiekowe, tj. bardzo małe dzieci w wieku poniżej 3 lat oraz dzieci w wieku 7–8 lat w momencie rozpoczynania leczenia i stwierdzili, że im mniejsze dziecko, tym deficyt wzrostu większy, co jest zgodne z wynikami mojej pracy. W badaniach swych wykazał, że w grupie dzieci poniżej 3 r.ż. HSDS0 wyniósł -3,1, a u dzieci starszych -2,5. Natomiast u naszych pacjentów średni HSDS0 u dzieci w grupie wiekowej poniżej 9 r.ż. wyniósł -3,12, w grupie 9–13 r.ż. -2,77 i -3,02 w grupie > 13 r.ż.. Pewne różnice w otrzymanych wynikach dotyczących HSDS0 pomiędzy ww. publikacją, a badaniem własnym można wytłumaczyć różnicami w wieku chorych w chwili rozpoczęcia leczenia. W grupie naszych pacjentów najmłodsze dzieci miały 4 lata, nie było dzieci w wieku 0–3 lat. Dodatkowo w badaniu Ranke nie została

przebadana grupa dzieci między 3–7 r.ż. Być może właśnie z tego powodu HSDS0 wśród naszych pacjentów wydaje się być wyższy, niż w cytowanej publikacji (201).

Wzrost badanych dzieci przedstawiony w odniesieniu do wzrostu rodzicielskiego oraz do wyliczonego wzrostu docelowego był istotnie niższy w grupie najmłodszej, niż w grupie dzieci w wieku 9–13 r.ż. ($p = 0,003$ dla corrHSDS0; $p = 0,006$ dla HSDS0-mpSDS) oraz niższy niż w grupie dzieci powyżej 13 r.ż.. W tym ostatnim przypadku nie udało się tego potwierdzić statystycznie. Świadczy to o największym odchyleniu wzrostu dzieci w grupie najmłodszej na początku leczenia, w stosunku do wzrostu prognozowanego na podstawie wzrostu rodziców. Taki rozkład wyników może być powodowany powoli rozpoczynającym się dojrzewaniem płciowym w starszych grupach wiekowych, które może sprzyjać pewnemu zwiększeniu szybkości wzrastania pomimo niedoczynności somatotropinowej przysadki. Wśród analizowanych w moim badaniu chorych z SNP byli bowiem wyłącznie pacjenci z częściową niedoczynnością przysadki. Nie można jednak wykluczyć, że zjawisko to może mieć również związek ze zmniejszoną wrażliwością na hormon wzrostu u młodszych dzieci. Fizjologicznie wraz z wiekiem dziecka po narodzeniu zaczyna zmniejszać się stężenie hormonu wzrostu, wzrastać natomiast poziom IGF oraz ekspresja receptorów dla hormonu wzrostu – jest to naturalnie występujący proces adaptacyjny. Po urodzeniu nie tylko liczba receptorów dla hormonu wzrostu jest niska, ale także ich zdolność wiązania odpowiada ok. 27% zdolności wiązania receptorów u osoby dorosłej. Po 6. miesiącu życia liczba receptorów dla hormonu wzrostu zaczyna wzrastać. Około 6. roku życia jest ich 2 razy tyle, co w okresie noworodkowym (13). Być może dlatego młodsze dzieci wyróżniają się większym deficytem wzrostu w ramach niedoboru hormonu wzrostu. Co ciekawe podczas leczenia hormonem wzrostu odpowiadają one efektywniej na leczenie, nadrabiają szybciej deficyty wzrostu, przy utrzymującej się mniejszej wrażliwości na hormon wzrostu (201).

W badaniu własnym ważny był brak istotnych różnic we wskaźniku odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego pomiędzy dziećmi w różnych grupach wiekowych. Świadczy to o równomiernym rozłożeniu ewentualnych rodzinie dziedziczonych zaburzeń wzrastania. Żadna z grup nie została nadmiernie obciążona potencjalnymi rodzinnymi zaburzeniami wzrastania, czy chorobami genetycznymi. Umożliwiło to porównywanie parametrów wzrastania w grupach bez obawy, że gorsze wzrastanie w którejś z grup może być podyktowane wyłącznie uwarunkowaniami rodzinnymi.

Już po okresie 6 miesięcy leczenia zaobserwowałam istotnie lepszy przyrost wzrostu w grupie najmłodszych dzieci (poniżej 9 r.ż.) w porównaniu z grupami dzieci w wieku 9–13 r.ż. oraz powyżej 13 r.ż. (dla obu porównań $p = 0,001$). Prawdopodobnie wynika to z nadrabiania większego wyjściowego deficytu wzrostu niż w pozostałych grupach – „catch-up”. Tendencja ta utrzymała się po pierwszym roku leczenia, w którym dzieci najmłodsze uzyskały istotnie wyższy przyrost wzrostu, niż dzieci z pozostałych dwóch grup ($p = 0,00$ oraz $p = 0,002$). Po dwóch latach leczenia grupa najmłodsza nadal rosła istotnie lepiej od pozostałych grup ($p = 0,025$ oraz $p = 0,01$). Sam przyrost wzrostu dla całej populacji badanej był wyższy w pierwszym roku leczenia, niż w drugim roku terapii ($p = 0,00$). Szybkość wzrastania była również najwyższa w pierwszym roku terapii. Jest to zgodne z wieloma innymi publikowanymi obserwacjami (192). W badaniu Ranke dzieci młodsze również w pierwszym roku leczenia nadrabiały deficyt wzrostu istotnie lepiej niż dzieci starsze (201). Większość publikacji wykazuje największy przyrost wzrostu w pierwszym roku leczenia. Niektóre publikacje podają, że pierwsze 6 miesięcy to okres najlepszej odpowiedzi na leczenie. Najlepszego nadrabiania niedoborów wzrostu w wyniku zjawiska „catch-up” oraz najbardziej prognostyczny czynnik dla wzrostu ostatecznego (202) i przyrostu wzrostu w całym okresie leczenia (195). Wit i wsp. podkreślają istotność ewaluacji wyników leczenia po 1 roku terapii w celu rozpoznania pacjentów, którzy nie reagują na leczenie lub reagują niedostatecznie. Zakłada się, że ok. 10–30% pacjentów odpowiada w sposób niezadowolający na leczenie i z tego powodu część autorów proponuje ocenę wyników po 12 miesiącach terapii i ewentualną zmianę w postaci dostosowania dawki podawanego hormonu wzrostu lub jego odstawienia. Celem takiego postępowania ma być zmniejszenie narażenia pacjenta na nieprzynoszące efektu podania leku oraz pośrednia redukcja kosztów leczenia (203). Ranke i Linberg w innej publikacji opracowali kryteria oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie hormonem wzrostu w pierwszym roku leczenia. Dla całkowitej somatotropinowej niewydolności przysadki przy wyrzucie hormonu wzrostu poniżej $5 \mu\text{g/L}$ w teście stymulacyjnym jest to przyrost wzrostu o minimum 0,4HSDS w pierwszym roku leczenia, a dla częściowego SNP z wyrzutem hormonu wzrostu $5\text{--}10 \mu\text{g/L}$ przyrost wartości o ponad 0,3HSDS (204). Wśród naszych pacjentów średnia oraz mediana przyrostu wzrostu we wszystkich grupach wiekowych była wyższa od kryteriów zaproponowanych przez Ranke i Linberg. Jednak nie wszyscy pacjenci spełniali wyżej opisane kryteria dobrej odpowiedzi na leczenie hormonem wzrostu w pierwszym roku leczenia. Po roku leczenia otrzymaliśmy u niektórych pacjentów niedostateczne przyrosty wzrostu.

Szczególnie w grupie dzieci najstarszych z rozpoczętym już pokwitaniem. Wynikało to prawdopodobnie z faktu, że pacjent zareagował wolniej na leczenie niż prognozowano. Jednak mimo źle rokującego wzrostu po roku terapii, część tych pacjentów osiągała zadowalający lub dobry przyrost wzrostu na koniec leczenia. Wydaje mi się krzywdzącym zaproponowane poprzez niektórych badaczy odstawienie leczenia hormonem wzrostu, jeżeli odpowiedź na leczenie w pierwszym roku nie spełniała kryteriów dobrej odpowiedzi wzrostowej – zwłaszcza w przypadku pacjentów starszych, czy z rozpoczętym pokwitaniem. Takie działanie może prowadzić do jeszcze głębszego deficytu wzrostu i odchylenia wzrostu od wzrostu populacji. Pogłębiając tym samym kompleksy pacjenta, obniżając jakość jego życia, utrudniając codzienne funkcjonowanie oraz nawet prowadząc do rozwoju depresji, czy kalectwa. Być może powinno się w takich przypadkach u pacjentów rozpoczynających późno leczenie, ze złą odpowiedzią po pierwszym roku terapii, rozważyć zwiększenie dawki hormonu wzrostu. Należałoby wziąć również pod uwagę ewentualny wzrost skutków ubocznych, jak i kosztów leczenia. Straetemans i wsp. w roku 2019 opublikowali pierwsze badanie ewaluujące zaproponowane przez badaczy modele oceny efektywności leczenia na podstawie wyników po pierwszym roku terapii. Uznali obecnie używane w ocenie leczenia parametry, jako słabe czynniki prognostyczne dla efektów końcowych leczenia hormonem wzrostu, ze względu na ich niską czułość oraz swoistość (186). Daje to potwierdzenie wieloskładnikowości procesu wzrastania, także podczas terapii hormonem wzrostu. Pokazuje wpływ innych czynników na efekty leczenia, jak np.: współpraca ze strony pacjenta, wystąpienie dojrzewania w dalszym okresie leczenia, czy zmiany wieku kostnego. Analiza zakresu wpływów poszczególnych czynników oraz ich wzajemne relacje na przebieg wzrastania jest bardzo trudna, czy wręcz prawie niemożliwa. Pomimo tego czynione są nadal próby wyjaśnienia tych wzajemnych zależności. Bardzo znacząca próba w tym kierunku została podjęta w badaniach Smyczyńskiej nad oceną czynników predykcyjnych efektywności leczenia GH w oparciu o zastosowanie w tej analizie sieci neuronowych. Do oceny efektów leczenia w pierwszym roku terapii stworzono 3 modele dla sieci neuronowych o podobnej skuteczności predykcji. Na podstawie tych modeli stwierdzono, że największe znaczenie prognostyczne dla wzrostu ma wiek, stadium dojrzewania, początkowa dawka hormonu wzrostu, płeć, masa ciała, stężenie IGF-1. Czynnikiem o niewielkim znaczeniu okazał się być wzrost rodzicielski oraz wynik testu stymulacyjnego wyrzutu hormonu wzrostu. Uzyskane w ten sposób informacje matematyczne, odnośnie wieku oraz stadium dojrzewania,

potwierdzają moje obserwacje praktyczne wynikające z analizy retrospektywnej. Natomiast wnioski dotyczące wpływu płci na efekty leczenia są sprzeczne z moimi obserwacjami. Tematem mojej pracy nie było bezpośrednie porównanie wyników uzyskanych w testach stymulacyjnych wyrzutu hormonu wzrostu z efektami terapii, jednak wniosek Smyczyńskiej wydaje się być zasadny ze względu na możliwy wpływ innych czynników na wyniki testów stymulacyjnych (stres pacjenta, technika pobrania krwi, laboratorium badające próbkę), co prowadzi do zmniejszonej powtarzalności tych badań (181).

Mediana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu na zakończenie leczenia w mojej pracy wypadła w zakresie $-0,42\text{HSDS}$ dla grupy najmłodszej, $-1,11\text{HSDS}$ dla dzieci między 9–13 r.ż. oraz $-1,4\text{HSDS}$ dla najstarszych dzieci. Uzyskane wyniki nie różnią się znacząco od danych z innych publikacji (194). Interesującym wydaje się porównanie z wynikami osiąganymi jeszcze 20 lat temu. Sandberg i MacGillivray opisali HSDS na zakończenie leczenia z 4 różnych przeprowadzonych w tamtym czasie badań i jego rozpiętość wyniosła między $-0,7\text{HSDS}$, a $-1,5\text{HSDS}$ (205). Dla porównania wyniki osiągane w leczeniu hormonem wzrostu pochodzenia przysadkowego oscylowały między $-4,7\text{HSDS}$, a -2HSDS (206). Komparacja ta pokazuje potencjał hormonu wzrostu nowszej generacji oraz jak bardzo można skorygować wzrastanie przy odpowiednio wczesnym rozpoczęciu leczenia. Grupa najmłodszych dzieci nadrobiła niedobory wzrostu wyrażone w ΔHSDS na każdym z badanych etapów leczenia najlepiej spośród 3 przebadanych grup. Podobną tendencję wykazał HSDS po roku leczenia oraz po dwóch latach (w grupie dzieci < 9 r.ż. był najwyższy), jednak nie udało się tego potwierdzić statystycznie.

Wyniki po zakończeniu leczenia wskazują już jednoznacznie na przewagę efektów terapii hormonem wzrostu u dzieci rozpoczynających leczenie najwcześniej. W grupie najmłodszej, tj. dzieci poniżej 9 r.ż., HSDSz oraz ΔHSDSz były istotnie wyższe niż w pozostałych grupach. Wzrost na zakończenie leczenia był też najbardziej przybliżony do wzrostu docelowego, jednak niestety bez istotności statystycznej (mediana 0,07 vs. $-0,33$ w grupie 9–13 r.ż. oraz $-0,5$ w grupie > 13 r.ż.). Podobną tendencję wykazało porównanie wzrostu w stosunku do wzrostu rodzicielskiego wyrażone w HSDS-mpSDS (0,06 vs. $-0,37$, vs. $-0,58$). Westphal i wsp. badając szwedzką populację pacjentów porównali grupę dzieci poniżej 6 r.ż. z grupą powyżej tego roku życia. Stwierdzili, że młodsze dzieci odznaczały się większym deficytem wzrostu na początku leczenia oraz nadrobiły ten niedobór lepiej niż dzieci starsze, kończąc leczenie z lepszymi wynikami (194). Ross i wsp. badając nie tylko pacjentów

z SNP, ale również z wielohormonalną niedoczynnością przysadki oraz zespołem Turnera określili wczesne rozpoznanie niedoboru hormonu wzrostu oraz wczesne wdrożenie leczenia, jako jeden z najważniejszych czynników prognostycznych dla wzrostu ostatecznego (207). W innej swojej publikacji wykazali dla obu płci lepszy przyrost wzrostu u młodszych dzieci, tj. chłopców poniżej 11 r.ż., a dziewczynek poniżej 10 r.ż. oraz u dzieci w wieku przedpokwitaniowym. Podkreślili tym samym jak ważne jest wczesne rozpoczynanie leczenia (208). Boersma i wsp. stwierdzili, że esencjonalnym dla najlepszego nadrobienia niedoboru wzrostu jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia – najlepiej przed 3 r.ż. (zanim zacznie dochodzić do ujawniania upośledzenia wzrastania) (209). Również Carel i wsp. wykazali w swoich badaniach silną korelację wczesnego wieku rozpoczęcia leczenia oraz odpowiedniej długości leczenia z osiąganym wzrostem ostatecznym (196). De Ridder i wsp. uzyskali podobne wyniki. Zwrócili jednak uwagę, że to tak naprawdę wiek kostny, a właściwie jego opóźnienie w grupie najmłodszych pacjentów jest odpowiedzialny za silną korelację z osiąganym wzrostem ostatecznym (165). Potencjał chrząstki wzrostowej i długi okres leczenia to potencjalne czynniki odpowiedzialne za najlepszą poprawę wzrastania w grupie dzieci poniżej 6. roku życia w porównaniu z innymi grupami wiekowymi w badaniu Kosteckiej i wsp. (210). I to prawdopodobnie duży deficyt wzrostu u najmłodszych dzieci daje możliwość tzw. zjawiska „catch-up” – nadrobienia niedoboru wzrostu na początku leczenia (211,212). Wielu badaczy uznaje właśnie ciężkość niedoboru wzrostu, a nie niedoboru hormonu wzrostu w testach stymulacyjnych za główny czynnik prognostyczny odpowiedzi na leczenie (193). Fakt ten w pewnym sensie przeciwstawia się zaproponowanym w latach 1993 i 1999 modelom predykcji wzrostu, w których oprócz deficytu wzrostu ważnym czynnikiem prognostycznym była wartość wyrzutu hormonu wzrostu w teście stymulacyjnym (213,214). Pozzobon i wsp. w badaniu opublikowanym w roku 2019 porównującym trzy modele predykcji wzrostu wg. Ranke, Bang, Bakker wykazali w korelacji negatywnej największy związek pomiędzy wiekiem metrykalnym na początku leczenia, a osiąganym wzrostem po roku terapii oraz na zakończenie leczenia. I silną korelację pozytywną między końcowym przyrostem wzrostu, a długością leczenia. Wynik ten powtórnie podkreśla istotność rozpoczynania leczenia u pacjentów z deficytem hormonu wzrostu tak szybko, jak to możliwe i prowadzenie terapii przed dłuższy okres czasu (164).

Lepsza odpowiedź na leczenie w grupie młodszej w badaniu własnym ma prawdopodobnie związek z większym potencjałem chrząstki wzrostowej,

dłuższym łącznym czasem leczenia, dłuższym przedpokwitaniowym czasem terapii, większym wstępnym deficytem wzrostu oraz stadium przedpokwitaniowym dojrzewania w tej grupie. Część autorów uznaje właśnie wzrastanie przedpokwitaniowe podczas terapii hormonem wzrostu, jako główny czynnik wpływający na osiągnięcie wzrostu ostatecznego zbliżonego do potencjału genetycznego. W badaniu Darendeliler i wsp. 89% dzieci leczonych hormonem wzrostu z powodu izolowanej somatotropinowej niedoczynności przysadki osiągnęło wzrost ostateczny odpowiadający potencjałowi genetycznemu. Dzieci te wyrównywały większość niedoboru wzrostu w okresie wzrastania przedpokwitaniowego (215). Stagi i wsp. podsumowali w publikacji z 2017 roku badania z ostatnich kilkudziesięciu lat. Podkreślili oni istotność jak najwcześniejszego rozpoczynania leczenia w celu uzyskania najlepszych efektów oraz najbardziej ekonomicznych kosztów terapii. Postępowanie takie przyczynia się również do ochrony pacjenta przed skutkami długotrwałego niedoboru hormonu wzrostu (216).

Szybkość wzrastania na wszystkich etapach leczenia wśród naszych pacjentów nie różniła się istotnie między grupami wiekowymi. Podobny wynik uzyskał zespół z Bagdadu (191). Jest to wynik różny od publikacji, na podstawie której powstał model matematyczny prognozowania odpowiedzi na leczenie hormonem wzrostu. Młody wiek rozpoczynania leczenia był jednym z dwóch najistotniejszych z sześciu czynników wpływających na szybkość wzrastania w pierwszym roku terapii. Natomiast szybkość wzrastania w latach następnych wynikała z szybkości wzrastania w pierwszym roku leczenia (214). Wynik w badaniu własnym jest również odmienny od opublikowanego przez Bakker i wsp., gdzie HV była bardziej zależna od wieku rozpoczęcia leczenia, niż sam HSDS (217). Różnica być może wynikała z innego wiekowego przydziału do grup (2–6 r.ż., 6–10 r.ż., 10–14 r.ż.) niż w badaniu własnym oraz wykluczeniu w wyżej omawianej publikacji pacjentów z rozpoczętym dojrzewaniem płciowym lub nieznanym stopniem zaawansowania dojrzewania płciowego. Dodatkowym czynnikiem mógł być krótki roczny okres badania ww. publikacji.

7.5 Wpływ stopnia zaawansowania dojrzewania płciowego przy rozpoczynaniu terapii na uzyskane wyniki

Większość dzieci w badaniu własnym (66,8%) została zakwalifikowana na podstawie skali Tannera do grupy przedpokwitaniowej. Pozostałe dzieci wykazywały cechy różnie zaawansowanego dojrzewania płciowego. W pracy zawarto porównanie efektów terapii hormonem wzrostu pacjentów rozpoczynających leczenie

przed – oraz w trakcie dojrzewania płciowego. Skomplikowało to znacznie przeprowadzenie całościowej oceny wzrastania pod wpływem terapii GH. Postępowanie takie, z powodu różnego stanu pokwitania w momencie rozpoczęcia leczenia oraz analizowanego także wzrostu końcowego, wydawało się nieodzowne dla poprawności założeń badania. W literaturze występują prace opisujące grupy pacjentów w okresie przedpokwitaniowym, jak również grupy o charakterze mieszanym przed – oraz po rozpoczęciu pokwitania (192,195,218). W badaniu własnym porównanie grupy dzieci przed pokwitaniem z dziećmi z rozpoczętym dojrzewaniem płciowym w momencie rozpoczęcia leczenia wykazało istotną statystycznie różnicę w odchyleniu wzrostu w stosunku do wzrostu docelowego (na podstawie wskaźników odchylenia standardowego). Parametr ten był istotnie wyższy w grupie dzieci z już rozpoczętym dojrzewaniem płciowym ($p = 0,0494$). Taką samą tendencję wykazało porównanie wzrostu dzieci ze wzrostem rodzicielskim, jednak bez istotnej statystycznie różnicy. Mimo, że wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu oraz szybkość wzrastania nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami przed rozpoczęciem leczenia, to jednak zaobserwowałam wyższe wartości w grupie, która rozpoczęła już dojrzewanie płciowe. Wyższe wartości wyżej opisanych wskaźników (corrHSDS, HSDS-mpSDS), jak również nieznacznie wyższe wartości HSDS oraz HV wynikają najpewniej z rozpoczętego już u części pacjentów skoku pokwitaniowego i przyspieszenia wzrastania. Zaobserwowano natomiast, że u części pacjentów z rozpoczętym dojrzewaniem szybkość wzrastania wzrosła tylko nieznacznie, co może wynikać z faktu, że skok pokwitaniowy u tych badanych mógł się jeszcze nie rozpocząć lub we współistniejącym niedoborze hormonu wzrostu przebiega mniej gwałtownie i jest mniej wyrażony niż miałoby to miejsce w populacji dzieci zdrowych. Wykazano, że do prawidłowego przebiegu wzrastania podczas skoku pokwitaniowego potrzeba synergistycznego działania steroidów płciowych i hormonu wzrostu. Fizjologiczne wydzielanie GH w okresie skoku pokwitaniowego może ulegać potrojeniu w stosunku do wcześniejszego wydzielania i jest najwyższe w przeciągu całego życia (219). W badaniu własnym nie wykazano również istotnego statystycznie wpływu momentu rozpoczęcia leczenia (okres przed – i po rozpoczęciu dojrzewania) na odpowiedź wzrostową podczas dwóch pierwszych lat terapii (przy kontrolach po sześciu miesiącach, jednym roku oraz dwóch latach). Oceniane przeze mnie parametry (HSDS, corrHSDS, HSDS-mpSDS, HV, Δ HSDS) nie różniły się istotnie między sobą. Natomiast można było zaobserwować, podczas drugiego roku leczenia powolną poprawę parametrów wzrastania na rzecz grupy rozpoczynającej leczenie w wieku

prepubertalnym. Jest to na tyle istotne, że pozwala zaobserwować dynamikę leczenia oraz procesu wzrastania. To odwrócenie proporcji doprowadziło również do uzyskania już statystycznie zauważalnych różnic we wskaźnikach aukuologicznych po zakończeniu leczenia. I tak przyrost wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu okazał się znamienne wyższy ($p = 0,000$) w grupie dzieci rozpoczynających leczenie w okresie prepubertalnym. Kucharska i wsp. otrzymała zbliżone wyniki, gdzie przyrosty wzrostu w grupie rozpoczynającej leczenie przed początkiem dojrzewania przewyższały przyrosty wzrostu grupy pokwitaniowej (192). Również corrHSDS_z ($p = 0,029$) był istotnie wyższy w grupie przedpokwitaniowej, jak i HSDS-mpSDS ($p = 0,042$) okazał się znamienne wyższy dla dzieci zaczynających leczenie przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego. Zaobserwowano również tendencję do osiągania wyższych wyników HSDS_z na zakończenie leczenia u dzieci z grupy prepubertalnej (mediana $-0,83$ vs. $-1,51$), jednak nie udało się tego potwierdzić statystycznie ($p = 0,685$). Wyżej opisane wyniki mogą świadczyć o pozytywnej zależności rozpoczynania leczenia w wieku przedpokwitaniowym oraz długości prowadzenia terapii GH z osiąganym wzrostem końcowym. W mojej pracy stadium dojrzewania płciowego nie miało natomiast statystycznie istotnego wpływu na szybkość wzrastania podczas całego leczenia. W obu grupach zaobserwowałam przyspieszenie szybkości wzrastania. Przed rozpoczęciem terapii, na początku terapii oraz do końca 1. roku terapii grupa dzieci z już rozpoczętym dojrzewaniem rosła szybciej. W okolicach 2. roku leczenia dało się zaobserwować wzrost szybkości wzrastania w grupie dzieci rozpoczynających leczenie w okresie przedpokwitaniowym. Wynika to prawdopodobnie z początkowego nałożenia się skoku pokwitaniowego i terapii hormonem wzrostu u dzieci z rozpoczętym już dojrzewaniem płciowym. Jednak w miarę leczenia ich potencjał wzrostowy zdaje się być mniejszy niż potencjał wzrostowy dzieci w wieku przedpokwitaniowym. Kucharska i wsp. nie stwierdzili różnic w szybkości wzrastania pomiędzy grupami z różnym stopniem zaawansowania dojrzewania płciowego (192). Dla odmiany Jaklińska i wsp., porównując czas leczenia oraz szybkość wzrastania w grupach chłopców na różnym etapie stadiów dojrzewania w momencie rozpoczynania terapii, wykazali lepszą szybkość wzrastania w grupie z już rozpoczętym dojrzewaniem (st. 2. wg. Tannera), niż w grupie prepubertalnej (st. 1. wg. Tannera). Zgodnie z oczekiwaniem, stwierdzili również istotnie statystycznie dłuższy okres leczenia w grupie chłopców rozpoczynających terapię GH w okresie przedpokwitaniowym, czy we wczesnej fazie pokwitania (1. i 2. wg. Tannera) w porównaniu do grupy w stadium 3. oraz 4. wg. Tannera (220).

Rozpoczęcie pokwitania u dzieci z SNP leczonych GH jest obarczone pewnymi sprzecznościami. Skok pokwitaniowy będzie wpływał pozytywnie na zwiększenie szybkości wzrastania, jednak może równocześnie prowadzić do szybszego zamykania nasad kości długich i skrócenia czasu trwania terapii. Lepsza poprawa wzrostu u dzieci z grupy prepubertalnej może wynikać z dłuższego okresu leczenia, większego potencjału chrząstek wzrostowych nasad kości długich, który prowadzi pośrednio również do możliwego dłuższego okresu leczenia. Negatywny wpływ rozpoczętego dojrzewania w momencie zastosowania leczenia GH na rezultaty terapii hormonem wzrostu może potwierdzać fakt, że pacjenci z niedoczynnością przysadki ze współistniejącym hipogonadyzmem osiągnęli lepszy wzrost końcowy w porównaniu z pacjentami z izolowaną niedoczynnością przysadki. Odkrycie to skłoniło część badaczy do prób leczenia pacjentów z już rozpoczętym dojrzewaniem płciowym terapią łączoną: hormonem wzrostu wraz z analogiem LHRH, hamując tym samym postęp dojrzewania płciowego. Inną strategią było zwiększanie dawki hormonu wzrostu podczas okresu skoku pokwitaniowego. W obu przypadkach uzyskano lepsze wyniki niż w grupie kontrolnej (221). Saenger porównał dwie grupy dzieci z rozpoczętym dojrzewaniem płciowym (min. 2 stadium w skali Tannera). Jedna grupa była leczona dawką standardową hormonu wzrostu (0,3 mg/kg/tydz), druga dawką zwiększoną (0,7 mg/kg/tydz). Grupa z wyższą dawką hormonu wzrostu uzyskała w ciągu 3 lat leczenia istotnie wyższą szybkość wzrastania oraz wyższy prognozowany wzrost ostateczny. Nie wykazano przy tym istotnych statystycznie różnic w wieku kostnym pomiędzy grupami (219). Albertsson-Wikland i wsp. potwierdzili również, że pubertalny HSDS oraz ostateczny HSDS były istotnie wyższe w grupie leczonej wyższą dawką hormonu wzrostu po rozpoczęciu dojrzewania płciowego (222). W modelach matematycznych prognozowania wzrostu dawka hormonu wzrostu jest zmienną wpływającą tylko w sposób umiarkowany na efekty leczenia i wzrost końcowy (223). Dla przeciwwagi Coehlo i wsp. nie zaobserwowali wyższego wzrostu końcowego w grupie leczonej wyższą dawką hormonu wzrostu (224). Colmenares i wsp. nie potwierdzili również wpływu terapii skojarzonej GH z LHRH na efekty wzrostowe. Grupa dzieci leczonych terapią kombinowaną GH z LHRH nie uzyskała lepszych wyników, niż dzieci leczone samym hormonem wzrostu (225). Również Stanhope i wsp. w grupie nie uzyskali znaczących różnic w szybkości wzrastania, czy HSDS w grupie leczonej podwójną dawką hormonu wzrostu. Zaobserwowali natomiast przyspieszenie dojrzewania kostnego (226). Uzyskanie odmiennych wyników przez oba zespoły badaczy może być podyktowane momentem wdrożenia leczenia

podwojoną dawką. Stanhope wprowadził wyższe dawkowanie już u dzieci w wieku prepubertalnym lub na samym początku rozpoczęcia dojrzewania, natomiast Saenger po rozpoczęciu dojrzewania. Prawdopodobnie zwiększanie dawek przed rozpoczęciem dojrzewania nie wpływa na poprawę wzrastania, natomiast zaczyna „stymulować” oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną i przyspiesza dojrzewanie kostne. Pogarsza tym samym rezultat, który można by osiągnąć poprzez dłuższy czas wzrastania w okresie skoku pokwitaniowego. W badaniu własnym dawka hormonu wzrostu była niezależna od stopnia zaawansowania dojrzewania płciowego. Jednak podsumowując własne obserwacje oraz wnioski wypływające z innych badań być może należałoby u dzieci z dużym deficytem wzrostu i rozpoczętym już dojrzewaniem płciowym, którym „nie pozostało wiele czasu” do zamknięcia nasad kostnych, rozważyć wdrożenie wyższej niż standardowa dawki GH – w celu wykorzystania do maksimum efektu skoku pokwitaniowego. Ograniczeniem w tym przypadku może być ponadnormatywne zwiększenie stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 oraz ew. skutki uboczne.

Prawdopodobnie wpływ na lepsze efekty końcowe leczenia, w grupach dzieci rozpoczynających leczenie przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego, ma również wzrost osiągany do momentu rozpoczęcia dojrzewania (215). Fizjologicznie wzrost ostateczny jest uwarunkowany dwoma składowymi: wzrostem osiągniętym do rozpoczęcia dojrzewania oraz przyrostem wzrostu w trakcie dojrzewania. Podczas niezakłóconego procesu wzrastania obie te składowe wzajemnie się uzupełniają. Hormony płciowe zwiększają amplitudę spontanicznego wydzielania GH oraz wrażliwość receptorów odbierających sygnał wzrostowy – następuje przyspieszenie wzrastania. Następnie wysokie stężenia estrogenów, niezależnie od ich pochodzenia (jajniki, czy aromatyzacja testosteronu), zatrzymują wzrastanie poprzez połączenie nasad kości długich. U dzieci, u których dochodzi do zamykania nasad kości długich leczenie hormonem wzrostu nie przyniesie oczekiwanego efektu. Odmienny rezultat niż w badaniu własnym otrzymała Smyczyńska i wsp. w swojej pracy. Mimo krótszego okresu leczenia, pacjenci z rozpoczętym dojrzewaniem płciowym nadrabiali niedobory wzrostu wyrażone przyrostem HSDS istotnie lepiej, niż pacjenci z grupy prepubertalnej. Wzrost ostateczny pomiędzy grupami nie różnił się istotnie statystycznie. Różnica być może wynika w tym wypadku z udokumentowanego cięższego niedoboru wzrostu przed rozpoczęciem leczenia w grupie pubertalnej i jego „nadrabiania” po rozpoczęciu leczenia (193). Podobne wnioski uzyskali w swoich badaniach Kurnaz i wsp. (227) oraz Cacciari i wsp. (228) w swoich badaniach. Dzieci z grupy z rozpoczętym dojrzewaniem płciowym osiągały wyższe przyrosty wzrostu niż dzieci z grupy prepubertalnej.

W pierwszym badaniu wzrost ostateczny wyrażony w HSDS nie różnił się pomiędzy grupami (227). Wyniki te mogą sugerować, że rozpoczęcie leczenia GH w trakcie trwania dojrzewania może wzmocnić skok pokwitaniowy i dać nieoczekiwane dobre rezultaty leczenia. Może być to podyktowane dodatkowymi czynnikami indywidualnymi: wiekiem wystąpienia skoku pokwitaniowego, szybkością postępu pokwitania, czy lub przede wszystkim zaawansowaniem wieku kostnego pacjenta.

Samo wystąpienie skoku pokwitaniowego i jego zakres u pacjentów z SNP leczonych GH zostaje poddane dyskusji przez niektórych badaczy. Część autorów donosi, że skok pokwitaniowy u pacjentów w trakcie leczenia jest nieadekwatnie przyspieszony, a okres jego trwania może pod wpływem terapii hormonem wzrostu ulegać znacznemu skróceniu, co prowadzi do niższego niż oczekiwany wzrostu ostatecznego (229). Pacjenci leczeni rhGH według części badaczy, jak np. Price i wsp., osiągają szybciej dojrzałość płciową, co skutkuje niższym wzrostem końcowym (230). Badania na włoskiej grupie dzieci z SNP wykazały opóźnienie wystąpienia pokwitania w porównaniu do populacji dzieci zdrowych (164). Według innych badań sam skok pokwitaniowy jest ok. 6 miesięcy opóźniony w stosunku do grupy dzieci zdrowych, a jego przebieg bardziej wyplaszczony i z mniejszym nadrabianiem wzrostu. Dlatego tak ważnym jest rozpoczynanie leczenia przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego (231). Innego zdania są naukowcy ze Szwecji, którzy na podstawie swoich badań na grupie 124 dzieci leczonych hormonem wzrostu dowodzą brak różnic w wieku rozpoczęcia pokwitania oraz jego długości między dziećmi leczonymi GH, a grupą kontrolną (232). W swojej pracy Zygmunt-Górska i wsp. zaprzeczyli jakoby wiek rozpoczęcia pokwitania miał wpływ na osiągnięte wyniki w trakcie leczenia GH. Stwierdzili również, że wcześniejsze rozpoczęcie dojrzewania podczas leczenia nie ma wpływu na wzrost końcowy (233).

7.6 Podsumowanie

Na podstawie przedstawionej we wstępie charakterystyki zagadnienia oraz uzyskiwanych w toku badania wyników, świadczących o dużej kompleksowości zaburzeń wzrastania na podłożu somatotropinowej niedoczynności przysadki, oraz ich leczenia, można wnioskować, że podjęta przeze mnie próba zbadania zależności pomiędzy wiekiem rozpoczynania leczenia oraz uzyskiwanymi wynikami była zasadna. Przegląd dostępnej literatury ukazał również potrzebę dalszych badań w tym kierunku. Uwzględniając wyniki uzyskiwane przed leczeniem oraz w trakcie leczenia (podczas kontroli po sześciu miesiącach, jednym roku, dwóch latach oraz na zakończenie

leczenia) zbadano oraz porównano wskaźniki auktologiczne opisujące proces wzrastania. Na tej podstawie udało się zauważyć dużą dysproporcję płci wśród leczonych dzieci – z przewagą chłopców. Wskazuje to na prawdopodobny wpływ uwarunkowań społecznych oraz kulturowych na wstępną diagnostykę oraz ewentualne decyzje o leczeniu u dzieci niskorosłych w krajach rozwiniętych. Podobne wyniki uzyskano we wszystkich krajach rozwiniętych, w których stosuje się terapię hormonem wzrostu. Jest to bardzo krzywdzące zjawisko w stosunku do płci żeńskiej. Należy w tym miejscu podkreślić, że leczenie hormonem wzrostu, nie jest leczeniem tylko i wyłącznie na płaszczyźnie kosmetycznej. Leczenie to ma wiele innych istotnych i pozytywnych aspektów. Wpływa na proces wzrastania, budowę kości, metabolizm organizmu oraz jego wydolność. Już samo zaniechanie diagnostyki u dziewcząt może prowadzić do przeoczenia wielu chorób, których przebieg jest związany pośrednio lub bezpośrednio z zaburzeniami wzrastania.

Oceniane parametry nie wykazały natomiast różnic we wzrastaniu oraz osiąganych wynikach w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu pomiędzy obiema płciami. Dziewczynki i chłopcy reagują na leczenie w podobny sposób – osiągając podobne wyniki wzrastania.

Najlepsze efekty terapii hormonem wzrostu zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Najlepszą szybkość wzrastania w kontroli po 6 miesiącach leczenia. Wyniki te są zbieżne z wynikami publikowanymi w dostępnej literaturze i zwracają uwagę na występujące po rozpoczęciu leczenia GH zjawisko nadgania niedoborów wzrostu – „catch-up”.

Potwierdziło się również najistotniejsze dla tematu pracy przypuszczenie. Opierając się na podstawie aktualnych publikacji oraz wiedzy z zakresu fizjologii wzrastania – o niezwykle istotnym wpływie wczesnego rozpoczynania leczenia na uzyskiwane wyniki oraz wzrost końcowy. Dzieci w wieku poniżej 9 r.ż. na początku leczenia nadrobiły deficyt wzrostu istotnie lepiej od dzieci z dwóch pozostałych grup wiekowych. Uzyskiwały również istotnie wyższe wartości wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu po zakończeniu leczenia. Wzrost pacjentów na zakończenie leczenia w grupie najmłodszej (choć bez istotności statystycznej) odbiegał w najmniejszym stopniu od wzrostu rodzicielskiego oraz wzrostu docelowego (corrHSDS oraz HSDS-mpSDS). Wskaźnik wzrostu rodzicielskiego wyliczony dla badanych pacjentów na podstawie wzrostu ich rodziców nie różnił się istotnie pomiędzy grupami wiekowymi badanych dzieci. Wskazuje to na równomierny rozkład ewentualnych niezdiagnozowanych zaburzeń wzrastania u rodziców lub szczególnie

wysokiego wzrostu rodzicielskiego. Równomierne rozłożenie tej cechy w grupie badanej umożliwiło porównanie wzrastania pomiędzy podgrupami dzieci bez obawy o ewentualny większy wpływ czynnika rodzicielskiego w jednej z badanych grup. Porównanie dzieci na podstawie zaawansowania dojrzewania płciowego w momencie rozpoczynania leczenia dało również potwierdzenie drugiej podejrzewanej hipotezy. Dzieci z grupy przedpokwitaniowej (w momencie rozpoczynania leczenia) osiągały istotnie wyższe wartości przyrostu wzrostu na zakończenie leczenia. Ich wzrost końcowy odchyłał się istotnie mniej od wzrostu rodzicielskiego oraz wzrostu docelowego wyliczonego na podstawie wzrostu rodziców (corrHSDS, HSDS-mpSDS), niż dzieci z już rozpoczętym dojrzewaniem płciowym. Wskazuje to na lepsze i efektywniejsze wykorzystanie potencjału wzrostowego pacjentów z grupy przedpokwitaniowej podczas leczenia hormonem wzrostu. Na tym etapie pracy pojawiło się ciekawe pytanie, warte dalszych badań, – o ewentualną zasadność zwiększania dawki u dzieci starszych z rozpoczętym lub zaawansowanym dojrzewaniem płciowym, które nie mają przed sobą prognozy długiego okresu leczenia ze względu na zamykanie nasad kości długich, jak również związane z tym możliwości oraz skutki uboczne oraz ograniczenia jak np. wzrost stężenia IGF-1.

Równie ważną obserwacją jest istotnie większy niedobór wzrostu u dzieci z najmłodszej grupy przed rozpoczęciem leczenia. Niedobór wzrostu jest opisywany w niektórych publikacjach, jako czynnik prognostyczny uzyskiwanych dobrych efektów leczenia hormonem wzrostu. Przed leczeniem również wzrost dzieci z grupy poniżej 9 r.ż. odchyłał się najistotniej w stosunku do wzrostu rodzicielskiego, wskazując na prawdopodobnie większy potencjał wzrostowy w przypadku wczesnego rozpoczęcia leczenia u tych dzieci. Przedstawione obserwacje podkreślają niezwykle istotność programów przesiewowych i badań bilansowych u dzieci oraz istotność ich rzetelnego wykonywania. Ponieważ to właśnie wczesne wykrycie niedoborów hormonu wzrostu u dzieci najmłodszych oraz u dzieci przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego umożliwia, nie tylko wczesne rozpoczęcie leczenia, ale również wykorzystanie w pełni zasobów i potencjału wzrostowego pacjenta. Przekłada się to na efektywniejsze wzrastanie, osiąganie wzrostu bardziej zbliżonego do wzrostu prognozowanego. Następstwem tego jest poprawa jakości życia oraz dobrostanu psychicznego pacjenta. Nie bez znaczenia pozostaje aspekt poprawy stosunku kosztów leczenia do jego efektywności – żeby najlepiej wykorzystać możliwości płynące z leczenia hormonem wzrostu należy wdrożyć to leczenie jak najwcześniej.

8 Wnioski

1. Uzyskane wyniki potwierdziły, że SNP jest częściej rozpoznawana u chłopców, niż u dziewcząt, co jednak nie jest równoznaczne z częstszym występowaniem choroby u płci męskiej.
2. Płeć nie miała wpływu zarówno na wiek rozpoznania SNP, jak i na efekty leczenia hormonem wzrostu. W konsekwencji naturalnych różnic w procesie dojrzewania płciowego dziewczęta wcześniej kończyły terapię i były krócej leczone hormonem wzrostu niż chłopcy, a jednak uzyskane wyniki w zakresie wzrostu końcowego ocenianego odpowiednio dla płci, okazały się zbliżone.
3. Dzieci rozpoczynające terapię hormonem wzrostu przed okresem dojrzewania płciowego osiągają lepsze wyniki wzrostowe po zakończeniu leczenia, niż dzieci, u których terapię zaczęto w trakcie pokwitania. Najlepsze efekty w zakresie osiąganego wzrostu końcowego uzyskują najmłodsze dzieci, rozpoczynające leczenie hormonem wzrostu optymalnie przed 9 r.ż., co wskazuje na konieczność możliwie wczesnego rozpoczynania tej terapii.
4. Leczenie hormonem wzrostu jest najbardziej efektywne w pierwszym roku jego trwania.
5. Późne rozpoznanie SNP i późne rozpoczęcie leczenia hormonem wzrostu, szczególnie po 13 r.ż. i u pacjentów będących już w trakcie dojrzewania płciowego, wiąże się z gorszą skutecznością terapii w zakresie uzyskanego wzrostu końcowego. W tej grupie pacjentów wydaje się zasadna intensyfikacja terapii i zwiększenie dawki hormonu wzrostu w celu uzyskania lepszych efektów leczenia.

9 Streszczenie

Wstęp: Za niskorosłość uznaje się wzrost pacjenta poniżej 3. centyla lub -2SD (odchylenia standardowe, standard deviation) odpowiednio dla płci i wieku. Przyczyny niskorosłości można podzielić na fizjologiczne oraz patologiczne. Do fizjologicznych zalicza się konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania oraz rodzinnie niski wzrost. Jedną z przyczyn patologicznych niskorosłości jest niedobór hormonu wzrostu, inaczej somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP). SNP jest rzadką przyczyną niskorosłości, u dzieci najczęściej o podłożu idiopatycznym. U dorosłych najczęstszą przyczyną SNP są gruczolaki przysadki oraz następstwa ich leczenia. Hormon wzrostu (GH, somatotropina) jest hormonem polipeptydowym wydzielanym pulsacyjnie przez komórki kwasochłonne przedniego płata przysadki z przewagą wydzielania nocnego (ok. 70–80%) w fazie snu głębokiego. Somatotropina posiada kilka form molekularnych, istotne klinicznie warianty to 22 kDa i 20 kDa. Jest hormonem o działaniu anabolicznym zależnym od stadium rozwoju organizmu. Wpływa na komórki w sposób pośredni poprzez insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) lub bezpośredni. Reguluje ona wzrost liniowy poprzez chrząstki przynasadowe i pełni inne istotne funkcje w organizmie: wpływa na mineralizację kości, stymuluje podziały komórkowe, działa na układ krążenia, mięśniowy, nadnercza, reguluje proces dojrzewania, wpływa na gospodarkę węglowodanową, lipidową, wodno-elektrolitową oraz białkową. GH razem z IGF-1 stymuluje również erytropoezę.

Cel pracy: Leczenie dzieci z SNP ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu nie zawsze przynosi oczekiwane rezultaty. Opóźnienia w postawieniu rozpoznania i rozpoczęciu leczenia mogą prowadzić do nieodwracalnych zaległości wzrostowych, a uzyskany wzrost końcowy będzie wówczas niepełny. Głównym celem pracy była ocena zależności pomiędzy uzyskanym wzrostem końcowym, a wiekiem, w którym rozpoczęto terapię hormonem wzrostu, z próbą określenia przedziału wiekowego, w którym rozpoczęcie leczenia daje najlepsze efekty wzrostowe. Dodatkowym celem pracy była analiza wpływu płci i zapoczątkowania dojrzewania płciowego na osiągnięty wzrost końcowy oraz próba określenia wskazań do potencjalnej intensyfikacji terapii hormonem wzrostu.

Pacjenci, materiał, metody: W celu zbadania wpływu wieku rozpoczynania leczenia rhGH (rekombinowany ludzki hormon wzrostu, recombinant human growth hormone) na uzyskiwane wyniki przeprowadzono badanie retrospektywne na podstawie dokumentacji medycznej na grupie 190 dzieci z częściową SNP leczonych w latach 2004–2020 hormonem wzrostu w Szpitalu Klinicznym im. Karola Jonschera

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Uwzględniając wyniki uzyskiwane przed leczeniem oraz w kontroli po 6 miesiącach, 1 roku, 2 latach i na zakończenie leczenia zbadano oraz porównano wskaźniki aukuologiczne opisujące proces wzrastania. Dzieci podzielono na 3 grupy ze względu na wiek w momencie rozpoczynania leczenia (< 9 r.ż., $9\text{--}13$ r.ż., > 13 r.ż.) oraz dodatkowo na 2 grupy ze względu na płeć i 2 grupy ze względu na stopień zaawansowania dojrzewania płciowego w momencie rozpoczynania terapii (dzieci przed okresem pokwitania, dzieci z rozpoczętym pokwitaniem). We wszystkich grupach porównano następujące parametry: wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (HSDS), wskaźnik odchylenia standardowego aktualnego wzrostu w odniesieniu do wzrostu docelowego (corrHSDS), wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu rodzicielskiego od norm dla populacji (mpSDS), wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w odniesieniu do wzrostu rodzicielskiego (HSDS-mpSDS), przyrost wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (Δ HSDS), szybkość wzrastania (HV), wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu docelowego (THSDS). Następnie uzyskane wyniki poddano obliczeniom statystycznym. W pierwszej kolejności sprawdzony został rozkład normalny testem Shapiro-Wilka (poziom istotności wartość p ustalono na 0,05). Następnie ze względu na brak rozkładu normalnego w większości danych oraz trzy grupy wiekowe pacjentów, do dalszej analizy wykorzystano test nieparametryczny Kruskala-Wallisa.

Wyniki: U dzieci rozpoczynano leczenie hormonem wzrostu między 4,5–16,58 r.ż. Średni wiek metrykalny w całej grupie badanej w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił $10,44 \text{ lat} \pm 3,335$ (mediana 10,58 lat). Z przeprowadzonych badań wynika, że wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu przeważają chłopcy (72,1%). Większość dzieci (66,8%) znajdowała się w okresie przedpokwitaniowym w momencie rozpoczynania leczenia.

Pomiędzy chłopcami, a dziewczynkami nie wykazano istotnych statystycznie różnic we wzrastaniu podczas leczenia GH oraz po jego zakończeniu. Przyrost wzrostu, wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu oraz wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w odniesieniu do wzrostu docelowego oraz wzrostu rodzicielskiego nie różniły się statystycznie, pomimo krótszego okresu leczenia u dziewcząt. Wykazano jedynie różnice w szybkości wzrastania w 6 miesiącu terapii pomiędzy płciami (chłopcy osiągnęli lepszą szybkość) może to świadczyć o początkowym lepszym wyrównywaniu niedoboru wzrostu „catch-up” u płci męskiej. Jednak całokształt powyższych wyników sugeruje brak wpływu płci na leczenie hormonem wzrostu oraz jego efekty. Stwierdzenie to jest zbieżne z publikowanymi pracami.

Porównanie pacjentów ze względu na zaawansowanie dojrzewania płciowego w momencie rozpoczynania terapii wskazało na uzyskiwanie przez grupę dzieci rozpoczynających leczenie przed okresem pokwitania lepszych wyników końcowych leczenia niż przez dzieci z bardziej zaawansowanym dojrzewaniem płciowym ($> I$ w skali Tannera). Przyrost wzrostu na zakończenie leczenia był istotnie wyższy w grupie prepubertalnej ($p = 0,000$). HSDS na zakończenie leczenia był również wyższy dla dzieci z grupy przedpokwitaniowej (jednak bez istotności statystycznej). CorrHSDS na początku terapii był wyższy w grupie z rozpoczętym dojrzewaniem płciowym. Najprawdopodobniej z powodu rozpoczęcia przez tę grupę słabo wyrażonego skoku pokwitaniowego. Na zakończenie leczenia to dzieci z grupy prepubertalnej najbardziej zbliżyły swój wzrost do wzrostu docelowego ($p = 0,029$) oraz wzrostu rodzicielskiego ($p = 0,042$). Szybkość wzrastania dla obu grup nie wykazywała statystycznych różnic.

Najistotniejsze dla celu pracy wnioski wyciągnięto z porównania efektów wzrastania pomiędzy 3 podgrupami wiekowymi pacjentów. Dzieci najmłodsze (< 9 r.ż.) rozpoczynały leczenie z największym deficytem wzrostu w stosunku do populacji dzieci zdrowych. HSDS był istotnie niższy niż w grupie dzieci między 9–13 r.ż. ($p = 0,024$) oraz niższe niż u dzieci > 13 r.ż. (bez istotności statystycznej). Najmłodsze dzieci wykazywały również największe odchylenie wzrostu od wzrostu rodzicielskiego, istotne statystycznie w stosunku do dzieci z grupy 9–13 r.ż. ($p = 0,006$) oraz bez istotności statystycznej w stosunku do dzieci > 13 r.ż.. W najmłodszej grupie wzrost dzieci przed rozpoczęciem leczenia odchyłał się od wzrostu docelowego bardziej niż w pozostałych grupach. Potwierdzenie statystycznej istotności uzyskano jednak tylko w porównaniu z grupą dzieci między 9–13 r.ż. ($p = 0,003$). Dzieci poniżej 9 r.ż. najlepiej wykorzystały swój potencjał wzrostowy podczas leczenia GH do nadrobienia deficytów wzrostowych. Uzyskały najwyższe wartości HSDS na zakończenie leczenia – w stosunku do grupy dzieci pomiędzy 9–13 r.ż. ($p = 0,015$) oraz dzieci powyżej 13 r.ż. ($p = 0,001$). Przyrost wzrostu wyliczony na podstawie przyrostu wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu był najwyższy dla najmłodszej grupy wiekowej przez cały czas trwania terapii. Δ HSDS6m był istotnie wyższy niż w grupie dzieci 9–13 r.ż. ($p = 0,001$) oraz w grupie dzieci powyżej 13 r.ż. ($p = 0,001$). Po 1 roku terapii w grupie dzieci poniżej 9 r.ż. Δ HSDS1 był istotnie wyższy niż w grupie dzieci 9–13 r.ż. ($p = 0,000$) oraz w grupie dzieci powyżej 13 r.ż. ($p = 0,002$). Również po 2 latach leczenia grupa dzieci najmłodszych osiągnęła przyrost wzrostu istotnie wyższy niż grupa dzieci między 9–13 r.ż. ($p = 0,025$) oraz grupa dzieci powyżej 13 r.ż. ($p = 0,010$).

Na zakończenie leczenia potwierdziły się statystycznie założone hipotezy. Dzieci poniżej 9 r.ż. osiągnęły przyrost wzrostu istotnie wyższy niż dzieci w grupie między 9–13 r.ż. ($p = 0,000$) oraz dzieci w grupie powyżej 13 r.ż. ($p = 0,000$). Wyrównując najlepiej ze wszystkich grup wiekowych deficyty wzrostu. Proces ten rozpoczynał się najszybciej w grupie najmłodszej. Dzieci poniżej 9 r.ż. osiągały najlepsze przyrosty wzrostu już po 6 miesiącach terapii. Prawdopodobnie w wyniku zjawiska „catch-up” w procesie wzrastania na początku terapii. W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że dzieci najmłodsze, rozpoczynające leczenie najwcześniej, zbliżyły swój wzrost najbardziej do wzrostu docelowego: corrHSDS: 0,7 (< 9 r.ż.) vs. -0,33 (9–13 r.ż.), vs. -0,5 (> 13 r.ż.) – bez istotności statystycznej.

Stwierdzono również, że najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskano w pierwszym roku terapii. Najlepszą szybkość wzrastania w kontroli w 6. miesiącu leczenia. Wyniki te są zgodne z publikowaną literaturą.

Wnioski:

1. Uzyskane wyniki potwierdziły, że SNP jest częściej rozpoznawana u chłopców, niż u dziewcząt, co jednak nie jest równoznaczne z częstszym występowaniem choroby u płci męskiej.
2. Płeć nie miała wpływu zarówno na wiek rozpoznania SNP, jak i na efekty leczenia hormonem wzrostu. W konsekwencji naturalnych różnic w procesie dojrzewania płciowego dziewczęta wcześniej kończyły terapię i były krócej leczone hormonem wzrostu niż chłopcy, a jednak uzyskane wyniki w zakresie wzrostu końcowego ocenianego odpowiednio dla płci, okazały się zbliżone.
3. Dzieci rozpoczynające terapię hormonem wzrostu przed okresem dojrzewania płciowego osiągają lepsze wyniki wzrostowe po zakończeniu leczenia, niż dzieci, u których terapię zaczęto w trakcie pokwitania. Najlepsze efekty w zakresie osiąganego wzrostu końcowego uzyskują najmłodsze dzieci, rozpoczynające leczenie hormonem wzrostu optymalnie przed 9 r.ż., co wskazuje na konieczność możliwie wczesnego rozpoczynania tej terapii.
4. Leczenie hormonem wzrostu jest najbardziej efektywne w pierwszym roku jego trwania.
5. Późne rozpoznanie SNP i późne rozpoczęcie leczenia hormonem wzrostu, szczególnie po 13 r.ż. i u pacjentów będących już w trakcie dojrzewania płciowego, wiąże się z gorszą skutecznością terapii w zakresie uzyskanego wzrostu końcowego. W tej grupie pacjentów wydaje się zasadna intensyfikacja

terapii i zwiększenie dawki hormonu wzrostu w celu uzyskania lepszych efektów leczenia.

9.1 Summary

Introduction: Short stature is considered to be a patient's height below 3rd percentile or -2SD (standard deviations) relative to their gender and age. The causes of short stature may be divided into physiological and pathological. The physiological causes include constitutional delay of height and puberty and familial short stature. One of the pathological causes of short stature is growth hormone deficiency (GHD). GHD is a rare cause of short stature, in children it is mostly of an idiopathic nature. In adults, the most common cause of GHD is pituitary adenoma and the consequences of its treatment. Growth hormone (GH) is a polypeptide hormone secreted in a pulsatile fashion by the acidophilic cells of the anterior lobe of the pituitary gland with a predominance of nocturnal secretion (approximately 70–80%) in the deep sleep phase. Somatotropin has several molecular forms with the clinically significant variations being 22 kDa and 20 kDa. It is an anabolic hormone depending on an organism's development stage. It affects cells directly or indirectly, through an insulin-like growth factor (IGF-1). Growth hormone regulates linear growth through epiphyseal plate and it plays an important role in the human body: it affects bone mineralization, it stimulates cell division, it affects the circulatory system, the muscles, the adrenal glands, it regulates puberty, it affects carbohydrate, lipid, hydro-electrolyte and protein management. GH, together with IGF-1, also stimulates erythropoiesis.

Purpose: Recombinant human growth hormone (rhGH) therapies in children GHD sufferers not always have the anticipated results. Delayed diagnosis and treatment may lead to irreversible growth insufficiencies and the ultimate height will then be incomplete.

Therefore, the main aim of dissertation was to study the correlation between the achieved final height and the age at which the GH therapy was started, with an attempt to determine the age range in which the initiation of treatment gives the best growth results. An additional aim of the study was to analyze the influence of gender and the initiation of sexual maturation on the achieved final height, and an attempt to identify indications for a potential intensification of growth hormone therapy.

Patients, material, methods: In order to study the effect of rhGH treatment commencement age on the attained results, a retrospective study has been conducted on the basis of medical records on a 190-children cohort with partial GHD treated with the

growth hormone between 2004 and 2020 at the Karol Jonscher Memorial Clinical Hospital of the Poznań University of Medical Sciences. Considering the results attained prior to the treatment and during follow-up after 6 months, one year, two years and upon treatment completion, the aukuological indicators describing the height process have been studied and compared. The children were divided into 3 groups by age upon treatment commencement (< 9 , $9-13$, > 13) and additionally into 2 groups by gender and into 2 groups by puberty stage upon treatment commencement (prepubescent and pubescent children). The following parameters were compared in each cohort: height standard deviation score (HSDS), corrected height standard deviation score (corrHSDS), mid-parental height standard deviation score (mpSDS), height standard deviation score in terms of mid-parental height standard deviation score (HSDS-mpSDS), increase height standard deviation score (Δ HSDS), height velocity (HV), target height standard deviation score (THSDS). The obtained results were then calculated statistically. First, normal distribution was verified using the Shapiro-Wilk test (statistical significance p value was determined at 0.05). Subsequently, due to the absence of normal distribution in most data, and given three patient age cohorts, a nonparametric Kruskal-Wallis test was used for further analysis.

Results: The children were started on the growth hormone treatment at the age between 4.5 and 16.58 years. The mean metric age within the entire study subject group at the outset was 10.44 ± 3.335 years (median 10.58 years). The studies conducted have shown that boys (72.1%) prevail among the patients undergoing growth hormone therapy. Upon treatment commencement, most children (66.8%) were prepubescent.

No statistically significant height differences were demonstrated between boys and girls, both during GH treatment and thereafter. Height velocity, height standard deviation score, target and parental height standard deviation scores did not differ statistically. The only demonstrable height velocity differences between the genders were those during the sixth month of therapy (boys tended to have better height velocity), which may evidence that the catch-up rates are initially better in males. However, the overall study results suggest that gender has no bearing on growth hormone treatment and its outcomes. The claim is consistent with published works.

A comparison between children with regard to what puberty stage they had been at the beginning of the treatment indicated that the group which had been prepubescent upon treatment commencement tended to attain better final results than those at later puberty stages ($> I$ on the Tanner scale). The increase of height standard deviation score toward the end of the treatment was significantly higher in the prepubescent cohort

($p = 0.000$). HSDS at the end of the treatment was also higher for prepubescent children, but this was not statistically significant. CorrHSDS upon treatment commencement was higher in the group where puberty had started, in all likelihood due to this group's poor growth spurt in the event of partial growth hormone deficiency. However, toward the end of the treatment, it was the prepubescent children whose height had been the closest to target height ($p = 0.029$) and parental height ($p = 0.042$). Height velocity for both groups demonstrated no statistical differences.

The most significant conclusions, given the purpose of the study, were drawn from comparing the height effects between the three age cohorts. The youngest children (aged < 9) had the most extensive height deficiency when juxtaposed with healthy children. HSDS was significantly lower than in children between aged 9 and 13 ($p = 0.024$) and lower than in children aged > 13 (without statistical significance). The youngest children also showed the greatest difference to parental height, statistically significant for children in the 9–13 age cohort ($p = 0.006$) and without statistical significance for children aged > 13 . In the youngest group, the height of children before commencing the treatment would deviate from target height to a greater extent than in the other groups. However, statistical significance was only attained in comparison to the 9–13 age cohort ($p = 0.003$). Children in the youngest group made the best use of their growth potential during GH treatment in order to catch-up with their height deficiencies, attaining the highest HSDS values at the end of the treatment – compared to the 9–13 age cohort ($p = 0.015$) and to children aged > 13 ($p = 0.001$). Height velocity calculated on the basis of the increase height standard deviation score was the highest in the youngest age cohort for the duration of the treatment. ΔHSDS_{6m} was significantly higher than in the 9–13 age cohort ($p = 0.001$) and in children aged > 13 ($p = 0.001$). After 1 year of therapy, in children aged < 9 , ΔHSDS_1 was also significantly higher than in the 9–13 age cohort ($p = 0.000$) and in children aged > 13 ($p = 0.002$). Also after 2 years of therapy, the youngest group of children attained an increase significantly higher than in the 9–13 age cohort ($p = 0.025$) and in the group aged > 13 years ($p = 0.010$). Upon treatment completion, the statistically assumed hypotheses were confirmed. Children aged < 9 attained height velocity significantly higher than those aged between 9 and 13 ($p = 0.000$) and than children aged > 13 ($p = 0.000$). Thus attaining the best height deficiency catch-up results of all the age cohorts. They were the quickest of all the age cohorts to start compensating for their height deficiency, attaining the most promising results as early as in the sixth month of therapy, most likely due to the height catch-up effect upon treatment commencement.

The results demonstrated that the youngest children, who received treatment the earliest, were the most successful at approximating their height to the target height, corrHSDS : 0.7 (aged < 9) vs. -0.33 (aged 9–13), vs. -0.5 (aged > 13), however it was impossible to gain statistical significance here.

It was also found that the best response to the treatment was achieved in the first year, with the best height velocity in the control group at 6 months of age. The assertion is consistent with published literature.

Conclusions:

1. The obtained results confirmed that GHD is more often diagnosed in boys than in girls, which, however, is not synonymous with more frequent occurrence of the disease in males.
2. Gender did not affect the age of GHD diagnosis and the effects of growth hormone treatment. As a consequence of natural differences in the process of sexual maturation, girls ended therapy earlier and received less GH treatment than boys, but the results in terms of final height assessed appropriately for gender, turned out to be similar.
3. Children starting growth hormone therapy before puberty achieve better growth results after the end of treatment than children who started therapy during puberty. The best results in terms of the obtained final height, achieve the youngest children who start treatment with growth hormone optimally before 9 years of age, which indicates the need to start this therapy as early as possible.
4. Growth hormone treatment is most effective in the first year of growth.
5. Late diagnosis of GHD and late initiation of growth hormone treatment, especially after 13 years of age, and in patients already in the process of puberty, is associated with inferior effectiveness of therapy in terms of the achieved final height. In this group of patients it seems justified to intensify the therapy and increase the dose of growth hormone in order to obtain better treatment effects.

10 Załączniki

10.1 Załącznik nr 1 – Opinia Komisji Bioetycznej

Poznań, 07.02.2019

Monika Korcz-Iżykowska
.....
imię i nazwisko

Katedra Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
.....
miejsce realizowania pracy naukowej

Sz. Pan
Prof. dr hab. Paweł Chęciński
Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym
w Poznaniu

Szanowny Panie Profesorze,

Przygotowuję się do realizacji pracy doktorskiej, pt.: „Wpływ wieku rozpoczęcia terapii hormonem wzrostu (rhGH), pacjentów z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP), na uzyskany wzrost końcowy.”, która będzie przeprowadzana w oparciu o retrospektywną analizę dokumentacji medycznej pacjentów z somatotropinową niedoczynnością przysadki z zakończonym leczeniem rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu w ramach programu lekowego NFZ w Katedrze Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za zgodą szpitala.

Proszę o potwierdzenie, że prowadzone przeze mnie badanie nie jest eksperymentem medycznym i nie wymaga opinii Komisji Bioetycznej.

**BADANIE NIE NOSI CECH
EKSPERYMENTU
MEDYCZNEGO**

2019-02-28

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ
Paweł Chęciński
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Monika Korcz-Iżykowska
podpis studenta

Kierownik Katedry Auksologii Klinicznej
i Pielęgniarstwa Pediatrii
Andrzej Kędzia
dr hab. n. med. Andrzej Kędzia prof. III

10.2 Załącznik nr 2 – Program terapeutyczny – Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki

Załącznik B. 19.

LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z SOMATOTROPINOWĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYSADKI (ICD-10 E 23)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W przypadku stanów zagrożenia życia w następstwie trudnych do opanowania, nawracających stanów hipoglikemii u noworodków lub niemowląt, świadczeniobiorca kwalifikowany jest do terapii niezwłocznie po jego zgłoszeniu. 1. Kryteria kwalifikacji 1) niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku, na siatkach centylowych dla populacji dzieci polskich; 2) upośledzone tempo wzrastania, poniżej -1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich (wymagany jest co najmniej 6-miesięczny okres obserwacji w ośrodku uprawnionym do terapii hormonem wzrostu), z określeniem przewidywanego wzrostu ostatecznego, metodą Baileya-Pineau; 3) opóźniony wiek kostny, oceniany metodą Greulich'a-Pyle; 4) wykluczenie innych, aniżeli SNP, przyczyn niskorosłości (niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego, obciążenia dotyczące przebiegu ciąży i porodu, itp.); 5) niski wyrzut hormonu wzrostu (poniżej 10 ng/ml) w 2. godzinny test nocnego wyrzutu tego hormonu (co najmniej 5 pomiarów stężeń hormonu wzrostu - test przesiewowy); 6) obniżony wyrzut hormonu wzrostu (poniżej 10 ng/ml) w dwóch, niezależnych testach stymulacji sekrecji tego hormonu (z uwagi na ryzyko powikłań testy te można wykonywać jedynie u dzieci powyżej 2 roku życia);	1. Dawkowanie Somatotropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,1 - 0,33 mg (0,3 - 1,0 IU)/kg m.c. /tydzień.	1. Badania przy kwalifikacji 1) stężenie IGF-1; 2) stężenie witaminy 25OH wit. D lub wit. 1,25(OH)₂D₃; 3) stężenie Ca całkowitego i Ca²⁺ we krwi; 4) stężenie fosforanów we krwi; 5) stężenie fosforanów w moczu; 6) stężenie wapnia w moczu. Badania wykonywane według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z somatotropinową lub wielohormonalną niedoczynnością przysadki (SNP/WNP). 2. Monitorowanie leczenia 2.1 Po 90 dniach 1) pomiar stężenia IGF-1. 2.2 Co 90 dni 1) próba zagęszczenia moczu z ewentualną korektą dawki hormonu antydiuretycznego (dotyczy niektórych świadczeniobiorców z WNP - najczęściej po zabiegach neurochirurgicznych z moczością prostą); 2) test stymulacji wydzielania gonadotropin (z użyciem preparatu do stymulacji wydzielania gonadotropin - 4 pomiary stężeń FSH i LH oraz 1 pomiar stężeń estrogenów i androgenów) - dotyczy świadczeniobiorców z opóźnionym lub przedwczesnym pokwitaniem). 2.2 Co 180 dni 1) pomiar stężenia glukozy we krwi z pomiarem odsetka glikowanej hemoglobiny A_{1c} lub co 365 dni; 2) test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii.

7) nawracające stany hipoglikemii w okresie noworodkowym lub niemowlęcym, szczególnie u dzieci z wadami linii pośrodkowej twarzoczaszki; 8) nieprawidłowości okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (TK z kontrastem, MRI). 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu: 1) złuszczenia głowy kości udowej; 2) pseudo-tumor cerebri; 3) cukrzyca; 4) ujawnienia lub wznowy choroby rozrostowej; 5) brak zgody pacjenta na kontynuację leczenia; 6) niezadowolający efekt leczenia, tj. przyrost wysokości ciała świadczeniobiorcy leczonego hormonem wzrostu poniżej 3 cm/rok (nie dotyczy dziewcząt z dojrzałością szkieletu powyżej 14 lat i chłopców z dojrzałością szkieletu powyżej 16 lat); 7) osiągnięcie wieku kostnego: a) powyżej 16 lat przez dziewczynkę b) powyżej 18 lat przez chłopca.		2.3 Co 180 dni 1) pomiar stężenia TSH; 2) pomiar stężenia IGF-1; 3) pomiar stężenia fT_4; 4) w zależności od potrzeb: a) stężenie witaminy 25OH wit. D lub wit. 1,25(OH)$2D_3$; b) jonogram w surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na^+, fosforanów oraz Ca całkowitego i Ca^{2+}); c) stężenie fosforanów w moczu; d) stężenie wapnia w moczu. 2.4 Co 365 dni 1) RTG śródreżcza z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego); 2) przy podejrzeniu złuszczenia głowy kości udowej: a) konsultacja ortopedyczna, b) RTG lub USG stawów biodrowych, c) poszerzone o TK lub MRI stawów biodrowych; 3) w przypadku wystąpienia objawów pseudo-tumor cerebri: a) konsultacja okulistyczna, b) konsultacja neurologiczna, c) obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego TK z kontrastem lub MRI; 4) w przypadku podejrzenia lub wznowy choroby rozrostowej lub innych poważnych powikłań: a) konsultacja okulistyczna, b) konsultacja neurologiczna, c) konsultacja neurochirurgiczna, d) morfologia krwi z rozmazem, e) TK z kontrastem lub MRI OUN, f) inne konsultacje i badania w zależności od potrzeb; 2.5 Badania po zakończeniu terapii hormonem wzrostu 1) miesiąc po zakończeniu terapii hormonem wzrostu test stymulacji wydzielania GH insulina (8 pomiarów stężeń GH)
--	--	--

		przed przekazaniem świadczeniobiorców pod opiekę poradni endokrynologii dla osób dorosłych). Badania są wykonywane według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z somatotropinową lub wielohormonalną niedoczynnością przysadki (SNP/WNP). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

11 Spis tabel

TABELA 1. W TABELI PRZEDSTAWIONO LICZBĘ PACJENTÓW PO PODZIALE ZE WZGLĘDU NA WIEK METRYKALNY W MOMENCIE ROZPOCZYNANIA TERAPII HORMONEM WZROSTU.....	49
TABELA 2. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY.....	54
TABELA 3. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY PO PODZIALE ZE WZGLĘDU NA PŁEĆ NA POCZĄTKU LECZENIA ORAZ WIEK METRYKALNY I KOSTNY NA ZAKOŃCZENIE LECZENIA.....	55
TABELA 4. STOPNIE ZAAWANSOWANIA DOJRZEWANIA PŁCIOWEGO WEDŁUG SKALI TANNERA.....	56
TABELA 5. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII (HSDS0) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	58
TABELA 6. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	58
TABELA 7. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (HSDS1) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	58
TABELA 8. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII (HSDS2) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	58
TABELA 9. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HSDSz) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	59
TABELA 10. PRZYROST WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (Δ HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	61
TABELA 11. PRZYROST WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (Δ HSDS1) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH....	62
TABELA 12. PRZYROST WZROSTU W 2 ROKU TERAPII (Δ HSDS2) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH....	62
TABELA 13. PRZYROST WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (Δ HSDSz) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	62
TABELA 14. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PRZED ROZPOCZĘCIEM TERAPII (HV0) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	64
TABELA 15. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HV6M) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	64
TABELA 16. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 1 ROKU TERAPII (HV1) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH....	64
TABELA 17. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 2 LATACH TERAPII (HV2) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	65
TABELA 18. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HVz) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	65
TABELA 19. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU RODZICIELSKIEGO (mpSDS) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	67
TABELA 20. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH NA POCZĄTKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS0-mpSDS).....	68
TABELA 21. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH PO 6 MIESIĄCACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS6M-mpSDS).....	68
TABELA 22. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH PO 1 ROKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS1-mpSDS).....	69

TABELA 23. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH PO 2 LATACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS2-mpSDS).	69
TABELA 24. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH PO ZAKOŃCZENIU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDSz-mpSDS).	69
TABELA 25. SKORYGOWANY HSDS NA POCZĄTKU TERAPII (CORRHSDS0) W BADANYCH GRUPACH.	71
TABELA 26. SKORYGOWANY HSDS PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (CORRHSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	72
TABELA 27. SKORYGOWANY HSDS PO 1 ROKU TERAPII (CORRHSDS1) W BADANYCH GRUPACH.	72
TABELA 28. SKORYGOWANY HSDS PO 2 LATACH TERAPII (CORRHSDS2) W BADANYCH GRUPACH.	72
TABELA 29. SKORYGOWANY HSDS PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (CORRHSDSz) W BADANYCH GRUPACH.	72
TABELA 30. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII (HSDS0) W BADANYCH GRUPACH.	75
TABELA 31. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	75
TABELA 32. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (HSDS1) W BADANYCH GRUPACH.	76
TABELA 33. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII (HSDS2) W BADANYCH GRUPACH.	76
TABELA 34. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HSDSz) W BADANYCH GRUPACH.	76
TABELA 35. PRZYROST WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (Δ HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	78
TABELA 36. PRZYROST WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (Δ HSDS1) W BADANYCH GRUPACH.	79
TABELA 37. PRZYROST WZROSTU W 2 ROKU TERAPII (Δ HSDS2) W BADANYCH GRUPACH.	79
TABELA 38. PRZYROST WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (Δ HSDSz) W BADANYCH GRUPACH.	79
TABELA 39. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA NA POCZĄTKU TERAPII (HV0) W BADANYCH GRUPACH.	81
TABELA 40. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HV6M) W BADANYCH GRUPACH.	81
TABELA 41. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 1 ROKU TERAPII (HV1) W BADANYCH GRUPACH.	81
TABELA 42. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 2 LATACH TERAPII (HV2) W BADANYCH GRUPACH.	82
TABELA 43. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HVZ) W BADANYCH GRUPACH.	82
TABELA 44. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU RODZICIELSKIEGO (mpSDS) W BADANYCH GRUPACH DZIECI.	84
TABELA 45. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDS0-mpSDS).	85
TABELA 46. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDS6M-mpSDS).	85
TABELA 47. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDS1-mpSDS).	85
TABELA 48. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDS2-mpSDS).	86
TABELA 49. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDSz-mpSDS).	86

TABELA 50. SKORYGOWANY HSDS NA POCZĄTKU TERAPII (CORRHSDS0) W BADANYCH GRUPACH.	88
TABELA 51. SKORYGOWANY HSDS PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (CORRHSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	88
TABELA 52. SKORYGOWANY HSDS PO 1 ROKU TERAPII (CORRHSDS1) W BADANYCH GRUPACH.	88
TABELA 53. SKORYGOWANY HSDS PO 2 LATACH TERAPII (CORRHSDS2) W BADANYCH GRUPACH.	89
TABELA 54. SKORYGOWANY HSDS PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (CORRHSDSz) W BADANYCH GRUPACH. ..	89
TABELA 55. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII (HSDS0) W BADANYCH GRUPACH.	92
TABELA 56. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	92
TABELA 57. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (HSDS1) W BADANYCH GRUPACH.	92
TABELA 58. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII (HSDS2) W BADANYCH GRUPACH.	92
TABELA 59. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HSDSz) W BADANYCH GRUPACH.	92
TABELA 60. PRZYROST WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (Δ HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	95
TABELA 61. PRZYROST WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (Δ HSDS1) W BADANYCH GRUPACH.	95
TABELA 62. PRZYROST WZROSTU W 2 ROKU TERAPII (Δ HSDS2) W BADANYCH GRUPACH.	95
TABELA 63. PRZYROST WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (Δ HSDSz) W BADANYCH GRUPACH.	95
TABELA 64. SKORYGOWANY HSDS NA POCZĄTKU TERAPII (CORRHSDS0) W BADANYCH GRUPACH.	98
TABELA 65. SKORYGOWANY HSDS PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (CORRHSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	98
TABELA 66. SKORYGOWANY HSDS PO 1 ROKU TERAPII (CORRHSDS1) W BADANYCH GRUPACH.	98
TABELA 67. SKORYGOWANY HSDS PO 2 LATACH TERAPII (CORRHSDS2) W BADANYCH GRUPACH.	98
TABELA 68. SKORYGOWANY HSDS PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (CORRHSDSz) W BADANYCH GRUPACH. ..	98
TABELA 69. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU RODZICIELSKIEGO W BADANYCH GRUPACH PACJENTÓW.	101
TABELA 70. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS0-mpSDS).	102
TABELA 71. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS6M-mpSDS).	102
TABELA 72. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS1-mpSDS).	102
TABELA 73. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS2-mpSDS).	102
TABELA 74. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDSz-mpSDS).	103
TABELA 75. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW NA POCZĄTKU TERAPII (HV0) W BADANYCH GRUPACH.	105
TABELA 76. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HV6M) W BADANYCH GRUPACH.	105

TABELA 77. SZYBKÓŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW PO 1 ROKU TERAPII (HV1) W BADANYCH GRUPACH. ..	106
TABELA 78. SZYBKÓŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW PO 2 LATACH TERAPII (HV2) W BADANYCH GRUPACH.	106
TABELA 79. SZYBKÓŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HVz) W BADANYCH GRUPACH.	106
TABELA 80. PORÓWNANIE SZYBKÓŚCI WZRASTANIA NA RÓŻNYCH ETAPACH LECZENIA.	108
TABELA 81. PORÓWNANIE PARAMI SZYBKÓŚCI WZRASTANIA NA RÓŻNYCH ETAPACH LECZENIA.	109

12 Spis wykresów

WYKRES 1. PŁEĆ W BADANEJ GRUPIE.....	56
WYKRES 2. STOPNIE ZAAWANSOWANIA DOJRZEWANIA PŁCIOWEGO WEDŁUG SKALI TANNERA.....	56
WYKRES 3. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII (HSDS0) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	59
WYKRES 4. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	59
WYKRES 5. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (HSDS1) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.	60
WYKRES 6. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII (HSDS2) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.	60
WYKRES 7. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HSDSz) W GRUPACH WIEKOWYCH.	60
WYKRES 8. PRZYROST WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (Δ HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.	62
WYKRES 9. PRZYROST WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (Δ HSDS1) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH....	63
WYKRES 10. PRZYROST WZROSTU W 2 ROKU TERAPII (Δ HSDS2) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH...	63
WYKRES 11. PRZYROST WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (Δ HSDSz) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.	63
WYKRES 12. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PRZED ROZPOCZĘCIEM TERAPII (HV0) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.	65
WYKRES 13. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HV6M) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.	65
WYKRES 14. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 1 ROKU TERAPII (HV1) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH. .	66
WYKRES 15. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 2 LATACH TERAPII (HV2) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.	66
WYKRES 16. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HVz) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.	66
WYKRES 17. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU RODZICIELSKIEGO (MPSDS) W BADANYCH GRUPACH WIEKOWYCH.....	67
WYKRES 18. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH NA POCZĄTKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS0-MPSDS).....	69
WYKRES 19. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH PO 6 MIESIĄCACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS6M-MPSDS).....	70
WYKRES 20. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH PO 1 ROKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS1-MPSDS).....	70
WYKRES 21. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH PO 2 LATACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS2-MPSDS).....	70
WYKRES 22. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU W BADANYCH GRUPACH NA ZAKOŃCZENIE TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDSz-MPSDS).....	71

WYKRES 23. SKORYGOWANY HSDS NA POCZĄTKU TERAPII (CORRHSDS0) W BADANYCH GRUPACH.	73
WYKRES 24. SKORYGOWANY HSDS PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (CORRHSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	73
WYKRES 25. SKORYGOWANY HSDS PO 1 ROKU TERAPII (CORRHSDS1) W BADANYCH GRUPACH.....	73
WYKRES 26. SKORYGOWANY HSDS PO 2 LATACH TERAPII (CORRHSDS2) W BADANYCH GRUPACH.	74
WYKRES 27. SKORYGOWANY HSDS PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (CORRHSDSz) W BADANYCH GRUPACH..	74
WYKRES 28. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII (HSDS0) W BADANYCH GRUPACH.....	76
WYKRES 29. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.....	77
WYKRES 30. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (HSDS1) W BADANYCH GRUPACH.	77
WYKRES 31. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII (HSDS2) W BADANYCH GRUPACH.....	77
WYKRES 32. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HSDSz) W BADANYCH GRUPACH.....	78
WYKRES 33. PRZYROST WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (Δ HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	79
WYKRES 34. PRZYROST WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (Δ HSDS1) W BADANYCH GRUPACH.....	80
WYKRES 35. PRZYROST WZROSTU W 2 ROKU TERAPII (Δ HSDS2) W BADANYCH GRUPACH.....	80
WYKRES 36. PRZYROST WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (Δ HSDSz) W BADANYCH GRUPACH.	80
WYKRES 37. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA NA POCZĄTKU TERAPII (HV0) W BADANYCH GRUPACH.	82
WYKRES 38. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HV6M) W BADANYCH GRUPACH.	82
WYKRES 39. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 1 ROKU TERAPII (HV1) W BADANYCH GRUPACH.....	83
WYKRES 40. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO 2 LATACH TERAPII (HV2) W BADANYCH GRUPACH.....	83
WYKRES 41. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HVz) W BADANYCH GRUPACH.....	83
WYKRES 42. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU RODZICIELSKIEGO (mpSDS) W BADANYCH GRUPACH.....	84
WYKRES 43. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDS0-mpSDS).	86
WYKRES 44. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROSTU RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDS6M-mpSDS).	86
WYKRES 45. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDS1-mpSDS).	87
WYKRES 46. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDS2-mpSDS).	87
WYKRES 47. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI W BADANYCH GRUPACH (HSDSz-mpSDS).	87
WYKRES 48. SKORYGOWANY HSDS NA POCZĄTKU TERAPII (CORRHSDS0) W BADANYCH GRUPACH.	89
WYKRES 49. SKORYGOWANY HSDS PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (CORRHSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	89

WYKRES 50. SKORYGOWANY HSDS PO 1 ROKU TERAPII (CORRHSDS1) W BADANYCH GRUPACH.....	90
WYKRES 51. SKORYGOWANY HSDS PO 2 LATACH TERAPII (CORRHSDS2) W BADANYCH GRUPACH.....	90
WYKRES 52. SKORYGOWANY HSDS PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (CORRHSDSz) W BADANYCH GRUPACH..	90
WYKRES 53. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII (HSDS0) W BADANYCH GRUPACH.....	93
WYKRES 54. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.....	93
WYKRES 55. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (HSDS1) W BADANYCH GRUPACH.....	93
WYKRES 56. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII (HSDS2) W BADANYCH GRUPACH.....	94
WYKRES 57. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HSDSz) W BADANYCH GRUPACH.....	94
WYKRES 58. PRZYROST WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (Δ HSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.....	96
WYKRES 59. PRZYROST WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII (Δ HSDS1) W BADANYCH GRUPACH.....	96
WYKRES 60. PRZYROST WZROSTU W 2 ROKU TERAPII (Δ HSDS2) W BADANYCH GRUPACH.....	96
WYKRES 61. PRZYROST WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (Δ HSDSz) W BADANYCH GRUPACH.....	97
WYKRES 62. SKORYGOWANY HSDS NA POCZĄTKU TERAPII (CORRHSDS0) W BADANYCH GRUPACH.....	99
WYKRES 63. SKORYGOWANY HSDS PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (CORRHSDS6M) W BADANYCH GRUPACH.	99
WYKRES 64. SKORYGOWANY HSDS PO 1 ROKU TERAPII (CORRHSDS1) W BADANYCH GRUPACH.....	99
WYKRES 65. SKORYGOWANY HSDS PO 2 LATACH TERAPII (CORRHSDS2) W BADANYCH GRUPACH.....	100
WYKRES 66. SKORYGOWANY HSDS PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (CORRHSDSz) W BADANYCH GRUPACH.	100
WYKRES 67. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU RODZICIELSKIEGO W BADANYCH GRUPACH PACJENTÓW.....	101
WYKRES 68. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU NA POCZĄTKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS0-mpSDS).....	103
WYKRES 69. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 6 MIESIĄCACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS6M-mpSDS).....	103
WYKRES 70. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 1 ROKU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS1-mpSDS).....	104
WYKRES 71. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO 2 LATACH TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDS2-mpSDS).....	104
WYKRES 72. WSKAŹNIK ODCHYLENIA STANDARDOWEGO WZROSTU PO ZAKOŃCZENIU TERAPII SKORYGOWANY O WZROST RODZICIELSKI (HSDSz-mpSDS).....	104
WYKRES 73. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW NA POCZĄTKU TERAPII (HV0) W BADANYCH GRUPACH.	106
WYKRES 74. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW PO 6 MIESIĄCACH TERAPII (HV6M) W BADANYCH GRUPACH.....	107
WYKRES 75. SZYBKOŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW PO 1 ROKU TERAPII (HV1) W BADANYCH GRUPACH.	107

WYKRES 76. SZYBKÓŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW PO 2 LATACH TERAPII (HV2) W BADANYCH GRUPACH.	107
WYKRES 77. SZYBKÓŚĆ WZRASTANIA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZENIU TERAPII (HVz) W BADANYCH GRUPACH.	108
WYKRES 78. PORÓWNANIE SZYBKÓŚCI WZRASTANIA NA RÓŻNYCH ETAPACH LECZENIA.	109

13 Piśmiennictwo

1. Setiawati R., Rahardjo P. Bone growth. Bone Development and Growth. IntechOpen; 2018. p. 13.
2. Cole TJ. Growth and Organ Development. In: Goldberg G, Prentice A, Prentice A, Filteau S, and Simondon K, editors. Breast-Feeding: Early Influences on Later Health. Dordrecht: Springer Netherlands; 2009. p. 1–13.
3. Schleußner E. Intrauterines Wachstum. In: Hübler A, and Jorch G, editors. Neonatologie. 2nd ed. Thieme; 2019. p. 29–34.
4. Dosek A., Ohno H., Acs Z., et al. High altitude and oxidative stress. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;158(2–3):128–31. Doi: 10.1016/j.resp.2007.03.013.
5. Andres RL., Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* SN 2000;5(3):231–41. Doi: 10.1053/siny.2000.0025.
6. Brooks AA., Johnson MR., Steer PJ., et al. Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev* 1995;42(1):29–35. Doi: 10.1016/0378-3782(95)01637-i.
7. Setia S., Sridhar MG. Changes in GH/IGF-1 Axis in Intrauterine Growth Retardation: Consequences of Fetal Programming? *Horm Metab Res* 2009;41(11):791–8. Doi: 10.1055/s-0029-1231026.
8. Liao S., Vickers MH., Taylor RS., et al. Human placental growth hormone is increased in maternal serum at 20 weeks of gestation in pregnancies with large-for-gestational-age babies. *Growth Factors* 2016;34(5–6):203–9.
9. Murphy VE., Smith R., Giles WB., et al. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 2006;27(2):141–69. Doi: 10.1210/er.2005-0011.
10. Sferruzzi-Perri AN., Owens JA., Pringle KG., et al. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol* 2011;589(1):7–20. Doi: 10.1113/jphysiol.2010.198622.
11. DiPrisco B., Kumar A., Kalra B., et al. Placental proteases PAPP-A and PAPP-A2, the binding proteins they cleave (IGFBP-4 and -5), and IGF-I and IGF-II: Levels in umbilical cord blood and associations with birth weight and length. *Metabolism* 2019;100:153959. Doi: 10.1016/j.metabol.2019.153959.
12. Giabicani E., Chantot-Bastaraud S., Bonnard A., et al. Roles of Type 1 Insulin-Like Growth Factor (IGF) Receptor and IGF-II in Growth Regulation: Evidence From a Patient Carrying Both an 11p Paternal Duplication and 15q Deletion. *Front Endocrinol* 2019;10:263. Doi: 10.3389/fendo.2019.00263.

13. Ogilvy-Stuart AL. Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):2–9. Doi: 10.1159/000071219.
14. Ökdemir D., Hatipoğlu N., Kurtoglu S., et al. The Role of Irisin, Insulin and Leptin in Maternal and Fetal Interaction. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10(4):307–15. Doi: 10.4274/jcrpe.0096.
15. Arduini D. The Development from Fetus to Newborn. In: Buonocore G, Bracci R, and Weindling M, editors. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Mailand: Springer-Verlag; 2012. p. 9–10.
16. Forhead AJ., Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol* 2014;221(3):87–103. Doi: 10.1530/JOE-14-0025.
17. Schwarz HP., Bechtold S., Schmidt H. Hormonelle Kontrolle des Wachstums. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004;152(5):501–8. Doi: 10.1007/s00112-004-0947-7.
18. Kamai EM., McElrath TF., Ferguson KK. Fetal growth in environmental epidemiology: mechanisms, limitations, and a review of associations with biomarkers of non-persistent chemical exposures during pregnancy. *Environ Health* 2019;18(1):43. Doi: 10.1186/s12940-019-0480-8.
19. de Zegher F, Devlieger H, Eeckels R. Fetal Growth: Boys before Girls. *Horm Res* 1999;51(5):258–9.
20. Ghaemmaghami P., Ayatollahi SMT., Alinejad V., et al. Longitudinal standards for growth velocity of infants from birth to 4 years born in West Azerbaijan Province of northwest Iran. *Epidemiol Health* 2015;37.
21. Brook CG., Brown RS. Zaburzenia wzrastania w okresie rozwoju. In: Szalecki M, editor. *Endokrynologia pediatriczna*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2013.
22. Perry RJ., Farquharson C., Ahmed SF. The role of sex steroids in controlling pubertal growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68(1):4–15.
23. Soliman A., De Sanctis V., Elalaily R., et al. Advances in pubertal growth and factors influencing it: Can we increase pubertal growth? *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(Suppl 1):53–62. Doi: 10.4103/2230-8210.145075.
24. Hannon TS., Janosky J., Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res* 2006;60(6):759–63.
25. Dubuis J-M. 10th Postgraduate Course for Training in Reproductive Medicine and Reproductive Biology. *Puberty : Physiology*. 2017.

26. Melmed S., Polonsky KS., Larsen PR., et al. Endocrine Regulation of Growth. Williams Textbook of Endocrinology E-Book. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 1009–37.
27. Root AW, Diamond FB Jr. Overgrowth syndromes: evaluation and management of the child with excessive linear growth; in Lifshitz F (ed). *Pediatr Endocrinol* Ed 5 N Y 2007;Informa Health Care(2):163–194.
28. Rosenbloom AL. Physiology of Growth. *Ann Nestlé Engl Ed* 2007;65(3):97–108.
29. Kędzia A., Goździcka-Józefiak A., Obara-Moszyńska M., et al. Mutacje jako przyczyny nieprawidłowego wzrastania w aspekcie diagnostycznym i terapeutycznym. *Endokrynol Pediatria* 2009;8:9–16.
30. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005;152(1):11–31.
31. Laron Z., Klinger B. Laron syndrome: clinical features, molecular pathology and treatment. *Horm Res* 1994;42(4–5):198–202. Doi: 10.1159/000184193.
32. Dauber A., Muñoz-Calvo MT., Barrios V., et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med* 2016;8(4):363–74. Doi: 10.15252/emmm.201506106.
33. Johnston LB., Clark AJL., Savage MO. Genetic factors contributing to birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86(1):2–3.
34. Zajaczek S. Mutacje genów związanych z osią: hormon wzrostu (GH) i insulinopodobny czynnik wzrostu I (IGF-1) jako przyczyna zaburzeń wzrastania. *Pediatr Pol* 2008;83:507–12. Doi: 10.1016/S0031-3939(08)70215-4.
35. Rogol AD., Clark PA., Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):521–8. Doi: 10.1093/ajcn/72.2.521S.
36. Alemzadeh R., Rising R., Lifshitz F., et al. Worrisome Growth. *Pediatric Endocrinology*, vol. 2. 5th ed. 2006. p. 50.
37. Bassett JHD., Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone* 2008;43(3):418–26. Doi: 10.1016/j.bone.2008.05.007.
38. Kula K., Slowikowska-Hilczler J., Walczak-Jedrzejowska R., et al. Physiological significance of estrogens in men--breakthrough in endocrinology. *Endokrynol Pol* 2005;56(3):314–21.
39. Pittas AG., Dawson-Hughes B. Vitamin D and Diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1–2):425–9. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.042.
40. Grygiel B., Puszczewicz M. Vitamin D - A new look in medicine and rheumatology. *Postępy Hig Med Dośw Online* 2014;68:359–68.

41. Ulph F., Betts P., Mulligan J., et al. Personality functioning: the influence of stature. *Arch Dis Child* 2004;89(1):17–21. Doi: 10.1136/adc.2002.010694.
42. Voss LD., Sandberg DE. The psychological burden of short stature: evidence against. *Eur J Endocrinol* 2004;151(1):29–33. Doi: 10.1530/eje.0.151s029.
43. Duguid MM., Goncalo JA. Living large: The powerful overestimate their own height. *Psychol Sci* 2012;23(1):36–40. Doi: 10.1177/0956797611422915.
44. Judge TA., Cable DM. The effect of physical height on workplace success and income: preliminary test of a theoretical model. *J Appl Psychol* 2004;89(3):428–41. Doi: 10.1037/0021-9010.89.3.428.
45. Kranzler JH., Rosenbloom AL., Proctor B., et al. Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and nonreferred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 2000;136(1):96–102. Doi: 10.1016/s0022-3476(00)90057-x.
46. Stabler B., Clopper RR., Siegel PT., et al. Links between growth hormone deficiency, adaptation and social phobia. *Horm Res* 1996;45(1–2):30–3.
47. Silva N., Bullinger M., Sommer R., et al. Children's psychosocial functioning and parents' quality of life in paediatric short stature: The mediating role of caregiving stress. *Clin Psychol Psychother* 2018;25(1):107–18. Doi: 10.1002/cpp.2146.
48. Wheeler PG., Bresnahan K., Shephard BA., et al. Short stature and functional impairment: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(3):236–43.
49. Stulp G., Buunk AP., Pollet TV. Women want taller men more than men want shorter women. *Personal Individ Differ* 2013;54(8):877–83.
50. Nettle D. Height and reproductive success in a cohort of british men. *Hum Nat Hawthorne N* 2002;13(4):473–91. Doi: 10.1007/s12110-002-1004-7.
51. Knapen JEP., Blaker NM., Van Vugt M. The Napoleon Complex: When Shorter Men Take More. *Psychol Sci* 2018;29(7):1134–44.
52. Baumann GP. Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies. *Endocr Rev* 2012;33(2):155–86. Doi: 10.1210/er.2011-1035.
53. Baumann GP. Growth hormone isoforms. *Growth Horm IGF Res* 2009;19(4):333–40. Doi: 10.1016/j.ghir.2009.04.011.
54. Ionescu M., Frohman LA. Pulsatile Secretion of Growth Hormone (GH) Persists during Continuous Stimulation by CJC-1295, a Long-Acting GH-Releasing Hormone Analog. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4792–7.
55. Surya S., Symons K., Rothman E., et al. Complex rhythmicity of growth hormone secretion in humans. *Pituitary* 2006;9(2):121–5. Doi: 10.1007/s11102-006-9079-5.

56. Ribeiro-Oliveira A., Abrantes MM., Barkan AL. Complex rhythmicity and age dependence of growth hormone secretion are preserved in patients with acromegaly: further evidence for a present hypothalamic control of pituitary somatotropinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(7):2959–66.
57. Ribeiro-Oliveira A., Barkan AL. Growth Hormone Pulsatility and its Impact on Growth and Metabolism in Humans. In: Ho K, editor. *Growth Hormone Related Diseases and Therapy: A Molecular and Physiological Perspective for the Clinician*. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. p. 33–56.
58. Józków P., Mędraś M. Hormon wzrostu i IGF-1 jako substancje dopingujące w sporcie wyczynowym. *Endokrynol Pol* 2009;60(5):389–394.
59. Ajdžanovic VZ., Trifunovic S., Miljic D. Somatopause, weaknesses of the therapeutic approaches and the cautious optimism based on experimental ageing studies with soy isoflavones. *Excli J* 2018;17:279–301.
60. Brinkman JE., Tariq MA., Leavitt L., et al. *Physiology, Growth Hormone*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
61. Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemonia H. The role of ghrelin in the organism. *Postepy Hig Med Dosw* 2011;65:1–7.
62. Maeda K., Kato Y., Chihara K., et al. Suppression by thyrotropin-releasing hormone (TRH) of human growth hormone release induced by L-dopa. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41(2):408–11. Doi: 10.1210/jcem-41-2-408.
63. Aron D.C., Findling J.W., Blake Tyrrell J. Podwzgórze i przysadka. In: Andrzej Lewiński, editor. *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2004. p. 109–76.
64. Riedel M., Hoeft B., Blum WF., et al. Pulsatile growth hormone secretion in normal-weight and obese men: Differential metabolic regulation during energy restriction. *Metab-Clin Exp* 1995;44(5):605–10.
65. Meinhardt UJ., Ho KKY. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(4):413–22. Doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02676.x.
66. Vanderschueren D., Vandenput L., Boonen S., et al. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004;25(3):389–425. Doi: 10.1210/er.2003-0003.
67. Murray PG., Clayton PE. Endocrine Control of Growth. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163(2):76–85. Doi: 10.1002/ajmg.c.31357.
68. Kędzia A. Hormon wzrostu oraz genetyczne podłoże niedoboru wzrostu. *Klin Perinat Ginek* 1997;20:90–103.

69. Walczak M., Petriczko E., Romer TE. Fizjologiczne mechanizmy regulujące procesy wzrastania. *Endokrynologia kliniczna*. T. 1., vol. 1. Wrocław: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne; 2012. p. 199–218.
70. Ranke MB. Growth Hormone Deficiency: Diagnostic Principles and Practice. In: Mullis P, editor. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4th ed. Basel: Karger; 2011. p. 102–37.
71. Kannian VG., Ryan FJ. Physiology of Growth Hormone in Fetus and Child. In: Huhtaniemi I, and Martini L, editors. *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2019. p. 10–8.
72. Falletti MG., Maruff P., Burman P., et al. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(6):681–91.
73. Dehkhoda F., Lee CMM., Medina J., et al. The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects. *Front Endocrinol* 2018;9:35. Doi: 10.3389/fendo.2018.00035.
74. Schilbach K., Bidlingmaier M. Growth hormone binding protein-physiological and analytical aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(5):671–83.
75. Baumann G. Growth Hormone Heterogeneity: Genes, Isohormones, Variants, and Binding Proteins. *Endocr Rev* 1991;12(4):424–49. Doi: 10.1210/edrv-12-4-424.
76. Baumann G. Growth hormone binding protein 2001. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 2001;14(4):355–75. Doi: 10.1515/jpem.2001.14.4.355.
77. Mullis PE., Eblé A., Wagner JK., et al. Effect of different serum concentrations of growth hormone-binding protein (GHBP) on the regulation of GH receptor/GHBP gene transcription in a human hepatoma cell line. *Horm Res* 1997;47(2):73–80.
78. Amit T., Youdim MB., Hochberg Z. Clinical review 112: Does serum growth hormone (GH) binding protein reflect human GH receptor function? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):927–32. Doi: 10.1210/jcem.85.3.6461.
79. Hanley MB., Napolitano LA., McCune JM. Growth hormone-induced stimulation of multilineage human hematopoiesis. *Stem Cells Dayt Ohio* 2005;23(8):1170–9.
80. Sjögren K., Liu JL., Blad K., et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(12):7088–92.
81. Bright GM., Fierro-Renoy JF. A rationale for the treatment of short stature in children with the combination of recombinant human growth hormone (rhGH) and

- recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I). *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc* 2020;52:101318.
82. Giustina A., Mazziotti G., Canalis E. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. *Endocr Rev* 2008;29(5):535–59.
 83. Baroncelli GI., Bertelloni S., Sodini F., et al. Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 2003;16(Suppl 2):327–35.
 84. Devesa J., Almengló C., Devesa P. Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2016;9:47–71. Doi: 10.4137/CMED.S38201.
 85. Duan C., Ren H., Gao S. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: roles in skeletal muscle growth and differentiation. *Gen Comp Endocrinol* 2010;167(3):344–51. Doi: 10.1016/j.ygcen.2010.04.009.
 86. Caicedo D., Díaz O., Devesa P., et al. Growth Hormone (GH) and Cardiovascular System. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):290. Doi: 10.3390/ijms19010290.
 87. Hjelholt A., Høgild M., Bak AM., et al. Growth Hormone and Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49(2):239–50. Doi: 10.1016/j.ecl.2020.02.009.
 88. Grzesiuk W., Szydlarska D., Jóźwik K. Insulinooporność w endokrynopatiach. *Endokrynol Otyłość Zaburzenia Przemiany Materii* 2008;4(1):38–44.
 89. Harvey S., Kakebeeke M., Murphy AE., et al. Growth hormone in the nervous system: autocrine or paracrine roles in retinal function? *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81(4):371–84. Doi: 10.1139/y03-034.
 90. Arce VM., Devesa P., Devesa J. Role of growth hormone (GH) in the treatment on neural diseases: from neuroprotection to neural repair. *Neurosci Res* 2013;76(4):179–86. Doi: 10.1016/j.neures.2013.03.014.
 91. Giampietro A., Milardi D., Bianchi A., et al. The effect of treatment with growth hormone on fertility outcome in eugonadal women with growth hormone deficiency: report of four cases and review of the literature. *Fertil Steril* 2009;91(3):930.e7-11. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.065.
 92. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol MP* 2001;54(5):311–6. Doi: 10.1136/mp.54.5.311.
 93. Takahashi S-I. IGF research 2016-2018. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc* 2019;48–49:65–9.
 94. Hawkes CP., Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatr Endocrinol Rev PER* 2015;13(2):499–511.

95. Kwan AYM., Hartman ML. IGF-I measurements in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007;10(2):151–7.
96. Rocca GL., Badin M., Shi B., et al. Mechanism of growth inhibition by MicroRNA 145: The role of the IGF-I receptor signaling pathway. *J Cell Physiol* 2009;220(2):485–91. Doi: 10.1002/jcp.21796.
97. Barazani C., Werner H., Laron Z. Changes in plasma amino acids metabolites, caused by long-term IGF-I deficiency, are reversed by IGF-I treatment - A pilot study. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc* 2020;52:101312. Doi: 10.1016/j.ghir.2020.02.001.
98. Küffer S., Gutting T., Belharazem D., et al. Insulin-like growth factor 2 expression in prostate cancer is regulated by promoter-specific methylation. *Mol Oncol* 2018;12(2):256–66. Doi: 10.1002/1878-0261.12164.
99. Kasprzak A., Adamek A. Insulin-Like Growth Factor 2 (IGF2) Signaling in Colorectal Cancer—From Basic Research to Potential Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4915. Doi: 10.3390/ijms20194915.
100. Pollak M. Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2000;36(10):1224–8. Doi: 10.1016/s0959-8049(00)00102-7.
101. Gupta MB. The role and regulation of IGFBP-1 phosphorylation in fetal growth restriction. *J Cell Commun Signal* 2015;9(2):111–23.
102. Baxter RC. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3): Novel ligands mediate unexpected functions. *J Cell Commun Signal* 2013;7(3):179–89.
103. Allard JB., Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Front Endocrinol* 2018;9:117. Doi: 10.3389/fendo.2018.00117.
104. Baxter RC. Nuclear actions of insulin-like growth factor binding protein-3. *Gene* 2015;569(1):7–13. Doi: 10.1016/j.gene.2015.06.028.
105. Bach LA. Insulin-like growth factor binding proteins 4-6. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(5):713–22. Doi: 10.1016/j.beem.2015.06.002.
106. Naspi A., Zingariello M., Sancillo L., et al. IGFBP-3 inhibits Wnt signaling in metastatic melanoma cells. *Mol Carcinog* 2017;56(2):681–93.
107. Russell MR., Graham C., D'Amato A., et al. A combined biomarker panel shows improved sensitivity for the early detection of ovarian cancer allowing the identification of the most aggressive type II tumours. *Br J Cancer* 2017;117(5):666–74. Doi: 10.1038/bjc.2017.199.
108. Armbrust M., Worthmann H., Dengler R., et al. Circulating Insulin-like Growth Factor-1 and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 predict Three-months

- Outcome after Ischemic Stroke. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 2017;125(7):485–91.
109. Kavran JM., McCabe JM., Byrne PO., et al. How IGF-1 activates its receptor. *ELife* 2014;3:e03772. Doi: 10.7554/eLife.03772.
 110. Valentinis B., Baserga R. IGF-I receptor signalling in transformation and differentiation. *Mol Pathol MP* 2001;54(3):133–7. Doi: 10.1136/mp.54.3.133.
 111. Polidori N., Castorani V., Mohn A., et al. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25(2):69–79.
 112. Rogol AD., Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr* 2014;164(5 Suppl):S1-14.e6.
 113. Oczkowska U. Definicja i przyczyny niskorosłości oraz kryteria diagnostyczne niedoboru hormonu wzrostu. *Endokrynol Ped* 2009;9:6–12.
 114. Rani D., Shrestha R., Kanchan T., et al. Short Stature. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 115. Banaszak-Ziemska M., Niedziela M. PAPP-A2 a new key regulator of growth. *Endokrynol Pol* 2017;68(6):682–91. Doi: 10.5603/EP.a2017.0060.
 116. Sultan M., Afzal M., Qureshi SM., et al. Etiology of short stature in children. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP* 2008;18(8):493–7.
 117. Hilczer M., Lewiński A. Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. *Przegląd Pediatryczny* 2004;34(3/4):170–4.
 118. Smyczyńska J., Lewiński A., Hilczer M., et al. Partial growth hormone deficiency (GHD) in children has more similarities to idiopathic short stature than to severe GHD. *Endokrynol Pol* 2007;58(3):182–7.
 119. Richmond E., Rogol A. Testing for growth hormone deficiency in children. *Growth Horm IGF Res* 2020;50:57–60.
 120. Kelestimur F., Tanriverdi F. Physiopathology, Diagnosis, and Treatment of GH Deficiency. *Hypothalamic-Pituitary Diseases. Endocrinology*. Springer, Cham.; 2018. p. 35–60.
 121. Tanriverdi F., Dokmetas HS., Kebapçı N., et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. *Endocrine* 2014;47(1):198–205.
 122. Brabant G., Poll EM., Jönsson P., et al. Etiology, baseline characteristics, and biochemical diagnosis of GH deficiency in the adult: are there regional variations? *Eur J Endocrinol* 2009;161(Suppl 1):S25-31. Doi: 10.1530/EJE-09-0273.

123. Stochholm K., Gravholt CH., Laursen T., et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2006;155(1):61–71.
124. Sassolas G., Chazot FB., Jaquet P., et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. *Eur J Endocrinol* 1999;141(6):595–600.
125. Webb SM., Strasburger CJ., Mo D., et al. Changing patterns of the adult growth hormone deficiency diagnosis documented in a decade-long global surveillance database. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):392–9. Doi: 10.1210/jc.2008-0713.
126. Sizonenko PC., Clayton PE., Cohen P., et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001;11(3):137–65.
127. Walczak M., Romer TE., Wiśniewski E. Zasady postępowania w przypadku niskorosłości uwarunkowanej somatotropinową niedoczynnością przysadki. *Klin Pediatr* 2005;13:212–21.
128. Suwała A., Ziora K., Landowska D. Budowa i funkcja insulinopodobnych czynników wzrostowych oraz objawy kliniczne niedoboru IGF-1. *Endokrynol Pediatryczna Pediatr Endocrinol* 2010;9(3/32):47–62.
129. Program lekowy Ministerstwa Zdrowia. Choroby nieonkologiczne. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki. 2014.
130. Webb EA., O'Reilly MA., Clayden JD., et al. Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition. *Brain J Neurol* 2012;135(1):216–27. Doi: 10.1093/brain/awr305.
131. Siemensma EPC., Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA., Festen DAM., et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2307–14. Doi: 10.1210/jc.2012-1182.
132. van Pareren YK., Duivenvoorden HJ., Slijper FSM., et al. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5295–302.
133. Alatzoglou KS., Webb EA., Le Tissier P., Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev* 2014;35(3):376–432. Doi: 10.1210/er.2013-1067.
134. Chaplin JE., Krüström B., Jonsson B., et al. Growth Hormone Treatment Improves Cognitive Function in Short Children with Growth Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2015;83:390–9. Doi: 10.1159/000375529.

135. Tritos NA., Biller BMK. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;Epub ahead of print.
136. Romer TE., Korman E. Niedobór wzrostu. *Podstawy endokrynologii wieku rozwojowego*. Warszawa: PZWL; 1999. p. 85–113.
137. Romer TE., Walczak M., Wiśniewski A., pozostali członkowie Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu. Dziecko wolnorosnące i niskie. *Standardy Medyczne* 2001 2001;3:18–30.
138. Growth Hormone Research Society Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3990–3. Doi: 10.1210/jcem.85.11.6984.
139. Collett-Solberg PF., Ambler G., Backeljauw PF., et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019;92(1):1–14.
140. Ibba A., Corrias F., Guzzetti C., et al. IGF1 for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents: a reappraisal. *Endocr Connect* 2020;9(11):1095–102. Doi: 10.1530/EC-20-0347.
141. Stanley TL., Feldpausch MN., Murphy CA., et al. Discordance of IGF-1 and GH Stimulation Testing for Altered GH Secretion in Obesity. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc* 2014;24(1):10–5.
142. Culbertson JW. Clinical Aspects of Glucose Metabolism and Chronic Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017;146:1–11. Doi: 10.1016/bs.pmbts.2016.12.011.
143. Schilbach K., Bidlingmaier M. Laboratory investigations in the diagnosis and follow-up of GH-related disorders. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63(6):618–29.
144. Blum WF., Alherbish A., Alsagheir A., et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect* 2018;7(6):R212–22. Doi: 10.1530/EC-18-0099.
145. Shen Y., Zhang J., Zhao Y., et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2015;174(4):419–27. Doi: 10.1007/s00431-014-2406-3.
146. Binder G., Reinehr T., Ibáñez L., et al. GHD Diagnostics in Europe and the US: An Audit of National Guidelines and Practice. *Horm Res Paediatr* 2019;92(3):150–6. Doi: 10.1159/000503783.

147. Yang A., Cho SY., Kwak MJ., et al. Impact of BMI on peak growth hormone responses to provocative tests and therapeutic outcome in children with growth hormone deficiency. *Sci Rep* 2019;9(1):16181. Doi: 10.1038/s41598-019-52644-1.
148. Niedziela M., Obara-Moszyńska M. Przydatność testów stymulacyjnych z GHRH oraz z GHRH i arginina w diagnostyce somatotropinowej niedoczynności przysadki. *Endokrynol Ped* 2009;9:29–34.
149. Niedziela M., Obara-Moszyńska M., Hilczer M., et al. Praktyczne aspekty dotyczące diagnostyki niedoboru hormonu wzrostu i somatomedyn. *Endokrynol Pediatryczna* 2010;9(1/30):93–6.
150. Romer TE., Walczak M., Lewiński A., et al. Ogólnopolski program leczenia niedoboru wzrostu u dzieci i młodzieży w następstwie somatotropinowej niedoczynności przysadki, zespołu Turnera i przewlekłej niewydolności nerek, przez zastosowanie hormonu wzrostu. 2002.
151. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(1):47–52.
152. Cianfarani S., Tondinelli T., Spadoni GL., Scirè G., Boemi S., Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2):161–7. Doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01591.x.
153. Blizzard RM. History of growth hormone therapy. *Indian J Pediatr* 2012;79(1):87–91. Doi: 10.1007/s12098-011-0609-4.
154. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18(8):901–3. Doi: 10.1210/jcem-18-8-901.
155. Romer TE., Walczak M., Wiśniewski A., et al. Dzieci z zaburzonym procesem wzrastania, kwalifikowane w Polsce do leczenia hormonem wzrostu. *Pediatr Prakt* 2001;9:41–54.
156. Franklin SL., Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38(3):587–611.
157. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(Suppl3):S162–5. Doi: 10.4103/2230-8210.84852.
158. Wit JM., Deeb A., Bin-Abbas B., et al. Achieving Optimal Short- and Long-term Responses to Paediatric Growth Hormone Therapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11(4):329–40. Doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0088.

159. Brightman DS., Lokulo-Sodipe O., Searle BA., et al. Growth Hormone Improves Short-Term Growth in Patients with Temple Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2018;90(6):407–13. Doi: 10.1159/000496700.
160. Son HW., Lee JE., Oh SH., et al. Effects of long-term growth hormone therapy in a girl with Floating-Harbor syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25(2):126–31. Doi: 10.6065/apem.1938144.072.
161. Korcz-Iżykowska M., Majewska K., Kędzia A. Effect of growth hormone and recombinant human growth hormone on skin homeostasis. *Endokrynol Ped* 2018;17(65):245–50. Doi: DOI: 10.18544/EP-01.17.04.1708.
162. Murray PG., Dattani MT., Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016;101(1):96–100. Doi: 10.1136/archdischild-2014-307228.
163. Høybye C., Cohen P., Hoffman AR., et al. Status of long-acting-growth hormone preparations--2015. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc* 2015;25(5):201–6. Doi: 10.1016/j.ghir.2015.07.004.
164. Pozzobon G., Partenope C., Mora S., et al. Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. *Endocrine* 2019;66(3):614–21. Doi: 10.1007/s12020-019-02057-x.
165. de Ridder MAJ., Stijnen T., Hokken-Koelega ACS. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):925–31. Doi: 10.1210/jc.2006-1259.
166. Kędzia A., Korman E., Obara-Moszyńska M., et al. Efekt leczenia hormonem wzrostu pacjentów z niedoczynnością somatotropową w wieku dojrzewania. *Endokrynol Pol* 2005;56(3):246–51.
167. Rymkiewicz-Kluczyńska B., Zarzycki B. Ocena wyników leczenia hormonem wzrostu polskich pacjentów z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu (IGHD) i niedoborem hormonu wzrostu z współistniejącymi zmianami organicznymi (OG HD) w wieku przedpokwitaniowym – na podstawie bazy danych KIGS. *Endokrynol Pediatryczna* 2013;12(1/42):17–28.
168. Wang S-Y., Tung Y-C., Tsai W-Y., et al. Slipped capital femoral epiphysis as a complication of growth hormone therapy. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 2007;106(2 Suppl):S46-50. Doi: 10.1016/s0929-6646(09)60352-1.
169. Darendeliler F., Karagiannis G., Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone

- treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res* 2007;68(Suppl 5):41–7. Doi: 10.1159/000110474.
170. Palczewska I., Niedźwiecka Z. Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Med Wieku Rozwoj* 2001;5:17–118.
 171. Krukowska-Andrzejczyk B., Kalina M., Kalina-Faska B., et al. Growth hormone therapy in children with partial growth hormone deficiency. Are we treating the right patients? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2020;26(2):65–72.
 172. Greulich WW., Pyle SI. Atlas radiograficzny szkieletowego rozwoju ręki i nadgarstka. 1959.
 173. Marshall WA., Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291–303.
 174. Marshall WA., Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13–23.
 175. Bidlingmaier M., Friedrich N., Emeny RT., et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):1712–21. Doi: 10.1210/jc.2013-3059.
 176. Romer TE. Fizjologia dojrzewania płciowego. Zaburzenia wzrastania i dojrzewania płciowego. 1st ed. Medical Tribune Polska; 2011.
 177. Sommers PM. Is Presidential Greatness Related to Height? *Coll Math J* 2002;33(1):14–6. Doi: 10.1080/07468342.2002.11921912.
 178. Espert L., Dusanter-Fourt I., Chelbi-Alix MK. Negative regulation of the JAK/STAT: pathway implication in tumorigenesis. *Bull Cancer (Paris)* 2005;92(10):845–57.
 179. Rucka E., Wędrychowicz A., Zygmunt-Górska A., et al. Clinical symptoms at the diagnosis of the craniopharyngioma. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2012;18(2):58–62.
 180. Buczyńska-Górna M., Kędzia A. Zastosowanie Kwestionariusza Samopoczucia Dziecka Leczonego Hormonem Wzrostu do badania dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki podczas terapii rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. *Endokrynol Pediatryczna* 2012;11(4/41):57–64.
 181. Smyczyńska U. Praca doktorska.:Ocena przydatności sieci neuronowych jako narzędzi wspomagających diagnostykę i terapię hormonem wzrostu dzieci niskorosłych. Praca Doktorska na Wydziale Elektrotechniki, Automatyki,

- Informatyki i Inżynierii Biomedycznej Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie, 2018.
182. Huang Y-H., Wai Y-Y., Van Y-H., et al. Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 2012;111(7):355–63. Doi: 10.1016/j.jfma.2011.06.011.
 183. Savage MO., Bang P. The variability of responses to growth hormone therapy in children with short stature. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl2):S178–84.
 184. Blum WF., Klammt J., Amselem S., et al. Screening a large pediatric cohort with GH deficiency for mutations in genes regulating pituitary development and GH secretion: Frequencies, phenotypes and growth outcomes. *EBioMedicine* 2018;36:390–400. Doi: 10.1016/j.ebiom.2018.09.026.
 185. Majcher A., Czerwonogrodzka-Senczyna A., Woźniak E., et al. Effect of nutritional status on growth velocity in the first year of growth hormone treatment of children with Growth Hormone Deficiency. *Postępy Nauk Med* 2014;10:688–92.
 186. Straetemans S., De Schepper J., Thomas M., et al. Criteria for First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency: Do They Predict Poor Adult Height Outcome? *Front Endocrinol* 2019;10:792. Doi: 10.3389/fendo.2019.00792.
 187. Grimberg A., Stewart E., Wajnrajch MP. Gender of Pediatric Recombinant Human Growth Hormone Recipients in the United States and Globally. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2050–6. Doi: 10.1210/jc.2007-2617.
 188. Grimberg A., Kutikov JK., Cucchiara AJ. Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth. *J Pediatr* 2005;146(2):212–6.
 189. Grimberg A., Ramos M., Grundmeier R., et al. Sex-based prevalence of growth faltering in an urban pediatric population. *J Pediatr* 2009;154(4):567-572.e2.
 190. Grimberg A., Lindberg A., Wajnrajch M., et al. Racial/Ethnic Disparities in U.S. Pediatric GH Treatment. *Horm Res Paediatr* 2018;90(2):102–8.
 191. Essa KR., Al-Jumaili AH., Hasan WA. The Efficacy of Growth Hormone Therapy on Children with Growth Hormone Deficiency Treated with Recombinant Human Growth Hormone. *Med J Tikrit Univ* 2010;1(161):184–91.
 192. Zubkiewicz-Kucharska A., Lasota W., Tumilewicz U., et al. The influence of selected factors on the effectiveness of rhGH replacement therapy in children with growth hormone deficiency. *Pediatr Endocrinol* 2014;13(4):19–26.

193. Smyczynska J., Stawerska R., Lewiński A., et al. Auxological and hormonal prognostic factors of growth hormone (GH) therapy effectiveness in children with GH deficiency, available before treatment. *Pediatr Endocrinol* 2013;12:9–20.
194. Westphal O., Lindberg A., Swedish KIGS National Board Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatr* 2008;97(12):1698–706.
195. Demiral M., Unal E., Baysal B., et al. Evaluation of the Final Adult Height and Its Determinants in Patients with Growth Hormone Deficiency: A Single-centre Experience from the South-Eastern Region of Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12(3):295–302. Doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2019.0218.
196. Carel J-C., Ecosse E., Nicolino M., et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ* 2002;325(7355):70.
197. Polak M., Blair J., Kotnik P., et al. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol* 2017;177(5):421–9.
198. Reschke F., Jahn A., Tzschach A., et al. Growth Hormone Deficiency and Cryptorchidism in a Family with Xq26.3 Duplication and Position Effect on SOX3. *Horm Res Paediatr* 2018;82(Suppl 1):P-P1-199.
199. Szymlak A., Wszolek M., Ziora K. Rodzinna postać niedoboru hormonu wzrostu. *Pediatr Endocrinol* 2015;14(2/51). Doi: DOI: 10.18544/EP-01.14.02.1579.
200. Majewska KA., Kedzia A., Kontowicz P., et al. Polymorphism of the growth hormone gene GH1 in Polish children and adolescents with short stature. *Endocrine* 2020;69(1):157–64. Doi: 10.1007/s12020-020-02305-5.
201. Ranke MB., Lindberg A., Albertsson-Wikland K., et al. Increased Response, But Lower Responsiveness, to Growth Hormone (GH) in Very Young Children (Aged 0–3 Years) with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of Data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1966–71. Doi: 10.1210/jc.2004-1051.
202. Reiter EO., Price DA., Wilton P., et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2047–54.
203. Wit JM., Ranke MB., Albertsson-Wikland K., et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79(5):257–70. Doi: 10.1159/000351025.

204. Ranke MB., Lindberg A., KIGS International Board Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1229–37. Doi: 10.1210/jc.2009-1471.
205. Sandberg DE., MacGillivray MH. Growth hormone therapy in childhood-onset growth hormone deficiency: adult anthropometric and psychological outcomes. *Endocrine* 2000;12(2):173–82. Doi: 10.1385/endo:12:2:173.
206. MacGillivray MH., Blethen SL., Buchlis JG., et al. Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: how physiologic? *Pediatrics* 1998;102(2 Pt 3):527–30.
207. Ross JL., Lee PA., Gut R., et al. Increased height standard deviation scores in response to growth hormone therapy to near-adult height in older children with delayed skeletal maturation: results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015;2015(1). Doi: 10.1186/1687-9856-2015-1.
208. Ross J., Lee PA., Gut R., et al. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:494656. Doi: 10.1155/2010/494656.
209. Boersma B., Rikken B., Wit JM. Catch-up growth in early treated patients with growth hormone deficiency. Dutch Growth Hormone Working Group. *Arch Dis Child* 1995;72(5):427–31. Doi: 10.1136/ad.72.5.427.
210. Kostecka L., Wąsikowa R. Retrospective comprehensive assessment of the treatment effect of children with growth hormone deficiency. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw Organ Pol Tow Endokrynol Dziecięcych* 2005;11:161–9.
211. Ooi HL., Wu LL. Final height in growth-hormone-treated children with idiopathic growth hormone deficiency: the Malaysian experience. *Med J Malaysia* 2011;66(5):479–83.
212. Gjokopulli A., Grimci L., Kollcaku L., et al. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency treated with Growth Hormone: Albanian experience. *Curr Health Sci J* 2015;41(1):22–8. Doi: 10.12865/CHSJ.41.01.03.
213. Ranke MB., Guilbaud O., Lindberg A., et al. Prediction of the growth response in children with various growth disorders treated with growth hormone: analyses of data from the Kabi Pharmacia International Growth Study. International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl 1993;82(Suppl 391):82–8. Doi: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb12936.x.

214. Ranke MB., Lindberg A., Chatelain P., et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1174–83.
215. Darendeliler F., Lindberg A., Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011;76(Suppl 1):42–6. Doi: 10.1159/000329161.
216. Stagi S., Scalini P., Farello G., et al. Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: the state of art. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):81. Doi: 10.1186/s13052-017-0402-8.
217. Bakker B., Frane J., Anhalt H., et al. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):352–7. Doi: 10.1210/jc.2007-1581.
218. Marchisotti FG., Jorge AAL., Montenegro LR., et al. Comparison between weight-based and IGF-I-based growth hormone (GH) dosing in the treatment of children with GH deficiency and influence of exon 3 deleted GH receptor variant. *Growth Horm IGF Res* 2009;19(2):179–86. Doi: 10.1016/j.ghir.2008.10.001.
219. Saenger P. Dose effects of growth hormone during puberty. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):52–7. Doi: 10.1159/000071226.
220. Jaklińska T., Kozłowska M., Piekarski R., et al. Uwarunkowania tempa wzrastania chłopców z somatotropinową niedoczynnością przysadki leczonych hormonem wzrostu. *Pediatr Endocrinol* 2010;9:65–70.
221. Mericq MV., Eggers M., Avila A., et al. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):569–73.
222. Albertsson-Wikland K., Kröström B., Lundberg E., et al. Growth hormone dose-dependent pubertal growth: a randomized trial in short children with low growth hormone secretion. *Horm Res Paediatr* 2014;82(3):158–70.
223. Ranke MB., Lindberg A., Martin DD., et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4748–53.

224. Coelho R., Brook CGD., Preece MA., et al. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2008;70(2):85–8.
225. Colmenares A., González L., Gunczler P., et al. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone? *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 2012;25(7–8):651–7. Doi: 10.1515/jpem-2012-0182.
226. Stanhope R., Uruena M., Hindmarsh P., et al. Management of growth hormone deficiency through puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991;372:47–52.
227. Kurnaz E., Çetinkaya S., Ayçan Z. Near final height in patients with idiopathic growth hormone deficiency: A single-centre experience. *J Paediatr Child Health* 2018;54(11):1221–6. Doi: 10.1111/jpc.14061.
228. Cacciari E., Cicognani A., Pirazzoli P., et al. Final height of patients treated for isolated GH deficiency: examination of 83 patients. *Eur J Endocrinol* 1997;137(1):53–60. Doi: 10.1530/eje.0.1370053.
229. Darendeliler F., Hindmarsh PC., Preece MA., et al. Growth hormone increases rate of pubertal maturation. *Eur J Endocrinol* 1990;122(3):414–6.
230. Price DA., Shalet SM., Clayton PE. Management of idiopathic growth hormone deficient patients during puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1988;347:44–51.
231. Tamburrino F., Gibertoni D., Rossi C., et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A* 2015;167(11):2786–94. Doi: 10.1002/ajmg.a.37260.
232. Albin A-K., Ankarberg-Lindgren C., Tuvemo T., et al. Does growth hormone treatment influence pubertal development in short children? *Horm Res Paediatr* 2011;76(4):262–72. Doi: 10.1159/000329743.
233. Zygmunt-Górska A., Starzyk J., Doleżał-Ołtarzewska K., et al. Wzrost końcowy i proporcje ciała u chorych z niedoczynnością podwzgórzowo-przysadkową leczonych ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu. *Endokrynol Ped* 2004;3(4):19–22.