Endokrynologia Pediatryczna Pediatric Endocrinology

Wskaźniki auksologiczne przydatne w diagnostyce dzieci z niedoborem wzrostu i w monitorowaniu skuteczności ich leczenia

Indices of auxological development in diagnosing children with short stature and monitoring the therapy effectiveness

^{1,2}Joanna Smyczyńska, ^{2,3}Andrzej Lewiński, ^{1,2}Maciej Hilczer

¹Klinika Endokrynologii Wzrostu i Rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji:

Joanna Smyczyńska, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi,
 93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289, tel.: +48 42 271 17 15; fax: +48 42 271 13 43;
 e-mail: joanna.smyczynska@neostrada.pl

Słowa kluczowe: niedobór wzrostu, średnia, odchylenie standardowe (SD), wskaźnik odchylenia standardowego (SDS), wzrost docelowy, wzrost przewidywany, modele predykcji

Key words: short stature, the mean value, standard deviation (SD), standard deviation score (SDS), target height, predicted adult height, prediction models

STRESZCZENIE/ABSTRACT

W pracy omówiono podstawowe wskaźniki auksologiczne przydatne w diagnostyce dzieci z niedoborem wzrostu oraz w monitorowaniu skuteczności ich leczenia, a także najważniejsze miary zmienności wybranych cech auksologicznych w populacji oraz zasady ich stosowania i prawidłowej interpretacji. Szczególną uwagę zwrócono na różnice pomiędzy podstawowymi miarami zmienności analizowanej cechy w populacji (np. wartość średnia i odchylenie standardowe – SD) a wskaźnikami opisującymi daną cechę u poszczególnych pacjentów (wskaźnik odchylenia standardowego – SDS), jak również możliwość opisanego rozkładu cechy w populacji wartością średnią i odchyleniem standardowym, wyliczonymi dla poszczególnych pacjentów w analizowanej grupie wartości SDS (co ma szczególnie istotne znaczenie w przypadku zmieniających się z wiekiem parametrów auksologicznych u dzieci). Przypomniano również definicje wzrostu docelowego (wyliczanego na podstawie wysokości ciała rodziców pacjenta) i wzrostu przewidywanego (szacowanego na podstawie wysokości ciała pacjenta i jego wieku kostnego) oraz przedstawiono podstawowe zasady tworzenia modeli predykcji skuteczności terapii promującej wzrastanie. Endokrynol. Ped. 12/2013;2(43):51-56.

Current paper presents the basic auxological parameters, used in diagnosing children with short stature and in monitoring the effectiveness of growth-promoting therapy, as well as the main measures of variability of auxological indices in population and the rules of their interpretation. Special attention is paid to the difference between the measures of variability of the analysed parameter in population (e.g. the mean value, standard deviation - SD) and the

indices calculated for individual patients (e.g. standard deviation score – SDS). The values of SDS may also be useful in describing the distribution of the analysed variable in population by the mean value and standard deviation of SDS (thus making possible the comparisons between age-related auxological parameters in children). Next, the definitions of target height (calculated on the basis of parental height) and predicted adult height (calculated according to current patient's height and bone age) are recalled. Finally, the basic principles of models of prediction the growth-promoting therapy effectiveness are mentioned. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;2(43):51-56.

Wstęp

Prawidłowy przebieg procesów wzrastania i rozwoju dziecka zależy od wzajemnych interakcji szeregu czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych. W warunkach prawidłowych tor wzrastania i ostateczny wzrost osobniczy są determinowane głównie przez czynniki genetyczne. Oceniając jakiegokolwiek parametry auksologiczne i biochemiczne u pacjenta w wieku rozwojowym należy każdorazowo odnosić się do aktualnych wartości referencyjnych dla wieku i płci dziecka, z uwzględnieniem możliwego wpływu czynników genetycznych (determinujących m.in. konstytucjonalnie uwarunkowany tor wzrastania).

W patogenezie zaburzeń wzrastania istotną rolę odgrywa wpływ niekorzystnych czynników środowiskowych jak również przewlekłych chorób ogólnoustrojowych. Spośród czynników hormonalnych największe znaczenie mają zaburzenia wydzielania hormonu wzrostu (GH) o różnej etiologii. Ważną rolę odgrywają insulinopodobne czynniki wzrostowe (IGFs) i ich białka wiążące, a także wrażliwość tkanek docelowych zarówno na GH, jak i na IGFs. Sekrecja GH i jego działanie na procesy wzrastania podlegają wpływowi innych czynników hormonalnych, wśród których najważniejszą rolę odgrywają hormony tarczycy. W diagnostyce różnicowej uwzględnić należy także inne przyczyny upośledzenia wzrastania, niemające związku z zaburzeniami hormonalnymi, takie jak np. defekty genetyczne, wrodzone wady rozwojowe, zaburzenia metaboliczne, nieprawidłowości przebiegu ciąży i porodu, choroby przewlekłe dziecka, złe warunki socjoekonomiczne oraz niedobory żywieniowe.

Interpretacja wyników pomiarów auksologicznych dziecka wymaga odniesienia się zarówno do odpowiednich norm populacyjnych (danych referencyjnych), jak również uwzględnienia jego indywidualnego potencjału genetycznego. W opracowaniu omówiono najważniejsze miary i wskaźniki wykorzystywane w ocenie auksologicznej pacjentów z niedoborem wzrostu, a także w monitorowaniu skuteczności ich leczenia, ze szczególnym

uwzględnieniem somatotropinowej niedoczynności przysadki (SNP).

Podstawowe pojęcia

W analizie statystycznej badanych cech podstawowe znaczenie ma określenie wartości średnich i zakresu zmienności cechy oraz jej rozkładu w danej populacji. Do określenia przeciętnego rozmiaru i „rozmieszczenia” wartości zmiennej w populacji wykorzystuje się tzw. miary położenia i miary zmienności. Najważniejsze **miary położenia** to: średnia arytmetyczna, modalna (wartość najczęstsza) oraz mediana (wartość, która dzieli daną zbiorowość na dwie równe części). Najczęściej stosowane **miary zmienności** to wariancja i odchylenie standardowe. **Wariancja** definiowana jest jako średnia arytmetyczna kwadratów odchyłeń poszczególnych wartości zmiennej od średniej arytmetycznej całej zbiorowości. **Odchylenie standardowe** (*standard deviation* – **SD**) jest pierwiastkiem kwadratowym z wariancji. Jest ono miarą różnicowania o mianie zgodnym z mianem zmiennej [1]. Odchylenie standardowe jest zatem jedną z wielkości opisujących zmienność (rozkład) cechy w populacji. W praktyce do oceny stopnia odchylenia wartości danej cechy od średniej wykorzystywane są także siatki centylowe, w których na osi poziomej podane są klasy wieku, a na osi pionowej wartości badanej cechy [2,3].

W celu porównania wyniku pojedynczej obserwacji z danymi populacyjnymi oblicza się **wskaźnik odchylenia standardowego** (*standard deviation score* – **SDS**), według następującego wzoru:

wartość SDS

$$= \frac{\text{wartość obserwowana} - \text{wartość średnia w populacji referencyjnej}}{\text{wartość SD w populacji referencyjnej}}$$

Wyrażanie wartości badanych cech w postaci SDS umożliwia dokonywanie porównań pomiędzy pacjentami lub grupami pacjentów różnej płci i w różnym wieku, a także ułatwia analizę zmienności obserwowanego parametru w czasie u danego pacjenta lub grupy pacjentów w wieku rozwojowym.

Szczególne znaczenie w opracowaniach statystycznych zjawisk medycznych ma **rozkład normalny zmiennej losowej**, określany także jako rozkład Gaussa. Wiadomo bowiem, że wiele zjawisk przyrodniczych podlega prawu rozkładu normalnego, tzn., że wiele cech ma w populacji rozkład normalny lub bardzo zbliżony do normalnego [4, 5]. Zastosowanie odpowiednich testów statystycznych (np. test Kołmogorowa-Smirnowa, test Shapiro-Wilka) pozwala na dokonanie oceny, czy badaną próbę można uznać za pochodzącą z populacji, w której analizowana cecha (zmienna) ma rozkład normalny [1].

Drugim, często spotykanym w odniesieniu do zjawisk przyrodniczych, rozkładem jest rozkład logarytmiczno-normalny, czyli taki, w którym rozkład normalny posiadają nie same wartości zmiennej, ale ich logarytmy [5]. W przypadku tego typu rozkładów, po zastąpieniu wartości przyjmowanych przez poszczególne elementy próby ich logarytmami, można prowadzić dalszą analizę jak dla rozkładu normalnego.

Kształt krzywej normalnej zależy od dwóch parametrów: średniej oraz SD, które jest miarą rozrzutu wokół średniej [5]. Im większy rozrzut badanej cechy, tym większa wartość SD. Zawsze jednak przy rozkładzie normalnym w przedziale: średnia $\pm 1,0$ SD mieści się 68,26% zbiorowości, w przedziale: średnia $\pm 2,0$ SD mieści się 95,44% zbiorowości, a w przedziale: średnia $\pm 3,0$ SD mieści się 99,73% zbiorowości, a ponadto średnia arytmetyczna, modalna oraz mediana przypadają w tym samym punkcie [6]. Z omawianymi zagadnieniami wiąże się ściśle pojęcie **normy statystycznej**, określanej jako przedział, do którego należy większość obserwacji. W przypadku cech o rozkładzie normalnym (lub dającym się przekształcić do rozkładu normalnego) granicę normy statystycznej określa się najczęściej wartościami $\pm 2,0$ SD od średniej arytmetycznej. Korzystając z siatek centylowych, przyjmuje się jako granice normy 3 i 97 centyl jako zbliżone do wartości $\pm 2,0$ SD przy rozkładzie normalnym cechy (dokładnie: 3 centyl odpowiada $-1,88$ SD, a 97 centyl odpowiada $+1,88$ SD); wartości mieszczące się pomiędzy 3 centylem a 10 centylem ($-1,28$ SD) i pomiędzy 90 centylem ($+1,28$ SD) a 97 centylem traktowane są jako pogranicze normy, czyli wymagające dalszej obserwacji [2,7].

Parametry auksologiczne przydatne w ocenie dziecka z niedoborem wzrostu

W codziennej praktyce najłatwiej jest określić pozycję centylową wzrostu dziecka na siatce centylowej, co pozwala na ocenę zarówno stopnia niedoboru wzrostu w danym momencie, jak i wykreślenie krzywej wzrostowej (toru wzrastania) na podstawie wcześniejszych pomiarów wysokości ciała.

Wysokość ciała dziecka w odniesieniu do zakresu wartości referencyjnych dla wieku i płci można wyrazić również wartością **wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu** (*height SDS* – **HSDS**). Wskaźnik ten oblicza się według następującego wzoru:

$$HSDS = \frac{\text{wzrost dziecka} - \text{wzrost } 50c}{\frac{1}{2} \times (\text{wzrost } 50c - \text{wzrost } 3c)}$$

gdzie: wzrost 50c oznacza wzrost odpowiadający pozycji 50 centyla dla danego wieku i płci, a wzrost 3c – wzrost odpowiadający pozycji 3 centyla dla danego wieku i płci [3].

Ponieważ rozkład wysokości ciała w populacji jest (w przybliżeniu) rozkładem normalnym, wzrost 50c odpowiada wzrostowi średniemu, a wzrost 3c odpowiada w przybliżeniu 2,0 SD poniżej średniej (dokładnie: $-1,88$ SD) [7]. Niedobór wzrostu rozpoznaje się zatem u dzieci z $HSDS < -2,0$ [2]. Dla porównania danych dotyczących dzieci pochodzących z różnych populacji oblicza się niekiedy HSDS w odniesieniu do wybranych, tych samych dla wszystkich dzieci, wartości referencyjnych, np. według Tannera i Whitehouse'a [8].

W badaniach porównujących różne grupy pacjentów dla każdej z grup oblicza się **wartość średnią wskaźnika odchylenia standardowego** oraz **odchylenie standardowe wskaźnika odchylenia standardowego** jako miary położenia i zmienności wartości SDS analizowanego parametru w danej grupie. Zatem zapis: „ $HSDS$ w grupie A wynosił $X \pm Y$ (średnia $\pm$ SD)” oznacza, że średnia wartość HSDS w grupie A wynosiła X, natomiast odchylenie standardowe (miara rozrzutu wartości HSDS w tej grupie wokół średniej) wynosiło Y.

W celu bardziej dokładnej oceny wzrastania należy poza pomiarem wysokości ciała dokonać analizy szeregu innych wskaźników rozwoju fizycznego dziecka.

Podstawowe znaczenie ma tempo **wzrastania** (*height velocity* – **HV**), które oblicza się na podstawie przyrostu wysokości ciała w okresie przynajm-

niej 6-miesięcznej obserwacji w przeliczeniu na rok (w cm/rok). Dla poszczególnych przedziałów wiekowych można obliczyć wartość średnią i SD tempa wzrastania (w cm/rok). Dysponując danymi odnośnie do wartości średniej i SD tempa wzrastania w populacji, można obliczyć wartość **SDS tempa wzrastania (HV SDS)** dla poszczególnych obserwacji (pacjentów). Jako minimalną należną szybkość wzrastania przyjmuje się zazwyczaj wartość $-1,0$ SD (odpowiadającą jednemu SD poniżej średniej) a nie (jak to ma miejsce w przypadku większości parametrów auksologicznych) $-2,0$ SD. Oznacza to, że w ocenie poszczególnego pacjenta za nieprawidłową uważa się wartość HV SDS $<-1,0$. W praktyce do oceny tempa wzrastania służą tabele, w których przedstawiono wartości średnie HV i minimalne należne HV w poszczególnych przedziałach wieku, oddzielnie dla dziewcząt i chłopców [9].

Istotne znaczenie ma również określenie dojrzałości szkieletu, czyli ocena **wieku kostnego (bone age – BA)**. Dokonuje się jej rutynowo na podstawie badania radiologicznego nadgarstka i ręki niedominującej. Ocenę BA należy przeprowadzić w odniesieniu do standardów Greulich-Pyle'a [9,10]. Znajomość wzrostu dziecka i jego wieku kostnego pozwala na obliczenie **przewidywanego wzrostu końcowego** (ostatecznego) osiągniętego w wieku dorosłym (*predicted adult height – PAH*). Do określenia PAH służy – między innymi – metoda Bayleya-Pinneau [9,11]. W metodzie tej ocenia się wiek kostny dziecka jako zgodny z wiekiem metrykalnym (CA), opóźniony lub przyspieszony, a następnie odczytuje PAH z odpowiednich tabel. Inną dostępną metodą predykcji wzrostu ostatecznego jest metoda Tanner-Whitehouse'a II, według której oblicza się PAH na podstawie wzrostu dziecka, jego CA i BA, a także przyrostu wysokości i przyrostu BA w ciągu ostatniego roku. W zależności od wieku dziecka i stadium dojrzewania wykorzystuje się różne wzory na obliczenie PAH, do których podstawia się współczynniki z odpowiednich tabel [8]. Z kolei, w metodzie Roche, Wainera i Thyssena (RWT) [12] obok wzrostu i BA dziecka uwzględnia się dodatkowo jego masę ciała i średni wzrost rodziców. Wyliczony na podstawie każdej z tych metod PAH (w centymetrach) można wyrazić wartością **wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu przewidywanego (PAH SDS)**.

Należy podkreślić, że wszystkie te metody opracowane zostały w odniesieniu do populacji dzieci zdrowych, a zatem raczej dość często nie nadają się do prognozowania wysokości ciała dzieci chorych. Wynika to chociażby z faktu, że

dla dziecka z SNP wartość PAH SDS, obliczona w momencie rozpoznania, będzie taka sama, niezależnie od tego, czy zostanie włączone leczenie preparatem GH, czy też nie.

Zarówno wzrost pacjenta, jak i PAH należy każdorazowo porównać ze **wzrostem docelowym** (*target height – TH*), czyli wysokością ciała „wynikającą” ze wzrostu rodziców, jaką badany pacjent powinien osiągnąć. Wzrost docelowy oblicza się w następujący sposób [13]:

– dla chłopców:

$$TH = \frac{1}{2} (\text{wzrost matki} + \text{wzrost ojca}) + 6,5 \text{ [cm]}$$

– dla dziewcząt:

$$TH = \frac{1}{2} (\text{wzrost matki} + \text{wzrost ojca}) - 6,5 \text{ [cm]}.$$

W 1994 r. przedstawiono metodę opartą na porównaniu wartości hSDS dziecka z wartością SDS wzrostu docelowego (TH SDS) [15]. Wartość TH SDS oblicza się podobnie jak hSDS, przyjmując jako odniesienie wysokość ciała osoby dorosłej tej samej płci (*adult height – AH*) odpowiadającą 50 centylovi (AH 50c) i 3 centylovi (AH 3c) [3]; w praktyce stosuje się wartości dla wieku 18 lat odczytane z tych samych siatek centylowych, według których ocenia się dziecko, czyli:

$$TH\ SDS = \frac{TH - AH\ 50\ c}{\frac{1}{2} \times (AH\ 50\ c - AH\ 3\ c)}$$

Obliczenie TH SDS ma istotne znaczenie w ocenie, o ile aktualny wzrost pacjenta odchyła się od wzrostu docelowego. Miarą tej różnicy jest wartość tzw. **skorygowanego HSDS (corrHSDS)**, którą oblicza się według wzoru:

$$corrHSDS = hSDS - TH\ SDS.$$

Podobnie można obliczyć wartość **skorygowanego PAH SDS (corr PAH SDS)**, według wzoru:

$$corrPAH\ SDS = PAH\ SDS - TH\ SDS.$$

Wartość PAH SDS jest miarą tego, o ile prognoza wzrostowa dziecka jest gorsza od jego „potencjału wzrostowego” determinowanego wysokością ciała rodziców.

Podstawowym celem terapii GH promującej wzrastanie jest uzyskanie prawidłowego **wzrostu końcowego (final height – FH)**. Obliczoną dla poszczególnych pacjentów wartość **FH SDS** można porównać z poszczególnymi wskaźnikami oceniającymi wzrost pacjenta przed leczeniem jak również z wartością TH SDS.

W celu oceny, o ile uzyskany przez pacjenta wzrost odpowiada wzrostowi docelowemu, oblicza się wartość **skorygowanego FH SDS (corrFH SDS)**, według wzoru:

$$corrFH\ SDS = FH\ SDS - TH\ SDS.$$

Podobnie obliczenie różnicy pomiędzy FH SDS a PAH SDS może być wykorzystane w celu oceny, czy i o ile wysokość ciała uzyskana przez pacjenta po zakończeniu terapii jest lepsza od prognozy wzrostowej przed leczeniem.

Obliczanie wartości TH niesie ze sobą założenie (najczęściej „milczące”), że zarówno dziecko, jak i jego rodzice są zdrowi, napotykając na szereg ograniczeń w przypadku obecności nieznanych u dziecka bądź rodziców chorób upośledzających wzrastanie. Zauważmy, że w przypadku rodziny, w której jedna z córek jest zdrowa (kariotyp 46,XX), a druga ma zespół Turnera, wartość TH dla obu tych dziewcząt będzie taka sama. Podobnie gdy jedno z rodziców pacjenta ma SNP, wartość TH (obliczona na podstawie wzrostu rodziców) będzie w istotny sposób zależała od tego, czy rodzic ten nie był zdiagnozowany w dzieciństwie i jako osoba dorosła ma nadal znaczny niedobór wzrostu, czy też był leczony GH i uzyskał prawidłową wysokość ciała (w naszej Klinice jest obecnie leczony GH chłopiec z SNP, którego ojciec w dzieciństwie również otrzymywał GH z powodu SNP, a prawdopodobnie w przyszłości takich pacjentów może być coraz więcej). Wartości TH oraz TH SDS w przypadku dzieci z SNP nie powinny być zatem wykorzystywane do ustalania prognozy wzrostowej, gdyż uzyskana ostateczna wysokość ciała (czyli FH) w znacznym stopniu będzie zależała od tego, czy i kiedy włączono leczenie preparatem GH, jak długo i systematycznie było ono kontynuowane, a nie tylko od tego, jakiego wzrostu są rodzice pacjenta (czyli od TH). Należy zatem podkreślić, że wartość TH u dzieci z SNP nie może być interpretowana jako miara „wzrostu przewidywanego”. Może ona natomiast służyć ocenie, jak daleko obecny wzrost pacjenta (wyrażony wartością HSDS czy też – po zakończeniu leczenia – wartością FH SDS) odbiega od wzrostu docelowego (wyrażonego wartością TH SDS). Zatem u pacjentów z SNP leczonych preparatami GH porównanie FH z TH (czy FH SDS z TH SDS w przypadku grup pacjentów) jest niewątpliwie przydatne w ocenie skuteczności terapii, natomiast nie jest to wskaźnik, który może służyć do obliczania błędu predykcji.

W analizach dotyczących pacjentów z SNP leczonych preparatami GH należy uwzględnić zarówno parametry auksologiczne i hormonalne (zmienne) charakteryzujące dziecko przed włączeniem leczenia, jak też czynniki (zmienne) związane z samym

leczeniem (np. wiek rozpoczęcia terapii, czas terapii, dawka GH). Opracowano szereg **modeli predykcji** identyfikujących zmienne najbardziej istotne dla skuteczności terapii, a także pozwalających na porównanie skuteczności leczenia danego pacjenta z efektami obserwowanymi w dużej grupie (populacji) chorych z tą samą jednostką chorobową, poddanych analogicznej terapii. Modele predykcji uwzględniają zazwyczaj wiek pacjenta, pomiary auksologiczne dziecka (i rodziców) oraz wyniki badań wykonanych przed włączeniem terapii, jak również dane dotyczące sposobu leczenia, a niekiedy także szereg innych dodatkowych zmiennych (np. dane okołoporodowe). W większości tych modeli wartością prognozowaną jest HV w pierwszym roku terapii i w latach następnych (przy czym w tej ostatniej sytuacji do modelu można wówczas wprowadzić nową zmienną, jaką jest wartość HV uzyskana w poprzednim roku). Istnieją również modele pozwalające na oszacowanie całkowitego przyrostu wysokości ciała w okresie pokwitania (*total pubertal growth*). Opracowanie tego typu modeli wymaga zgromadzenia danych dużej liczby pacjentów, którzy zakończyli prawidłowo prowadzoną terapię GH oraz zastosowania dość skomplikowanych algorytmów, np. metod regresji wielokrotnej, które zostały szczegółowo przedstawione w podręcznikach statystyki [15] oraz w specjalistycznym piśmiennictwie medycznym [16,17].

Podsumowanie

Problematyka związana z prognozowaniem odpowiedzi wzrostowej na leczenie GH, identyfikacją pacjentów nieodpowiadających na terapię (*non-responders*), czy wreszcie możliwości optymalizacji terapii (np. dobór dawki GH) w oparciu o dane z modelu, nadal stanowi z pewnością wyzwanie dla endokrynologów dziecięcych zajmujących się pacjentami z niedoborem wzrostu. Bardziej szczegółowe omówienie tych zagadnień wykracza poza ramy niniejszego opracowania, którego celem miało być przybliżenie (a raczej zebranie i przypomnienie) podstawowych informacji przydatnych zarówno w praktyce klinicznej, jak i podczas analizy piśmiennictwa, jakkolwiek autorzy opracowania mają świadomość, że dla wielu spośród Czytelników „Endokrynologii Pediatricznej” są to z pewnością kwestie niewymagające wyjaśnienia.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Stanisław A.: Statystyka opisowa. W: A. Stanisław. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska SP. z o.o. Kraków 2001, wyd. II, t. I, 85-107.
- [2] Krawczyński M.: Pojęcie normy auksologicznej (rozwojowej), jej interpretacja i wykorzystanie w praktyce. *Pediatrica Praktyczna*, 2000;8, 325-339.
- [3] Rymkiewicz-Kluczyńska B. Zaburzenia wzrostu. Wzrastanie i rozwój. W: T. E. Romer (red.). Zaburzenia hormonalne u dzieci i młodzieży. Omnitech Press, Warszawa 1993, 63-85.
- [4] Blalock H.M.: Testy dla średnich i proporcji z jednej próby. W: Statystyka dla socjologów. PWN, Warszawa 1977, 156-177.
- [5] Stanisław A.: Zmienna losowa. W: A. Stanisław. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska SP. z o.o. Kraków 2001, wyd. II, t. I, 129-144.
- [6] Adam J.: Metody opisu statystycznego I. W: Zarys statystyki medycznej. PZWL, Warszawa 1968, 45-63.
- [7] Zieliński R., Zieliński W.: Rozkład normalny. W: Tablice statystyczne. PWN, Warszawa 1990, 9-13.
- [8] Tanner J.M., Whitehouse R.H., Takaiashi M.: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. *Arch. Dis. Child.*, 1966;41, 454-471, 613-635.
- [9] Romer T.E., Walczak M., Wiśniewski A., Roszkowska-Blaim M. et al.: Dzieci z zaburzonym procesem wzrastania, kwalifikowane w Polsce do leczenia hormonem wzrostu. *Pediatrica Praktyczna*, 2001;9, 41-54.
- [10] Greulich W.W., Pyle S.I.: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford University Press, Stanford, California, 1993.
- [11] Bayley N., Pinneau S.: *Tables for predicting adult height from skeletal age*. *J. Pediatr.*, 1952;14, 432-441.
- [12] Roche A.F., Wainer H., Thissen D.: The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics*, 1975;56, 1026-1033.
- [13] Tanner J.M., Goldstein H., Whitehouse R.H.: Standard for children's height at ages 2 to 9 years allowing for height of parents. *Arch. Dis. Child.*, 1970;45, 755.
- [14] Ranke M.B., Lindberg A.: Growth hormone treatment of idiopathic short stature: analysis of the database from KIGS, the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr.*, 1994;Suppl 406, 18-23.
- [15] Stanisław A.: Regresja wielokrotna. W: A. Stanisław. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska SP. z o.o. Kraków 2001, wyd. II, t. II, 51-90.
- [16] Ranke M.B., Lindberg A.: Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm. IGF Res.*, 2009;19, 1-11.
- [17] Ranke M.B.: Clinical considerations in using growth hormone therapy in growth hormone deficiency. *Endocrine Dev.*, 2010;18, 83-91.