

wym niedoborem GH (pGHD) – maksymalny wyrzut GH od 5 do <10 ng/ml – 76 dzieci. Spośród badanej grupy leczenie zakończyło 117 (78,5%) dzieci. U 82 z nich wykonano retesting w oparciu o test z insuliną (ITT), na podstawie którego utworzono grupy z trwałym niedoborem GH (cGHD) – maks. wyrzut GH <3 ng/ml – 12 dzieci oraz z przejściowym niedoborem tego hormonu (tGHD) ≥ 3 ng/ml – 70 dzieci. Porównano śr. maks. wyrzut GH w teście z L-dopa oraz z klonidyną. Oceniono wydzielanie GH w retestingu i odniesiono je do wyników testów stymulacji sekrecji hormonu wzrostu wykonanych przed leczeniem.

Wyniki. W teście z L-dopą uzyskano większą wartość średniego maksymalnego wyrzutu GH niż w teście z klonidyną ($p = 0,0001$). Średni maksymalny wyrzut GH w ITT był istotnie większy w grupie dzieci z pGHD w porównaniu do tych z sGHD ($p = 0,0081$). Średni maksymalny wyrzut GH w teście z klonidyną nie różnił się istotnie u dzieci z trwałym i przejściowym GHD. Wykazano istotną różnicę pomiędzy wyrzutem GH w teście stymulacji z L-dopą w grupie dzieci ze stwierdzonym w retestingu trwałym i z przejściowym GHD ($p = 0,0023$). Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy wyrzutem hormonu wzrostu w teście z L-dopą i w teście z insuliną wykonanym przy retestingu ($r = 0,32$, $p = 0,0054$). Nie obserwowano takiego związku między wyrzutem GH w teście z klonidyną i z insuliną.

Wnioski. 1. Test z L-dopą wydaje się lepiej stymulować wyrzut hormonu wzrostu (GH) niż test z klonidyną, ponieważ w teście z L-dopą uzyskano istotnie większy wyrzut GH. 2. Wynik testu z L-dopą istotnie korelował z wynikiem testu z insuliną, przeprowadzanego po zakończeniu terapii rhGH.

Endokrynol. Ped. 2016.15.2.55.17-26.
© Copyright by PTEIDD 2016

Wstęp

Niedobór hormonu wzrostu (GH) jest obok niedoczynności tarczycy jedną z najczęstszych hormonalnych przyczyn niskorosłości [1, 2]. Rozpoznanie niedoboru hormonu wzrostu opiera się na wnikliwym wywiadzie, w tym analizie danych auksologicznych, ocenie stanu przedmiotowego, wieku kostnego, a ponadto pomiarze stężeń GH (w warunkach fizjologicznych i w testach stymulacji sekrecji tego hormonu), IGF-I oraz IGFBP-3 [3, 4].

Jako bodziec farmakologiczny wyrzutu GH wykorzystywane są: L-dopa, klonidyna, arginina, GHRH-arginina, glukagon, insulina i inne związki [3–8]. W procesie diagnostycznym wykonuje się zazwyczaj dwa testy i ocenia się maksymalne

– peak GH between 5 and 10 ng/ml, never reaching the value of 10 ng/ml) were formed. The therapy was accomplished in 117 (78.5%) children. Retesting based on insulin tolerance test (ITT) was performed in 82 of them. Patient were divided into two groups: a group of constant growth hormone deficiency cGHD-GH max. below 3 ng/ml (12 children) and the group of transient growth hormone deficiency tGHD-GH max. ≥ 3 ng/ml (70 children). The results of the GH secretion obtained in retesting were matched to those of prior the onset of the therapy.

Results. The secretion of GH after L-dopa stimulation was significantly higher comparing to clonidine ($p = 0.0001$). The mean peak GH concentrations resulted of ITT was significantly higher in pGHD group comparing to sGHD ($p = 0.0081$). There was no such a significance analyzing the clonidine test results. We found the significant difference between mean peak GH after L-dopa administration in cGHD and tGHD groups ($p = 0.0023$). The study also revealed the significant correlation of the mean peak GH secretion in L-dopa and insulin tolerance tests $r = 0.32$, $p = 0.0054$. No such a significance was found between clonidine and insulin tests' results.

Conclusions. 1. It seems that L-dopa is a better stimulator of GH secretion than clonidine. 2. The L-dopa test results correlated with the insulin test result (conducted in retesting).

Pediatr. Endocrinol. 2016.15.2.55.17-26.
© Copyright by PTEIDD 2016

stężenie GH. Obecnie w Polsce i w większości krajów do rozpoznania niedoboru GH przyjmuje się wartość poniżej 10 ng/ml [9–13]. Przy tym za ciężki niedobór GH (sGHD) u dziecka przyjmuje się zazwyczaj maksymalny wyrzut GH poniżej 5 ng/ml, a za częściowy niedobór GH (pGHD) maksymalny wyrzut GH pomiędzy 5 a 10 ng/ml [14–16]. Liczne doniesienia wskazują jednak na brak powtarzalności testów, co znacznie ogranicza ich wartość diagnostyczną [7, 12, 17–19].

Materiał i metoda

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizą objęto dokumentację medyczną 149 dzie-

ci z niedoborem hormonu wzrostu: 103 (69,1%) chłopców i 46 (30,9%) dziewczynek z regionu Pomorza Zachodniego, leczonych rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH) w Klinice Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Wszystkie osoby objęte badaniami zostały zakwalifikowane do leczenia przez Zespół Koordynujący ds. Stosowania Hormonu Wzrostu zgodnie z uznanymi kryteriami (narodowe programy zdrowotne). Z udziału w badaniach wykluczono dzieci z chorobami uwarunkowanymi genetycznie, wadami wrodzonymi oraz chorobami przewlekłymi, które mogą wpływać na procesy wzrastania. Wszystkie dzieci były leczone preparatami rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH). Średnia dawka wynosiła 0,031 mg/kg m.c./dobę. Lek był podawany codziennie, wieczorem podskórnie. Oceniono dane aukuologiczne przed rozpoczęciem leczenia (tab. I).

Tempo wzrastania (HV) przed leczeniem w całej badanej grupie wynosiło średnio $-0,8 \pm 3,8$ SD ($x=5,1 \pm 2,5$ cm/rok). Przed rozpoczęciem leczenia oceniono pokwitanie (skala według Tannera) [20, 21]. Ocena wieku kostnego wykonana została na podstawie rtg kośćca śródreza ręki niedominującej, z przynasadą kości przedramienia, odniesionego do atlasu Greulich-Pyle [22]. Obliczono również dysproporcję wieku kostnego w porównaniu do wieku metrykalnego. U wszystkich badanych wykonano obrazowanie centralnego układu nerwowego.

Przed rozpoczęciem leczenia wykonano dwa testy stymulacji sekrecji GH z klonidyną (w dawce 0,15 mg/m²) i z L-dopą (w dawce: dzieci poniżej 15 kg m.c. – 125 mg, 15–30 kg m.c. – 250 mg i dzieci z masą ciała powyżej 30 kg–500 mg) [6]. Testy wykonano rano na czczo. Odstęp pomiędzy testami wynosił minimum jeden dzień. W retestingu przeprowadzono test z insuliną. Insulinę podawano dożylnie w dawce 0,1 j/kg m.c. celem uzyskania glikemii niższej od 40 mg/dl lub glikemii poniżej 50% wartości wyjściowej [5]. Do określenia wydzielania GH próbki krwi pobierano co 30 minut: pierwszą próbkę 30 minut przed podaniem leku, a kolejne do 120 minut po jego podaniu. Stężenie GH w surowicy krwi mierzono metodą immunoradiometryczną (IRMA). Do pomiaru użyto zestawów diagnostycznych firmy Immunotech. Czułość metody wynosiła 0,05 ng/ml, a specyficzność 97%.

Na podstawie testów stymulacji sekrecji GH L-dopą i klonidyną utworzono dwie grupy: z ciężkim niedoborem GH (sGHD), gdzie maksymalny wyrzut GH w obu testach mieścił się poniżej 5 ng/ml – 73 dzieci (50 chłopców, 23 dziewczynki) oraz z częściowym niedoborem GH (pGHD) maksymalnym wyrzutem GH pomiędzy 5 a 10 ng/ml – 76 dzieci (53 chłopców, 23 dziewczynki).

Za kryterium zakończenia leczenia rhGH uznano • niezadowolający efekt leczenia, wyrażony tempem wzrastania poniżej 3 cm/rok (kryterium to nie dotyczyło dziewcząt z wiekiem kostnym powyżej 14 lat i chłopców powyżej 16 lat) • uzyskanie wieku kostnego powyżej 16 lat przez dziewczęta i powyżej 18 lat przez chłopców [23].

W okresie objętym badaniem leczenie zakończyło 117 dzieci. U pozostałych chorych kontynu-

Tabela I. Charakterystyka dzieci z grupy badanej przed rozpoczęciem leczenia
Table I. Characteristics of the studied group before the treatment

Badana cecha	Grupa badana (n=149) $x \pm$ SD (min.–maks.)
Wiek rozpoczęcia leczenia (lata)	12,9 \pm 2,7 (4,8–16,5)
Wysokość ciała (cm)	136,8 \pm 14,4 (94,0–161,8)
Wysokość ciała (SD)	-3,3 \pm 0,9 (-5,9–-1,5)
BMI (SD)	-0,5 \pm 1,8 (-3,7–5,6)
Opóźnienie wieku kostnego (lata)	2,4 \pm 1,4 (0,1–7,9)

n – liczebność, x – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe

owano terapię rhGH. Po zakończeniu leczenia dokonano ponownych pomiarów wysokości i masy ciała.

U 82 (70,1%) ze 117 dzieci (80 chłopców i 37 dziewcząt), które ukończyły leczenie, przeprowadzono tzw. retesting za pomocą testu z insuliną (średnio po 8 miesiącach od zakończenia terapii). Na podstawie tego testu utworzono grupy z trwałym niedoborem GH (cGHD), przyjmując za wartość graniczną maksymalny wyrzut hormonu wzrostu poniżej 3 ng/ml – 12 dzieci (8 chłopców i 4 dziewczynki), oraz z przejściowym niedoborem tego hormonu (tGHD), gdzie maksymalny wyrzut hormonu wzrostu był ≥ 3 ng/ml – 70 dzieci (47 chłopców i 23 dziewczynki) [18, 24, 25].

Porównano średni maksymalny wyrzut GH w teście z L-dopa oraz z klonidyną. Oceniono wydzielanie GH w retestingu i odniesiono je do wyników testów stymulacji sekrecji hormonu wzrostu wykonanych przed leczeniem.

Na podstawie uzyskanych wyników utworzono bazę danych w arkuszu programu Microsoft Office Excel 2007 i poddano analizie statystycznej przy pomocy programu STATA 11. We wszystkich przeprowadzonych testach za istotne statystycznie różnice uznano te, dla których prawdopodobieństwo p było równe lub mniejsze od 0,05.

Przeprowadzenie badań zgłoszono do Komisji Bioetycznej przy Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. Z uwagi na retrospektywny charakter badania wymagało jedynie poinformowania tej Komisji.

Cel

Określenie wartości prognostycznej wybranych testów oceny rezerwy przysadkowej w zakresie sekrecji hormonu wzrostu.

Tabela II. Maksymalny wyrzut GH w teście z klonidyną i z L-dopą

Table II. The peak GH secretion in clonidine and L-dopa tests

Badana cecha	GH max. [ng/ml] (n = 149) $x \pm SD$ (min. – maks.)	p
Rodzaj testu	Klonidyna 2,9 \pm 2,4 (0,0 – 9,8)	0,0001
	L-dopa 4,3 \pm 2,6 (0,1 – 9,8)	

n – liczebność grupy, GH max. – wartość średnia maksymalnego wyrzutu GH, p – poziom istotności statystycznej, x – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe

Wyniki

Leczenie zakończono u 117 (78,5%) dzieci. Wiek dzieci w chwili zakończenia leczenia wynosił średnio $17,1 \pm 1,5$ lat. Czas leczenia to średnio $4,3 \pm 2,1$ lat. Maksymalna przerwa w leczeniu – 1 tydzień/rok terapii. Wysokość ciała badanych dzieci przy zakończeniu leczenia (FH), wyrażona odchyleniem standardowym, wynosiła średnio $-1,5 \pm 1,0$ SD. Osiągnięto istotną statystycznie poprawę HSD w stosunku do wartości wyjściowej $o x = 1,8 \pm 1,1$ SD ($p = 0,0001$). Dzieci urosły średnio $28 \pm 13,4$ cm.

Retesting przeprowadzono u 82 pacjentów. Wiek dzieci w chwili retestingu wynosił średnio $17,5 \pm 1,5$ lat.

W badanej grupie porównano maksymalny wyrzut GH w testach stymulacji sekrecji tego hormonu klonidyną i L-dopą. W teście z L-dopą uzyskano większą wartość średnią maksymalnego wyrzutu GH niż w teście z klonidyną ($p = 0,0001$) (tab. II).

Maksymalny wyrzut GH niezależnie od rodzaju testu stymulującego sekrecję hormonu wzrostu przed rozpoczęciem leczenia był istotnie większy w grupie dzieci z przejściowym GHD niż z trwałym GHD ($p = 0,0001$) (tab. III).

Analizowano również maksymalny wyrzut GH w teście sekrecji tego hormonu po podaniu insuliny w ramach tzw. retestingu. Wartość średnią maksymalnego wyrzutu GH przy retestingu u dzieci z trwałym i z przejściowym niedoborem hormonu wzrostu przedstawiono w tabeli IV.

Wartość średnia maksymalnego wyrzutu GH po podaniu insuliny (w retestingu) była istotnie większa w grupie dzieci zakwalifikowanych przy rozpoczęciu leczenia do grupy z częściowym GHD w porównaniu do dzieci z ciężkim GHD ($p = 0,0081$) (tab. V).

Tabela III. Maksymalny wyrzut GH, niezależnie od rodzaju testu stymulującego sekrecję hormonu wzrostu, z uwzględnieniem podziału na grupy dzieci z przejściowym (tGHD) i z trwałym (cGHD) niedoborem hormonu wzrostu

Table III. The peak GH secretion stimulants independent in groups of children with transient (tGHD) and constant (cGHD) growth hormone deficiency

Rodzaj grupy	n	GH max. niezależnie od rodzaju testu stymulacyjnego [ng/ml] $x \pm SD$ (min. – maks.)	p
tGHD	70	5,1 \pm 2,5 (0,5 – 9,8)	0,0001
cGHD	12	1,8 \pm 2,1 (0,1 – 5,5)	

n – liczebność grup, GH max. – wartość średnia maksymalnego wydzielania GH, p – poziom istotności statystycznej, x – średnia arytmetyczna

Tabela IV. Wartość średnia maksymalnego wyrzutu GH przy retestingu u dzieci z trwałym i z przejściowym niedoborem hormonu wzrostu

Table IV. The mean peak value of GH secretion in retesting in children with transient and constant growth hormone deficiency

Grupy	n	GH max. ITT [ng/ml] $x \pm SD$ (min. – maks.)
tGHD	70	19,8 \pm 11,2 (4,1 – 54,0)
cGHD	12	1,2 \pm 1,2 (0,1 – 2,8)

n – liczebność grup, GH max. – wartość średnia maksymalnego stężenia GH, ITT – test z insuliną, x – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe, tGHD – grupa dzieci z przejściowym niedoborem hormonu wzrostu, cGHD – grupa dzieci z trwałym niedoborem hormonu wzrostu.

Tabela V. Maksymalny wyrzut hormonu wzrostu podczas retestingu z uwzględnieniem podziału na dzieci z częściowym (pGHD) i z ciężkim (sGHD) niedoborem hormonu wzrostu

Table V. The peak growth hormone secretion in retesting in children with partial (pGHD) and severe (sGHD) growth hormone deficiency

Rodzaj grupy	n	GH max. ITT [ng/ml] $x \pm SD$ (min. – maks.)	p
sGHD	37	13,7 \pm 11,4 (0,1 – 41,5)	0,0081
pGHD	45	21,2 \pm 12,7 (0,2 – 54,0)	

n – liczebność grup, GH max. – wartość średnia maksymalnego wydzielania GH, ITT – test z insuliną, x – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe, p – poziom istotności statystycznej

Maksymalny wyrzut GH w teście z klonidyną nie różnił się istotnie u dzieci z trwałym i przejściowym niedoborem hormonu wzrostu. Wykazano natomiast istotną różnicę pomiędzy wyrzutem GH w teście stymulacji L-dopą w grupie dzieci ze stwierdzonym w retestingu trwałym i z przejściowym GHD ($p = 0,0023$) (tab. VI).

Analizie poddano także związek pomiędzy wyrzutem hormonu wzrostu w teście z L-dopą i insuliną oraz klonidyną i insuliną. Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy wyrzutem hormonu wzrostu w teście z L-dopą i w teście z insuliną wykonanym przy retestingu ($r = 0,32$, $p = 0,0054$) (ryc. 1). Nie obserwowano natomiast takiego związku między wyrzutem hormonu wzrostu w teście z klonidyną i z insuliną.

Dyskusja

Rozpoznanie niedoboru endogennego hormonu wzrostu opiera się na analizie wielu danych. Oceniany jest wywiad rodzinny, parametry aukuologiczne i wiek kostny. Wykonuje się określone badania laboratoryjne [5–8, 26]. Różnorodność testów stymulujących wyrzut GH wskazuje na trudności z uzyskaniem powtarzalnych wyników, a także na niedoskonałość metod diagnostycznych [7, 12, 17–19].

W literaturze publikowane są dane dotyczące wyrzutu GH po zastosowaniu różnych testów stymulacji sekrecji tego hormonu [12]. Na podstawie wyników testów stymulujących wyrzut GH dokonuje się także podziału na grupę dzieci z ciężkim i z częściowym niedoborem GH. Ograniczeniem interpretacji testów stymulacyjnych jest jednak mała ich powtarzalność, wpływ fazy pokwitania, a także zmienność zależna od zastosowanej metody pomiaru stężeń GH [3, 27]. U części zdrowych, prawidłowo rosnących dzieci stwierdza się również niskie wyrzuty GH w testach stymulacyjnych [28]. Dlatego trwają poszukiwania testu o największej czułości i specyficzności. Według danych zawartych w wielu publikacjach największy wyrzut GH uzyskuje się po zastosowaniu klonidyny [12, 28, 29]. Ranke [30] obliczył, że wartość predykcji niedoboru GH, już przy wykonaniu pojedynczego testu z klonidyną (przy punkcie odcięcia niedoboru GH na poziomie 10 ng/ml), wynosi ok. 80%. Ten sam autor oszacował skuteczność przewidywania niedoboru GH przy użyciu testu z L-dopą także na 81%, ale przy punkcie odcięcia stężenia GH na poziomie 6 ng/ml. Przy przyjęciu wyższych wartości progowych stężenia GH wartość tego testu jest według niego zdecydowanie mniejsza. Częstość wykonywania poszczególnych testów jest różna. Na przykład test z L-dopą jest często stosowany we Francji i w USA, rzadko natomiast

Tabela VI. Maksymalny wyrzut hormonu wzrostu w testach stymulacji sekrecji tego hormonu u dzieci z przejściowym (tGHD) i z trwałym (cGHD) niedoborem hormonu wzrostu

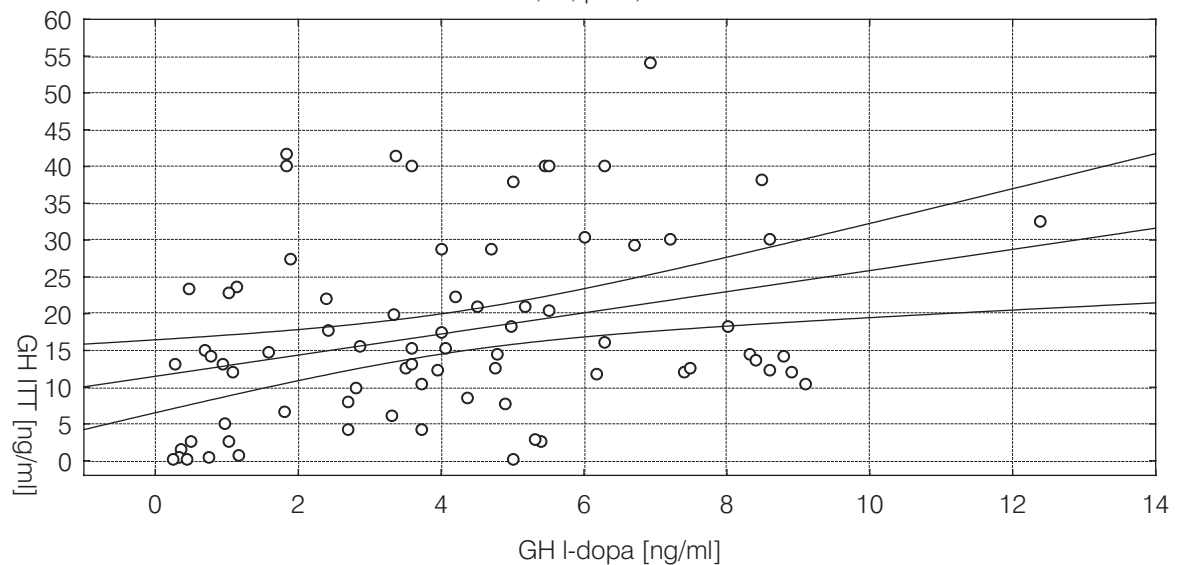
Table VI. The peak growth hormone secretion in children with transient (tGHD) and constant (cGHD) growth hormone deficiency

Rodzaj grupy	n	GH max. klonidyna [ng/ml] $x \pm SD$ (min. – maks.)	p
tGHD	70	2,9 \pm 2,4 (0,1 – 9,8)	ns
cGHD	12	1,8 \pm 2,0 (0,1 – 5,5)	
GH max. L-dopa [ng/ml] $x \pm SD$ (min. – maks.)			
tGHD	70	4,4 \pm 2,5 (0,3 – 9,1)	0,0023
cGHD	12	1,9 \pm 2,2 (0,2 – 5,4)	

n – liczebność grup, GH max. – wartość średnia maksymalnego wydzielania GH, x – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe, p – poziom istotności statystycznej

$$\text{GH ITT [ng/ml]} = 11,48 + 1,44 * \text{GH L-dopa [ng/ml]}$$

$$r = 0,32; p=0,0054$$



Ryc. 1. Związek pomiędzy maksymalnym wyrzutem hormonu wzrostu w teście z L-dopą i w teście z insuliną wykonanym podczas retestingu; GH ITT – maksymalny wyrzut GH w teście z insuliną, GH L-dopa – maksymalny wyrzut GH w teście z L-dopą

Fig. 1. The relationship between peak GH secretion in L-dopa test and in retesting with insulin; GH ITT – peak GH with insulin, GH L-dopa – peak GH with L-dopa

w Szwecji i w Niemczech [12]. Dodatkowym ważnym problemem dotyczącym wykonania testów są kwestie bezpieczeństwa dziecka. Za jedne z najbezpieczniejszych uważane są testy z arginina i z L-dopą [7]. Test z insuliną wydaje się jednym z najdokładniejszych, ale jednocześnie najbardziej ryzykownych, stąd w niektórych krajach jest rzadko wykonywany [12].

Rozpoznanie niedoboru GH w okresie dzieciństwa nie musi być jednoznaczne z jego trwałością w późniejszym wieku [31]. Większe wydzielanie hormonu wzrostu w retestingu może wiązać się z fizjologicznym zwiększeniem wydzielania tego hormonu w okresie pokwitania jak również z lepszą kontrolą podwzgórza, którą dziecko uzyskuje po osiągnięciu dojrzałości płciowej [18, 32, 33]. Niektórzy autorzy uważają jednak, że stwierdzana w retestingu normalizacja wydzielania hormonu wzrostu może świadczyć o niedoskonałości testów diagnostycznych [34].

Celem naszego badania była ocena wartości prognostycznej testów najczęściej stosowanych w ośrodku szczecińskim, tj. testu z L-dopą i z klonidyną. Początkowo porównano wartość maksymalnego wyrzutu GH w obu testach. W teście z L-dopą uzyskano większy maksymalny wyrzut GH niż

w teście z klonidyną ($p = 0,0001$). L-dopa wydaje się zatem lepszym stymulatorem wyrzutu GH od klonidyny. W badaniach Petriczko i wsp. [35] uzyskano podobne wyniki. Natomiast w kolejnej pracy cytowanej autorki [36] opisano tylko nieznacznie większą wartość maksymalnego wyrzutu GH w teście z L-dopą w porównaniu do testu z klonidyną. Również zdaniem Obary-Moszyńskiej i wsp. [4, 37] L-dopa jest silniejszym stymulatorem wyrzutu GH niż klonidyna. Według danych KIGS wartość maksymalnego wyrzutu GH przy użyciu obu tych testów różni się w poszczególnych krajach. We Francji i w Japonii wartość maksymalnego wyrzutu GH była nieznacznie większa w przypadku testu z L-dopą, podczas gdy w badaniach szwedzkim, amerykańskim i niemieckim przeważała wartość wyrzutu GH w teście z klonidyną [12].

Ważnym elementem przeprowadzonego badania było sprawdzenie, czy na podstawie testów stymulujących sekrecję hormonu wzrostu, wykonanych przy rozpoznaniu GHD, można wnioskować o trwałości deficytu tego hormonu, potwierdzanego w retestingu wykonywanym po zakończeniu leczenia. Wartość maksymalnego wyrzutu GH, uzyskana niezależnie od użytego stymulatora przed rozpoczęciem leczenia, była istotnie

większa w grupie dzieci z przejściowym GHD niż z trwałym niedoborem tego hormonu ($p = 0,0001$).

Porównano także obie grupy dzieci z cGHD i z tGHD celem sprawdzenia, który z zastosowanych testów stymulujących sekrecję GH ma przewagę w zakresie predykcji trwałości niedoboru GH. Wykazano, że maksymalny wyrzut GH w teście stymulacji klonidyną nie różnił się w grupie dzieci z cGHD i z tGHD. Na jego podstawie trudno zatem wnioskować o ewentualnym utrzymywaniu się deficytu hormonu wzrostu po zakończeniu leczenia rhGH. Wykazano natomiast istotną różnicę wyrzutu GH pomiędzy testami z L-dopą przeprowadzonymi przy rozpoznaniu w grupie z cGHD i z tGHD (odpowiednio: 1,9 ng/ml vs 4,4 ng/ml; $p = 0,0023$). Podobną różnicę obserwowali Petriczko i wsp. [36].

Oceniono również wartość maksymalnego wyrzutu GH w teście z insuliną, wykonanym w ramach retestingu po zakończeniu terapii GH. W badaniu własnym przyjęto maksymalny wyrzut GH w retestingu poniżej 3 ng/ml jako kwalifikujący do grupy z trwałym niedoborem tego hormonu, gdyż taka wartość stężeń GH przyjmowana jest w większości publikacji dotyczących tego zagadnienia [18, 24, 25]. W analizowanej grupie trwały niedobór hormonu wzrostu potwierdzono u 14,6% dzieci. Podobny odsetek podaje Thomas i wsp. [25] w pracy dotyczącej dzieci z izolowanym SNP.

Wykazano, że chorzy z częściowym niedoborem GH mieli w retestingu istotnie większy wyrzut GH niż chorzy z ciężkim GHD ($p = 0,0081$). Większe wyrzuty GH w testach stymulacyjnych w częściowym GHD wskazują zatem na często przejściowy

charakter takiego niedoboru hormonu wzrostu, co potwierdzają także inni autorzy [25, 38, 39].

W przeprowadzonych badaniach wykazano istotną korelację pomiędzy maksymalnym wyrzutem GH w teście stymulacji L-dopą i z insuliną, wykonanym przy retestingu ($r = 0,32$; $p = 0,0054$). Takiej korelacji nie stwierdzono porównując test z klonidyną z testem z insuliną. Podobne wyniki uzyskała Petriczko i wsp. [35, 36]. Wydaje się zatem, że wynik testu z L-dopą lepiej koresponduje z wynikami retestingu od wyniku testu z klonidyną. Dlatego można założyć, że dziecko z „niskimi” wyrzutami GH w teście z L-dopą znajduje się w grupie większego ryzyka utrzymania się niedoboru GH w późniejszych okresach życia. W dostępnej literaturze nie znaleziono innych prac dotyczących oceny takiej zależności. W związku z powyższym zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Wnioski

1. Test z L-dopą wydaje się lepszym stymulatorem wyrzutu hormonu wzrostu (GH) niż test z klonidyną, ponieważ w teście z L-dopą uzyskano istotnie większy wyrzut GH ($p=0,0001$).

2. Wynik testu z L-dopą istotnie korelował również z wynikiem testu z insuliną, przeprowadzanego po zakończeniu terapii rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Dlatego można przyjąć, że dziecko z małym wyrzutem GH w teście z L-dopą będzie w grupie większego ryzyka utrzymywania się niedoboru GH w wieku dojrzałym.

Piśmiennictwo / References

1. Brook C.G.D., Brown R.S.: Zaburzenia wzrastania w okresie rozwoju. [W:] Szalecki M. (red.). Endokrynologia pediatria. Elsevier Urban and Partner, Wrocław 2012, 37-66.
2. Romer T.: Rola hormonów w procesie wzrastania. *Klin. Pediatr.*, 1997;5(3), 190-194.
3. Niedziela M., Obara-Moszyńska M., Hilczer M. et al.: Praktyczne aspekty dotyczące diagnostyki niedoboru hormonu wzrostu i somatomedyn. *Endokrynol. Pediatr.*, 2010;1(30), 93-96.
4. Obara-Moszyńska M., Kędzia A., Korman E., Niedziela M.: Usefulness of growth hormone (GH) stimulation tests and IGF-I concentration measurement in GH deficiency diagnosis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2008;21(6), 569-579.
5. Dudek A., Niedziela M.: Test z insuliną, z glukagonem oraz z arginina/insulina na wydzielanie hormonu wzrostu - wykonanie testów i ich interpretacja. *Endokrynol. Pediatr.*, 2009;2(9), 41-45.
6. Ginalska-Malinowska M., Malinowska A.: Test z arginina, z klonidyną oraz L-dopa na wydzielanie hormonu wzrostu (GH) - wykonanie testów i ich interpretacja. *Endokrynol. Pediatr.*, 2009;2(9), 24-29.
7. Kędzia A., Korman E.: Diagnostyka różnicowa somatotropinowej niedoczynności przysadki. *Ped. Prakt.*, 2001;9(1), 25-34.
8. Obara-Moszyńska M., Niedziela M.: Przydatność testów stymulacyjnych z GHRH oraz RHGH i arginina w diagnostyce somatotropinowej niedoczynności przysadki. *Endokrynol. Pediatr.*, 2009;2(9), 30-35.
9. Donaubauer J., Kiess W., Kratzsch J., Nowak T. et al.: Re-assessment of growth hormone secretion in young adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin. Endocrinol.*, 2003;58(4), 456-463.
10. Radetti G., Buzi F., Cassar W., Paganini C. et al.: Growth hormone secretory pattern and response to treatment in children with short stature followed to adult height. *Clin. Endocrinol.*, 2003;59(1), 27-33.

1. Tanaka T., Cohen P., Clayton P.E., Laron Z. et al.: Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence-Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm. IGF Res.*, 2002;12, 323-341.
12. Tauber M.: Growth hormone testing in KIGS. [W:] Ranke M.B., Price D.A., Reoter E.O., (red), Growth hormone in pediatrics – 20 years of KIGS. Karger Basel, 2007, 47-55.
13. Tenenbaum-Rakover Y.: The need to revise the cut-off level for the diagnosis of GH deficiency in children. *Ped. Endocrinol. Rev.*, 2008;5(4), 880-888.
14. Cole T.J., Hindmarsh P.C., Dunger D.B.: Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch. Dis. Child.*, 2004;89(11), 1024-1027.
15. Coutant R., Rouleau S., Despert F., Magonteir N. et al.: Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86(10), 4649-4654.
16. Hilczer M., Smyczyńska J., Lewiński A.: Ocena skuteczności leczenia hormonem wzrostu dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki na podstawie poprawy tempa wzrastania i wydzielania insulinopodobnego czynnika wzrostowego-I w pierwszym roku terapii. *Endokrynol. Pediatr.*, 2006;1(14), 9-14.
17. Clemmons D.R.: Consensus statement in the standardisation and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin. Chemistry.*, 2011;57(4), 555-559.
18. Kumaran A., Dattani M.: Growth hormone deficiency-difficulties in diagnosis and management. *Eur. Endocrinol.*, 2008;4(2), 90-92.
19. Stanley T.L., Levitsky L.L., Grinspoon S.K., Misra M.: Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;94(12), 4875-4881.
20. Metera M., Romer T.E.: Układ dokrewny w okresie dojrzewania płciowego i przedwczesne dojrzewanie płciowe. [W:] Romer T. (red.), Zaburzenia hormonalne u dzieci i młodzieży. Wydawnictwa Fundacji Buchnera, Warszawa 1995, 85-96.
21. Styne D.: Dojrzewanie. [W:] Greenspan F.S., Gardner D.G. (red.). *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Wyd. Czelej Sp.z o.o., Lublin 2004, 585-615.
22. Greulich W.W., Pyle S.I.: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press, Stanford 1993.
23. Terapeutyczne programy zdrowotne. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP). Załącznik do zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 r. [dostęp: 2011-05-23] Dostępny w internecie: <http://www.chceurosnac.pl/download/programy/Leczenie%20SNP.pdf>
24. Hilczer M., Smyczyńska J., Stawerska R., Lewiński A.: Wpływ rocznej terapii małą dawką hormonu wzrostu na skład ciała, profil lipidów i metabolizm węglowodanów u młodych dorosłych ze stwierdzonym w dzieciństwie ciężkim niedoborem hormonu wzrostu potwierdzonym po zakończeniu leczenia promującego wzrastanie. *Endokrynol. Pol.*, 2008;59(4), 292-300.
25. Thomas M., Massa G., Maes M., Beckers D. et al.: Growth Hormone (GH) secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. *Horm. Res.*, 2003;59(1), 7-15.
26. 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000;85(11), 3990-3993.
27. Cacciari E., Tassoni P., Cicognani A., Pirazzoli P. et al.: Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994;79(6), 1663-1669.
28. Hilczer M., Smyczyńska J., Lewiński A.: Limitations of clinical utility of growth hormone stimulating tests in diagnosing children with short stature. *Endocrine. Regul.*, 2006;40(3), 69-75.
29. Gil-Ad I., Topper E., Laron Z.: Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet*, 1979;314, 278-280.
30. Ranke M.B.: Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg-Leipzig 1996.
31. de Boer H., van der Veen EA.: Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82(7), 2032-2036.
32. Murray P.G., Hague C., Fafoula O., Gleeson H. et al.: Likelihood of persistent GH deficiency into late adolescence: relationship to the presence of an ectopic or normally sited posterior pituitary gland. *Clin. Endocrinol.*, 2009;71(2), 215-219.
33. Wacharasindhu S., Cotterill A.M., Camacho-Hubner C. et al.: Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin. Endocrinol.*, 1996;45(5), 553-556.
34. Van den Broeck J., Hering P., Van de Lely A.J., Hokken-Koelega A.: Interpretative difficulties with growth hormone provocative retesting in childhood – onset growth hormone deficiency. *Horm. Res.*, 1999;51(1), 1-9.
35. Petriczko E., Szmít-Domagalska J., Bich W. et al.: Efekty leczenia hormonem wzrostu pacjentów z ciężkim i przejściowym niedoborem hormonu wzrostu. Analiza retrospektywna. *Endokrynol. Pediatr.*, 2004;3(3). Abstrakt.
36. Petriczko E., Szmít-Domagalska J., Horodnicka-Józwa A., Walczak M.: Wartość prognostyczna testu z L-dopą i klonidyną u pacjentów z endogennym niedoborem hormonu wzrostu oceniana retrospektywnie po zakończeniu leczenia – obserwacje własne. *Endokrynol. Pediatr.*, 2009;15(1), 13-19.
37. Obara-Moszyńska M., Korman E., Kędzia A. et al.: Ocena wydzielania hormonu wzrostu po zażnięciu jako badanie przesiewowe w diagnostyce somatotropinowej niedoczynności przysadki. *Endokrynol. Diabetol.*, 2006;12(4), 274-279.
38. Clayton P.E., Cuneo R.C., Juul A., Monson J.P. et al.: Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005;152, 165-170.
39. Tauber M., Moulin P., Pienkowski C., Jouret B., Rochiccioli P.: Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82(2), 352-356.