

## Efekty leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki w zależności od urodzeniowej masy ciała

Effects of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in children with growth hormone deficiency depending on the birth weight

Monika Paluchowska, Anna Majcher, Ewelina Witkowska-Sędek, Beata Pyrzak

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, Medical University of Warsaw

### Słowa kluczowe

hipotrofia wewnątrzmaciczna, somatotropinowa niedoczynność przysadki, leczenie hormonem wzrostu

### Key words

children small-for-gestational-age, growth hormone deficiency, growth hormone treatment

### Streszczenie

**Wstęp.** Niski wzrost jest jednym z najczęstszych powikłań związanych z niedoborem urodzeniowej masy ciała (SGA, small for gestational age). Około 10-15% dzieci z SGA nie osiąga wystarczającego „catchup” wysokości ciała do 4 roku życia i wymaga diagnostyki i leczenia niedoboru wysokości ciała. **Cel badania.** Ocena efektów leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) w zależności od urodzeniowej masy ciała. **Materiał i metody.** Badaną grupę stanowiło 201 dzieci z SNP leczonych w Klinice Pediatrii i Endokrynologii WUM, w tym 37 dzieci z SGA i 164 dzieci z prawidłową urodzeniową masą ciała (AGA, appropriate for gestational age). Analizowano parametry antropometryczne oraz szybkość wzrastania przed rozpoczęciem leczenia rhGH oraz w pierwszych 3 latach leczenia. **Wyniki.** Stwierdzono istotne statystycznie różnice wysokości ciała SDS, pomiędzy podgrupą SGA i AGA, zarówno przed rozpoczęciem leczenia rhGH ( $-2,81 \pm 0,5$  vs  $-2,59 \pm 0,6$ ;  $p < 0,01$ ), jak i w jego trakcie ( $-1,94 \pm 0,7$  vs  $-1,65 \pm 0,6$ ;  $p < 0,01$ ;  $-1,79 \pm 0,5$  vs  $-1,39 \pm 0,6$ ;  $p < 0,01$ , odpowiednio po 2 i 3 latach leczenia). Obserwowano także tendencję do mniejszej szybkości wzrastania w podgrupie SGA w porównaniu z AGA, w 2 roku leczenia różnica ta była istotna statystycznie ( $7,16 \pm$

### Abstract

**Introduction.** Short stature is one of the most common abnormality in children born small for gestational age (SGA). About 10-15% of SGA-children fail to catch up and do not reach their target height. These children may require investigation and management of short stature. **Aim.** The aim of the study was to evaluate the effects of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in children with growth hormone deficiency (GHD) depending on the birth weight. **Material and methods.** The study group consisted of 201 children with GHD, 37 SGA-children and 164 children born appropriate for gestational age (AGA), treated in the Department of Paediatrics and Endocrinology of the Medical University of Warsaw. Anthropometric parameters and height velocity (HV) were analyzed before the initiation of rhGH treatment and after the each of the first 3 years of treatment. **Results.** There were statistically significant differences in height SDS between the SGA and AGA subgroups, both before ( $-2.81 \pm 0.5$  vs  $-2.59 \pm 0.6$ ,  $p < 0.01$ ) and during rhGH therapy ( $-1.94 \pm 0.7$  vs  $-1.65 \pm 0.6$ ,  $p < 0.01$ ;  $-1.79 \pm 0.5$  vs  $-1.39 \pm 0.6$ ,  $p < 0.01$ , respectively after 2 and 3 years of treatment). There was also a tendency for lower HV in the SGA subgroup compared to AGA, in the second year of treatment the difference was significant ( $7.16 \pm 1.7$  vs  $7.76 \pm 1.4$ ,  $p <$

1,7 vs 7,76 ± 1,4, p < 0,05). **Wnioski.** Niedobór urodzeniowej masy ciała wiąże się z większym deficytem wysokości ciała u dzieci z SNP przed rozpoczęciem leczenia, jak też może wpływać na osiągnięcie gorszego efektu wzrostowego w czasie leczenia.

Endokrynol. Ped. 2018.17.3.64.175-182.  
© Copyright by PTEiDD 2018

## Wstęp

Niski wzrost jest jednym z najczęstszych powikłań związanych z niedoborem urodzeniowej masy ciała (ang. SGA, small for gestational age) [1,2,3,4]. Około 10 % dzieci rodzi się z hipotrofią wewnątrzmaciczną, z czego 80-85% nadrabia niedobór wysokości ciała do około 2-4 roku życia, a 10-15% pozostaje niskich [1,3,4]. Wśród czynników ryzyka niedoboru urodzeniowej masy ciała wymienia się zarówno czynniki łożyskowe, matczyne, jak i płodowe, co powoduje, że grupa dzieci z SGA jest bardzo niejednorodna [5,6]. Mechanizmy odpowiedzialne za niedobór wysokości ciała w tej grupie dzieci nie są w pełni poznane. Postuluje się wpływ zarówno czynników hormonalnych, insulinopodobnych czynników wzrostu (ang. IGFs – insulin-like growth factors), jak i adipokin [7,8]. Nieprawidłowości dotyczące osi hormon wzrostu/insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (ang. GH/IGF-1, growth hormone/insulin-like growth factor 1) obejmują zarówno zaburzenia wydzielania hormonu wzrostu, IGF-1 i białka wiążącego IGF-1 typu 3 (ang. IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3), jak i możliwość występowania częściowej oporności na hormon wzrostu i/lub IGF-1 [9,10]. Dzieci urodzone z SGA, które w ciągu pierwszych 4 lat życia nie znormalizowały wysokości ciała, mają wskazania do diagnostyki przyczyn niedoboru wysokości ciała, jeśli wcześniej ich nie rozpoznano, oraz rozpoczęcia leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (ang. rhGH, recombinant human growth hormone). W przypadku stwierdzenia w toku prowadzonej diagnostyki niedoboru hormonu wzrostu, dzieci te są kwalifikowane do leczenia rhGH w ramach programu lekowego dla dzieci niskich z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) [11]. W przypadku potwierdzenia prawidłowego wydzielania hormonu wzrostu i wykluczenia przeciwwskazań do leczenia rhGH, od 2015 roku, w Polsce możliwe jest leczenie tej grupy dzieci w ramach programu lekowego dla dzieci urodzonych z hipotro-

0.05). **Conclusions.** In children with GHD small birth weight was associated with increased height deficit before the initiation of rhGH therapy and with worse growth response to rhGH therapy.

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.3.64.175-182.  
© Copyright by PTEiDD 2018

fią wewnątrzmaciczną [12]. Efekty leczenia rhGH w grupie dzieci z SGA są zróżnicowane, co wynika w dużym stopniu z dużej heterogenności tej grupy dzieci i różnic w indywidualnej odpowiedzi na leczenie rhGH. Dawki rhGH rekomendowane dla dzieci niskich z SNP są niższe od dawek przewidzianych dla dzieci niskich zakwalifikowanych do leczenia rhGH z powodu SGA, co także może wpływać na końcowy efekt wzrostowy [11,12]. Wyniki badań potwierdzają, że efekty leczenia rhGH w pierwszych 3-5 latach są ściśle związane ze stosowaną dawką, podczas gdy długoterminowa odpowiedź wzrostowa jest uwarunkowana głównie pierwotną przyczyną leżącą u podłoża niedoboru urodzeniowej masy ciała [3,13-16]. Jednocześnie podkreśla się, że odpowiedź wzrostowa w pierwszym roku leczenia rhGH jest dobrym czynnikiem prognostycznym co do efektów dalszego leczenia [3,17].

Celem naszej pracy była analiza wybranych parametrów antropometrycznych i szybkości wzrastania w pierwszych 3 latach leczenia rhGH u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki w zależności od urodzeniowej masy ciała.

## Materiał i metody

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizowano dane dotyczące parametrów antropometrycznych uzyskane z historii chorób 201 dzieci (73 dziewcząt i 128 chłopców) w wieku 4-16 lat (średnia 10,53 ± 3,26 lat) z somatotropinową niedoczynnością przysadki leczonych w Klinice Pediatrii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2000-2016. Ocena obejmowała 3 pierwsze lata leczenia hormonem wzrostu. Wszystkie dzieci zakwalifikowano do leczenia rhGH zgodnie z wymogami programu terapeutycznego dla dzieci niskorosłych z somatotropinową niedoczynnością przysadki [12]. Pomiary wysokości i masy ciała wykonywano przed rozpoczęciem leczenia oraz po każdym z trzech

pierwszych lat leczenia rhGH. Wysokość ciała mierzono 3-krotnie, za pomocą stadiometru typu Harpenden, w godzinach przedpołudniowych. Wyniki pomiarów antropometrycznych znormalizowano dla populacji dzieci warszawskich, z uwzględnieniem płci i wieku [18]. Szybkość wzrastania (ang. heightvelocity, HV) przed rozpoczęciem leczenia wyliczono na podstawie pomiarów wysokości ciała wykonanych w odstępie minimum 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia rhGH. Szybkość wzrastania w kolejnych latach leczenia rhGH wyliczono na podstawie corocznych pomiarów wysokości ciała. Dane dotyczące urodzeniowej masy i długości ciała oraz czasu trwania ciąży uzyskano z książeczek zdrowia dziecka. Urodzeniową masę ciała odniesiono do norm według Niklasson i Albertsson-Wikland [19]. Za niedobór urodzeniowej masy ciała przyjęto masę ciała < -2 SDS dla czasu trwania ciąży. Badaną grupę podzielono na 2 podgrupy: podgrupę z niedoborem urodzeniowej masy ciała (SGA, ang. small for gestationalage) oraz podgrupę z prawidłową urodzeniową masą ciała (AGA, ang. appropriate for gestationalage).

Dane analizowano za pomocą programu Statistica 13.1. Normalność rozkładu analizowanych parametrów sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Poszczególne parametry w obu badanych podgrupach porównywano testem t lub testem U Manna-Whitneya, w zależności od rozkładu danych. Wartość  $p < 0,05$  uznano za istotną statystycznie.

Analizę korelacji przeprowadzono za pomocą metody Pearsona dla parametrów o rozkładzie parametrycznym i korelacji Spearmana dla parametrów o rozkładzie nieparametrycznym.

## Wyniki

W badanej grupie dzieci z SNP niedobór urodzeniowej masy ciała stwierdzono u 18% ( $n = 37$ ). Podgrupa ta charakteryzowała się także istotnie mniejszą urodzeniową długością ciała ( $p < 0,05$ ). Czas trwania ciąży nie różnił się istotnie statystycznie w podgrupie SGA i AGA [Mediana 40 (38-40) tygodni vs 39 (38-40) tygodni]. Średni wiek metrykalny był niższy w podgrupie SGA w porównaniu z podgrupą AGA, jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $9,8 \pm 3,7$  lat vs  $10,7 \pm 3,2$  lat). Charakterystykę całej badanej grupy oraz obu analizowanych podgrup (SGA i AGA) przedstawiono w tabeli I.

Średnia wysokość ciała SDS w całej badanej grupie w chwili rozpoczęcia leczenia rhGH wynosiła  $-2,63 \pm 0,5$  SDS. Wyjściowo podgrupa SGA była istotnie statystycznie niższa (wysokość ciała SDS  $-2,81 \pm 0,5$  vs  $-2,59 \pm 0,49$ ;  $p < 0,01$ ) i miała istotnie niższe BMI SDS znormalizowane dla wieku kalendarzowego ( $-0,67 \pm 1,11$  vs  $-0,05 \pm 1,11$ ;  $p < 0,01$ ) w porównaniu z podgrupą AGA. Szybkość wzrastania nie różniła się istotnie w obu badanych podgrupach przed rozpoczęciem leczenia.

**Tabela I.** Charakterystyka całej badanej grupy oraz obu analizowanych podgrup (SGA i AGA)

**Table I.** Characteristics of the whole studied group and both subgroups (SGA and AGA)

	SNP			p*
	SGA i AGA	SGA*	AGA*	
Liczba pacjentów	201	37	164	-
Płeć (chłopcy/dziewczynki)	128/73	25/12	103/61	-
Wiek metrykalny (lata)	$10,5 \pm 3,3$	$9,8 \pm 3,7$	$10,7 \pm 3,2$	ns
Czas trwania ciąży (tygodnie)	40 (38-40)	40 (38-40)	39 (38-40)	ns
Urodzeniowa masa ciała (g)	3060 (2645-3325)	2525 (2250-2790)	3200 (2930-3430)	$p < 0,01$
Urodzeniowa długość ciała (cm)	53 (50-54)	50 (47,5-52)	53 (51-55)	$p < 0,01$

Dane przedstawiono jako średnie  $\pm$  SD lub mediany i zakres 25–75 percentyl w zależności od rozkładu. Wartość p\* SGA vs. AGA; ns – nieistotnie statystycznie; SNP – somatotropinowa niedoczynność przysadki, SGA – podgrupa dzieci z niedoborem urodzeniowej masy ciała; AGA – podgrupa dzieci z prawidłową urodzeniową masą ciała. Data are presented as average  $\pm$  SD or medians and range 25–75 percentile. The value of p \* SGA vs. AGA; ns – not statistically significant; SNP – GHD growth hormone deficiency, SGA – small for gestational age; AGA – appropriate for gestational age

Po pierwszym roku leczenia rhGH średnia wysokość ciała SDS była nadal niższa w podgrupie SGA w porównaniu z podgrupą AGA, jednak różnica ta nie była już istotna statystycznie. BMI SDS dla wieku kalendarzowego w podgrupie SGA było nadal istotnie statystycznie niższe w porównaniu z podgrupą AGA ( $-0,6 \pm 0,9$  vs  $-0,1 \pm 0,9$ ,  $p < 0,01$ ). Po drugim roku leczenia rhGH wysokość ciała SDS w podgrupie SGA była istotnie statystycznie niższa niż w podgrupie AGA ( $-1,94 \pm 0,7$  vs  $-1,65 \pm 0,6$ ,  $p < 0,01$ ), natomiast wartość BMI SDS dla wieku kalendarzowego nie różniła się istotnie pomiędzy podgrupami. Po trzecim roku leczenia podgrupa SGA była nadal istotnie statystycznie

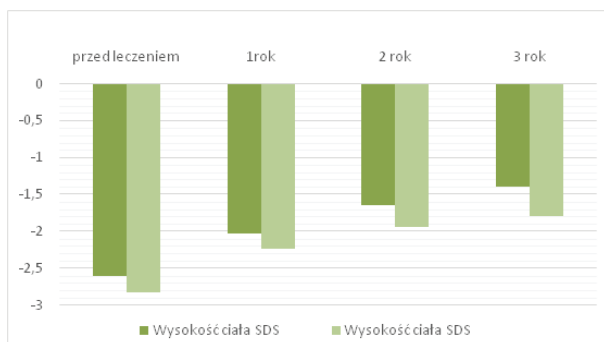
niższa niż podgrupa AGA ( $-1,79 \pm 0,5$  vs  $-1,39 \pm 0,6$ ,  $p < 0,01$ ). BMI SDS dla wieku kalendarzowego nie różniło się istotnie pomiędzy podgrupami. Średnia szybkość wzrastania w każdym z kolejnych lat leczenia rhGH była niższa w podgrupie SGA w porównaniu z podgrupą AGA, ale różnica była istotna statystycznie tylko w drugim roku leczenia ( $7,16 \pm 1,7$  vs  $7,76 \pm 1,4$ ,  $p < 0,05$ ). Charakterystykę parametrów antropometrycznych przed rozpoczęciem leczenia oraz po pierwszym, drugim i trzecim roku leczenia rhGH w obu badanych podgrupach przedstawiono w tabeli II. Wysokość ciała SDS oraz szybkość wzrastania w kolejnych latach leczenia rhGH przedstawiono na ryc. 1 i ryc. 2.

**Tabela II.** Parametry antropometryczne w podgrupie SGA i AGA przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu trzech pierwszych lat leczenia rhGH

**Table II.** Anthropometric parameters in the SGA and AGA subgroup before treatment and during the first three years of treatment with rhGH

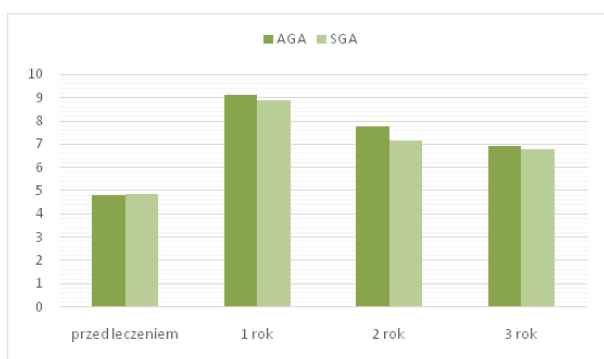
Badane podgrupy	SGA	AGA	Wartość p
Przed rozpoczęciem leczenia			
Liczba pacjentów	37	164	-
Wysokość ciała SDS	$-2,81 \pm 0,5$	$-2,59 \pm 0,6$	$p < 0,01$
HV (cm/rok)	$4,84 \pm 1,1$	$4,82 \pm 1,3$	Ns
BMI SDS	$-0,67 \pm 1,1$	$-0,05 \pm 1,1$	$p < 0,01$
Po pierwszym roku leczenia			
Liczba pacjentów	37	164	-
Wysokość ciała SDS	$-2,24 \pm 0,6$	$-2,03 \pm 0,6$	Ns
HV (cm/rok)	$8,87 \pm 1,7$	$9,10 \pm 1,5$	Ns
BMI SDS	$-0,6 \pm 0,9$	$-0,1 \pm 0,9$	$p < 0,01$
Po drugim roku leczenia			
Liczba pacjentów	35	142	-
Wysokość ciała SDS	$-1,94 \pm 0,7$	$-1,65 \pm 0,6$	$p < 0,01$
HV (cm/rok)	$7,16 \pm 1,7$	$7,76 \pm 1,4$	$p < 0,05$
BMI SDS	$-0,41 \pm 0,8$	$-0,13 \pm 0,8$	Ns
Po trzecim roku leczenia			
Liczba pacjentów	28	93	-
Wysokość ciała SDS	$-1,79 \pm 0,5$	$-1,39 \pm 0,6$	$p < 0,01$
HV (cm/rok)	$6,79 \pm 1,7$	$6,90 \pm 1,6$	Ns
BMI SDS	$-0,41 \pm 0,8$	$-0,17 \pm 0,9$	Ns

Dane przedstawiono jako średnie  $\pm$  SD. Wartość p\* SGA vs. AGA; ns – nieistotne statystycznie; SGA – podgrupa dzieci z niedoborem urodzeniowej masy ciała; AGA – podgrupa dzieci z prawidłową urodzeniową masą ciała. Data are presented as average  $\pm$  SD. The value of p\* SGA vs. AGA; ns – statistically insignificant; SGA – small for gestational age; AGA – appropriate for gestational age



**Ryc. 1.** Wysokość ciała SDS w podgrupie AGA i SGA przed leczeniem i w kolejnych latach leczenia rhGH

**Fig. 1.** Body height (SDS) in the AGA and SGA subgroup before and in the first three years of treatment with rhGH



**Ryc. 2.** Szybkość wzrastania (cm/rok) w podgrupie AGA i SGA przed leczeniem i w kolejnych latach leczenia rhGH

**Fig. 2.** Height velocity (cm/year) in the AGA and SGA subgroup before and in the first three years of treatment with rhGH

Analiza korelacji Spearmana wykazała istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy urodzeniową masą ciała ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,01$ ) oraz urodzeniową długością ciała ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,01$ ) a przyrostem wysokości ciała SDS w pierwszym roku leczenia rhGH ( $\Delta$  wysokość ciała SDS = wysokość ciała SDS po 1 roku – wysokość ciała SDS przed leczeniem).

## Dyskusja

Wyniki badań oceniających efekty leczenia rhGH u dzieci z SNP w zależności od niedoboru urodzeniowej masy ciała nie są w pełni jednoznaczne [20–22]. Celem naszej pracy była ocena wpływu urodzeniowej masy ciała na efekty leczenia rhGH u dzieci zakwalifikowanych do leczenia

z powodu SNP. Analiza parametrów antropometrycznych wykazała, że dzieci podgrupy SGA miały większy deficyt wysokości ciała w porównaniu z dziećmi podgrupy AGA zarówno wyjściowo, przed rozpoczęciem leczenia rhGH, jak i w trakcie leczenia. Dzieci podgrupy SGA wykazywały także tendencję do mniejszej szybkości wzrastania w czasie leczenia rhGH w porównaniu z dziećmi z podgrupy AGA. Podobne rezultaty, wskazujące na wpływ urodzeniowej masy ciała zarówno na wyjściowy deficyt wysokości ciała, jak i późniejszą odpowiedź wzrostową u dzieci z SNP w czasie leczenia rhGH uzyskali Meazza i wsp. [20]. Autorzy wykazali, że dzieci z SGA były istotnie statystycznie niższe od dzieci z AGA zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i w ciągu pierwszych 5 lat leczenia rhGH. Wczesna odpowiedź na leczenie rhGH, definiowana poprzez szybkość wzrastania w pierwszym roku leczenia, była także istotnie statystycznie gorsza w podgrupie SGA, co zdaniem autorów może wynikać z obniżonej wrażliwości na GH i/lub IGF-1 u tych dzieci. Meazza i wsp. podkreślają, że uzyskane przez nich wyniki dowodzą, że urodzeniowa masa ciała jest istotnym czynnikiem wpływającym na efekty leczenia rhGH w ciągu pierwszych 5 lat leczenia i powinna być ona brana pod uwagę w planowaniu przebiegu leczenia dzieci z SNP urodzonych z niedoborem urodzeniowej masy ciała [20]. Balsamo i wsp. [21], którzy także oceniali długoterminową odpowiedź na leczenie rhGH u dzieci z SNP w zależności od urodzeniowej masy ciała, podają, że pomimo porównywalnej odpowiedzi na leczenie rhGH w pierwszym roku, dzieci z SGA pozostawały niższe od dzieci z AGA i miały mniejszą szybkość wzrastania w kolejnych latach leczenia. Autorzy postulują, że gorsza odpowiedź na leczenie w grupie SGA może być związana z czynnikami pozahormonalnymi, niezależnie od niedoboru GH. Ich zdaniem pełna ocena tych różnic wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji, aż do osiągnięcia przez obie grupy wzrostu ostatecznego [21]. Przyczyny gorszej odpowiedzi na leczenie GH u dzieci z SGA nie są dobrze poznane. Etiologia hipotrofii wewnątrzmacicznej jest wieloczynnikowa, najczęściej związana z zaburzeniami funkcji łożyska prowadzącymi do niedożywienia i/lub niedotlenienia płodu. Skutkuje to zarówno zaburzeniami pracy poszczególnych gruczołów wydzielania wewnętrznego, jak i obniżoną wrażliwością receptorów w tkankach obwodowych. Dotyczy to także oporności na działanie GH i IGF-1 [9,10]. Fall i Pandit wykazali ujemną korelację pomiędzy urodzeniową masą ciała a stężeniami



IGF-1 w dzieciństwie. Ich zdaniem podwyższone stężenia IGF-1 u dzieci urodzonych z niską masą ciała mogą warunkować uzyskanie odpowiedniego pourodzeniowego „catch-up” wysokości ciała, ale jednocześnie mogą być jednym z czynników odpowiedzialnych za wyższe wartości ciśnienia tętniczego obserwowane w tej grupie dzieci [23]. Badania Deiber i Chatelain [24] także potwierdziły wyższe stężenia IGF-1 u dzieci z SGA rosnących z taką samą szybkością jak dzieci z AGA. Autorzy podkreślają jednak, że dokładne mechanizmy tych zależności nie są dobrze poznane [24].

Ze względu na to, że okres obserwacji w naszym badaniu obejmował jedynie pierwsze 3 lata leczenia rhGH, nie było możliwe określenie wpływu urodzeniowej masy ciała na ostateczną wysokość ciała leczonych pacjentów. Wyniki badań innych autorów zajmujących się tym zagadnieniem są sprzeczne. Część autorów podaje, że dzieci z SGA osiągają ostatecznie niższą wysokość ciała niż dzieci z AGA [20,21]. Inne badania wykazują, że ostateczna wysokość ciała dzieci z izolowaną SNP leczonych standardowymi dawkami rhGH nie różni się w zależności od urodzeniowej masy ciała [22]. Di Cesare Merlone i wsp. [22] nie wykazali istotnych statystycznie różnic w wysokości ciała pomiędzy grupą SGA i AGA, zarówno przed leczeniem rhGH, jak i po jego zakończeniu. Stwierdzili także, że standardowa dawka stosowana w leczeniu dzieci z SNP jest wystarczająca do osiągnięcia dobrych efektów leczenia niezależnie od urodzeniowej masy ciała [22]. Wyniki te odbiegają od obserwacji innych autorów [20,21] oraz naszych własnych, co jest prawdopodobnie związane z bar-

dzo małą grupą dzieci włączoną do wyżej wspomnianego badania Di Cesare Merlone. Otrzymane przez nas wyniki sugerują, że urodzeniowa masa ciała powinna być uwzględniana w czasie leczenia rhGH u dzieci z SGA zakwalifikowanych do leczenia rhGH z powodu SNP, ponieważ dzieci te mogą wymagać stosowania wyższych dawek rhGH w celu uzyskania podobnego efektu leczenia jak dzieci z AGA i SNP. Badania dotyczące leczenia rhGH dzieci z SGA jasno wskazują, że potrzebują one wyższych dawek rhGH niż dzieci z SNP urodzone z prawidłową masą ciała [25–27]. De Zagher i wsp. [25] potwierdzili skuteczność leczenia rhGH u dzieci z SGA w porównaniu do grupy dzieci z SGA, która nie otrzymała takiego leczenia oraz wykazali, że uzyskany efekt wzrostowy ma związek ze stosowaną dawką rhGH [25]. Podobne wyniki przedstawili także Butenandt i wsp. [26] oraz Boguszewski i wsp. [27].

Otrzymane przez nas wyniki, jak i wcześniejsze badania innych wyżej wymienionych autorów, wskazują, że urodzeniowa masa ciała warunkuje efekty leczenia rhGH u dzieci z SNP i powinna być brana pod uwagę przy podejmowaniu decyzji dotyczących wyboru stosowanej dawki rhGH.

---

## Wnioski

U dzieci z SNP niedobór urodzeniowej masy ciała wiąże się z większym deficytem wysokości ciała u dzieci przed rozpoczęciem leczenia, jak też w trakcie leczenia standardowymi dawkami hormonu wzrostu.

---

## Piśmiennictwo / References

1. Hokken-Koelega A.C., De Ridder M.A., Lemmen R.J., et al.: Children born small for gestational age: do they catch-up? *Pediatr. Res.*, 1995;38, 267-271.
2. Romer R.E.: Zaburzenia hormonalne dzieci i młodzieży. Omnitech Press, 1993.
3. Labarta J., Ruiz J., Molina I.: Growth and growth hormone treatment in short stature children born small for gestational age. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2009;6, 350-357.
4. Karlberg J., Albertsson-Wikland K.: Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr. Res.*, 1995;38, 733-739.
5. Bernstein P.S., Divon M.Y.: Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.*, 1997;40, 723-729.
6. Pyrzak B., Walczak M.: Endokrynologia wieku rozwojowego. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2018.
7. Bozzola E., Meazza C., Arvigo M., et al.: Role of adiponectin and leptin on body development in infants during the first year of life. *Ital J Pediatr.* 2010;36, 26-33.
8. Cianfarani S., Ladaki C., Geremia C.: Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm. Res.*, 2006;65, 70-74.
9. Le Roith D.: Insulin-like growth factors. *N. Engl. J. Med.*, 1997;336, 633-640.
10. Barker D.J., Gluckman P.D., Godfrey K.M. et al.: Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 1993;341, 938-941.
11. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD10 E23) hormonem wzrostu. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz. Urz. Min. Zdrow.*, 2015; 42: zał. B.19.
12. Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9).

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. Urz. Min Zdrow., 2015; 80 zał. B.64.
13. De Zegher F., Hokken-Koelega A.: Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over long term than over the short term. *Pediatrics.*, 2005;115(4), 458-462.
  14. Chatelain P.G., Job J.C., Blanchard J. et al.: Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intra-uterine growth-retarded children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994;78, 1454-1460.
  15. Sas T., de Waal W., Mulder P. et al.: Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and meta-analysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr. Suppl.*, 1997;423, 207-212.
  16. Boguszewski M.C., Lindberg A., Wollmann H.A.: Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age – data from KIGS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014;99(8), 2683-2688.
  17. Boguszewski M., Albertsson-Wikland K., Aronsson S. et al.: Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.*, 1998;87(3), 257-263.
  18. Palczewska I., Niedźwiecka Z.: Somatic development indices in children and youth of Warsaw. *Developmental Period Medicine*, 2001, Suppl I to nr 2, Apr-June, V.
  19. Niklasson A., Albertsson-Wikland K.: Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatr.*, 2008 Feb 29;8, 8.
  20. Meazza C., Pagani S., Pietra B. et al.: Different long-term response to growth hormone therapy in small- versus appropriate-for-gestational-age children with growth hormone deficiency. *Horm. Res. Paediatr.*, 2013;79, 214-219.
  21. Balsamo A., Tassoni P., Cassio A. et al.: Response to growth hormone therapy in patients with growth hormone deficiency who at birth were small or appropriate in size for gestational age. *J. Pediatr.*, 1995;126, 474-477.
  22. Di Cesare Merlone A., Bozzola E., Castelnovi C. et al.: Adult height in patients treated for isolated growth hormone deficiency: role of birth weight. *Horm. Res.*, 2005;63, 102-106.
  23. Fall C.H., Pandit A.N.: Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations. *Arch. Dis. Child.*, 1995;73, 287-293.
  24. Deiber M., Chatelain P.: Functional hyper-somatotropism in small for gestational age (SGA) newborn infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989;68, 232-233.
  25. De Zegher F., Maes M., Gargosky S.E. et al.: High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996 May;81(5), 1887-1892.
  26. Butenandt O., Lang G.: Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 1997 May-Jun;10(3), 275-282.
  27. Boguszewski M.C., Karlsson H., Wollmann H.A., Wilton P., Dahlgren J.: Growth hormone treatment in short children born prematurely – data from KIGS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011;96(6), 1687-1694.