



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

**PRAĆENJE VREDNOSTI
INSULINU SLIČNOG FAKTORA
RASTA TIP 1
U SERUMU I BRZINE RASTA
TOKOM TERAPIJE HORMONOM
RASTA KOD DECE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Jovan Vlaški

Kandidat: Ivana Vorgučin

Novi Sad, 2015. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj:
RBR

Identifikacioni broj:
IBR

Tip dokumentacije: Monografska dokumentacija
TD

Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal
TZ

Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): Doktorska disertacija
VR

Ime i prezime autora: dr Ivana Vorgučin
AU

Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): Prof. dr Jovan Vlaški, redovni profesor
Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
MN

Naslov rada: Praćenje vrednosti insulinu sličnog faktora rasta
tip 1 u serumu i brzine rasta tokom terapije
hormonom rasta kod dece
NR

Jezik publikacije: Srpski (latinica)
JP

Jezik izvoda: srp. / eng.
JI

Zemlja publikovanja: Srbija
ZP

Uže geografsko područje: Vojvodina
UGP

Godina: 2015. godina
GO

Izdavač: autorski reprint
IZ

Mesto i adresa: 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
MA

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8 / stranica 104 / slika 1 / grafikona 12 / tabela 48 / referenci 136 / prilog 1)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Endokrinologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Insulinu sličan faktor rasta tip 1; Hormon rasta; Rast; Tarnerov sindrom; Poremećaji rasta; Deca; Razvoj kostiju; Novorođenče rođeno malo za gestacionu dob
UDK	616-008.6-085.35-053.2 616-007.21-085.35-053.2
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	

Hormon rasta ima ključnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima, anabolički efekti, stimulisanje rasta dugih kostiju, regulacija transkripcije gena u ciljnim ćelijama su uglavnom posredovani preko mitogenog polipeptida, insulinu sličan faktor rasta tip 1 (*insulin like growth factor 1-IGF-1*). Hormon rasta indukuje proizvodnju IGF-1 u jetri, koji reaguje sa receptorima ciljnih organa indukujući rast, odnosno IGF-1 posreduje svim stimulativnim dejstvima hormona rasta na kost, hrskavicu, rast mišića i na metabolizam masti i ugljenih hidrata. U proceni redovnosti, bezbednosti i efikasnosti terapije hormonom rasta koristi se merenje koncentracije IGF-1 u serumu.

Istraživanje je urađeno kao retrospektivno-prospektivna studija, a obuhvatilo je 80 pacijenata na terapiji hormonom rasta koja se kontrolišu i leče na Odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Istraživani uzorak je obuhvatio 80 pacijenata, od kojih 35 dece sa nedostatkom hormona rasta, 24 dece rođene male za gestacionu dob i 21 devojčicu sa Tarnerovim sindromom. Svi ispitanici su praćeni od početka primene hormona rasta i tokom prve dve godine terapije hormonom rasta. U ovom istraživanju su praćeni auksološki i laboratorijski parametri u cilju ispitivanja odgovora na terapiju hormonom rasta. Praćene su bazalne vrednosti IGF-1 i promene nivoa IGF-1 u serumu tokom terapije hormonom rasta i korišćene da bi se ispitao odgovor na terapiju hormonom rasta, praćenjem brzine rasta, promena skora standardnih devijacija - SSD za telesnu visinu i koštanog sazrevanja.

Ciljevi istraživanja su bili da se utvrdi povezanost vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1, brzine rasta i koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta. Takođe je poređena brzina rasta dece sa deficitom hormona rasta, devojčica sa Tarnerovim sindromom i dece rođene male za gestaciono doba na terapiji hormonom rasta.

U istraživanom uzorku, dvogodišnjim praćenjem terapije hormonom rasta je postignut dobar odgovor na terapiju, među decom sa nedostatkom hormona rasta je 71,5% postiglo normalnu telesnu visinu (± 2 SSDTV) posle dve godine terapije hormonom rasta, 79,2% dece rođene male za gestacionu dob i 42,9% devojčica sa Tarnerovim sindromom. Značajna zastupljenost dece prepubertetskog uzrasta na početku terapije hormonom rasta, među decom sa nedostatkom hormona rasta 77,2%, među decom rođenom malom za gestacionu dob 79,1% i među devojčicama sa Tarnerovim sindromom 90,5% što je značajno uticalo na uspešnost

terapije. Tokom terapije hormonom rasta je utvrđeno povećanje brzine rasta i SSD TV kod sve tri grupe ispitanika. U sve tri grupe ispitanika je tokom terapije hormonom rasta utvrđen porast nivoa IGF-1 seruma i SSDIGF-1 i ubrzanje koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta. Za prvih šest meseci terapije nema statistički značajnih razlika među grupama u brzini rasta ($p > 0,05$), dok je za period prve i druge godine terapije hormonom rasta utvrđeno da postoji statistički značajna razlika među grupama ($p < 0,05$), da je brzina rasta kod devojčica za Turnerovim sindromom statistički značajno manja i od brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta ($p < 0,05$), i od brzine rasta kod dece rođene male za gestacionu dob ($p < 0,05$). Među decom sa nedostatkom hormona rasta i dece rođene male za gestacionu dob nema statistički značajne razlike u brzini rasta ($p > 0,5$). U ovom istraživanju je praćenjem auskoloških i laboratorijskih parametara tokom dvogodišnje primene hormona rasta, konstruisano više matematičkih modela za predviđanje odgovora na terapiju hormona rasta koji su statistički veoma značajani sa visokim koeficijentom višestruke linearne korelacije.

U ovom istraživanju nije dobijena statistički značajna korelacija između nivoa promene IGF-1 i brzine rasta za ceo uzorak, kao ni za decu sa nedostatkom hormona rasta, decu rođenu malu za gestacionu dob i devojčice za Turnerovim sindromom. Nije dobijena statistički značajna korelacija između nivoa promene IGF-1 i ubrzanja koštanog sazrevanja za ceo uzorak i za tri grupe pacijenata.

Datum prihvatanja teme od strane 17.01.2012.

NN veća:

DP

Datum odbrane:

DO

Članovi komisije:

(ime i prezime / titula / zvanje /
naziv organizacije / status)

KO

predsednik:

član:

član:

University of Novi Sad

Faculty

Key word

documentation

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type:

Monograph documentation

DT

Type of record:

Textual printed material

TR

Contents code:

Ph. D. Thesis

CC

Author:

Ivana. Vorgučin, MP, teaching assistant

AU

Mentor:

Professor Jovan Vlaški

MN

Title:

Monitoring the levels of insulin-like growth factor type 1 in serum and the rate of growth velocity during growth hormone therapy in children

TI

Language of text:

Serbian

LT

Language of abstract:

eng. / srp.

LA

Country of publication:

Serbia

CP

Locality of publication:

Vojvodina

LP

Publication year:

2015

PY

Publisher:

Author reprint

PU

Publication place:

21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

PP

Physical description: PD	Chapters 8 / pages 104 / pictures 1 / figures 12 / tables 48 / reference 136 / annex 1
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Endocrinology
Subject, Key words SKW	Insulin-Like Growth Factor I; Growth Hormone; Growth; Turner Syndrome; Growth Disorders; Child; Bone Development; Infant,
UC	616-008.6-085.35-053.2 616-007.21-085.35-053.2
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract AB	

Growth hormone plays a key role in many physiological processes. The anabolic effects, the stimulation of growth of the long bones and the regulation of gene transcription in the target cells are mediated mainly via mitogenic polypeptide and insulin-like growth factor type 1 (*insulin like growth factor 1-IGF-1*). Growth hormone induces the production of IGF-1 in the liver, which interacts with receptors of the target organs inducing growth, that is, IGF-1 mediates all the stimulating effects of growth hormone on bone, cartilage, muscle growth and the metabolism of fats and carbohydrates. In assessing the regularity, safety and efficacy of growth hormone therapy, measuring the concentration of IGF-1 in serum is used.

The survey was conducted as a retrospective-prospective study and involved 80 patients treated with growth hormone, monitored and treated at the Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, at the Institute for Health Protection of Children and Youth of Vojvodina in Novi Sad. Investigated sample included 80 patients, of whom 35 children have growth hormone deficiency, 24 children were born small for gestational age and 21 girls with Turner syndrome. All the patients were monitored from the beginning of the administration of growth hormone and during the first two years of growth hormone therapy. In this study, auxological and laboratory parameters were monitored for the purpose of examining the response to treatment of growth hormone. The basal values of IGF-1 and changes in IGF-1 levels in serum, along with monitoring the rate of growth velocity and recent changes in standard deviation - SSD for body height and bone maturation, were monitored during growth hormone therapy and used for the evaluation of the response to growth hormone therapy.

The objectives of the study were to determine the correlation of insulin-like growth factor type 1 values, the growth velocity and maturation of bone during growth hormone therapy. Also, the growth velocity in children with growth hormone deficiency was compared with the growth velocity in girls with Turner syndrome and in children born small for gestational age while treated with growth hormone.

Two-year monitoring of growth hormone therapy in the study sample has shown good response to therapy. 71.5% of children with growth hormone deficiency, 79.2% of children born small for gestational age, and 42.9% of girls with Turner syndrome achieved normal body height (± 2 SSDTV) after two years of growth hormone therapy. There was a significant share of children at prepubertal age at the beginning of growth hormone therapy: 77.2% of children with growth hormone deficiency, 79.1% of children born small for gestational age and 90.5%

of girls with Turner syndrome, which significantly influenced the success of the therapy. During the growth hormone therapy there was an increase of growth velocity and SSD TV in all three groups of children. An increase in levels of IGF-1 serum and SSDIGF-1 and acceleration of bone maturation were determined in all three groups of patients during growth hormone therapy. For the first six months of therapy there was no statistically significant difference between groups in growth velocity ($p > 0.05$), while the period of the first and second year of growth hormone therapy showed a statistically significant difference between groups ($p < 0.05$). The growth velocity in girls with Turner syndrome was significantly lower than the growth velocity in children with growth hormone deficiency ($p < 0.05$) and in children born small for gestational age ($p < 0.05$). Between children with growth hormone deficiency and children born small for gestational age there was no statistically significant difference in growth velocity ($p > 0.5$). By monitoring auxological and laboratory parameters during the two years of application of growth hormone, several highly statistically significant mathematical models for predicting the response to treatment of growth hormone were constructed in this study with a high coefficient of multiple linear correlation.

In this study, there was no statistically significant correlation between the level of change in IGF-1 and growth velocity for the entire sample, as well as for children with growth hormone deficiency, children born small for gestational age and girls for Turner syndrome. There was no statistically significant correlation between the level of change in IGF-1 and acceleration of bone maturation for the entire sample and for the three groups of patients.

Accepted on Scientific Board on: 17th January 2012.

AS

Defended:

DE

Thesis Defend Board:

DB

president:

member:

member:

Najveću zahvalnost dugujem svom mentoru, Prof. dr Jovanu Vlaškom na veri, podršci i podstreku tokom celog procesa izrade disertacije.

Posebno zahvaljujem Prof. dr Draganu Kataniću na svim korisnim sugestijama tokom osmišljavanja teme i tokom izrade disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem svim ispitanicima koji su učestvujući u ovom istraživanju dali veliki doprinos u izradi ove disertacije.

Takođe se zahvaljujem i osoblju Endokrinološkog odeljenja Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine na pruženoj pomoći i razumevanju.

Iznad svega sam zahvalna Nenadu i svojoj porodici.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
Rast	1
Osovina hormon rasta-insulinu sličan faktor rasta tip 1	1
Dejstva hormona rasta	2
Mehanizam dejstva hormona rasta- insulinu sličan faktor rasta tip 1	4
Insulinu slični faktori rasta	5
IGF receptor	6
Porodica vezujućih proteina insulinu sličnog faktora rasta	6
Drugi faktori rasta	7
Inhibitorni peptidi rasta	7
Terapija hormonom rasta	8
Nedostatak hormona rasta	8
Turnerov sindrom	9
Deca rođena mala za gestacionu dob	10
Praćenje terapije hormonom rasta	11
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	13
3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	13
4. MATERIJAL I METODI	14
5. REZULTATI	23
Deskriptivna statistika	23

Deca sa nedostatkom hormona rasta	23
Deca rođena mala za gestacionu dob	28
Devojčice sa Tarnerovim sindomom	34
Komparativna statistika	47
Višestruka linearna regresiona analiza	56
6. DISKUSIJA	63
Deca sa nedostatkom hormona rasta	63
Deca rođena mala za gestacionu dob	68
Devojčice sa Tarnerovim sindomom	75
Uspešnost terapije hormonom rasta	78
Komparativna statistika	82
Višestruka linearna regresiona analiza	83
7. ZAKLJUČAK	88
8. LITERATURA	90

LISTA SKRAĆENICA

BR - brzina rasta

GP – genetski potencijal

HR – hormon rasta

HU – hronološki uzrast

ITM – indeks telesne mase

IGF-1 – insulinu sličan faktor rasta tip 1 (*insulin like growth factor 1*)

IGFBP-3 – treći vezujući protein insulinu sličnog faktora rasta (*insulin like growth factor binding protein 3*)

KS – koštana starost

NHR – nedostatak hormona rasta

PM – porođajna telesna masa

PD – porođajna telesna dužina

PTV – početna telesna visina

TM – telesna masa

TV – telesna visina

SGA - deca rođena mala za gestaciono doba (*small for gestational age*)

SD – standardna devijacija

SSD – skor standardnih devijacija

1. UVOD

Rast

Rast je kompleksan biološki fenomen i predstavlja vitalni deo razvoja dece. Rast daje određenu specifičnost, kako fiziologiji tako i patologiji dečijeg uzrasta i praćenje rasta je dobar pokazatelj fiziološkog, odnosno patološkog zbivanja u organizmu (1). Poremećaji rasta nastaju u različitim genetski uslovljenim bolestima, endokrinološkim poremećajima, hroničnim oboljenjima, poremećajima ishrane i u nepovoljnim psihosocijalnim uslovima. Važno je rano otkrivanje dece sa poremećajima rasta zbog mogućnosti dostizanja normalne telesne visine kod onih poremećaja u kojima postoji efikasan način lečenja (2).

Definicija niskog rasta u dece je utvrđena na arbitrarno određenim kriterijumima (2). Nizak rast označava telesnu visinu koja je ispod 3. percentila, odnosno telesnu visinu koja je više od -2 standardne devijacije (SD) ispod proseka za odgovarajući uzrast i pol (u određenoj sredini) ili telesnu visinu manju od -2 skora standardnih devijacija (SSD ili Z-skor). Nizak rast se klasifikuje u sledeće tri grupe (2-5): fiziološki oblici niskog rasta, idiopatski nizak rast i patološki oblici niskog rasta. Najčešći patološki uzroci niskog rasta su: nedostatak hormona rasta, hipotireoidizam, Turnerov sindrom, deca rođena mala za gestaciono doba (*small for gestational age* -SGA), skeletne displazije, rahitis, celijakija, inflamatorne bolesti creva, hronična bubrežna insuficijencija, nizak rast nakon zračenje glave i kičme, genetski sindromi (Prader-Willijev sindrom, Noonanov sindrom, Silver-Russellov sindrom, Downov sindrom i drugi) i terapija glukokortikoidima u suprafiziološkim dozama (2-5).

Osovina hormon rasta – insulinu sličan faktor rasta tip 1

Hormon rasta je glavni faktor koji reguliše postnatalni rast i u pulsevima se luči iz prednjeg režnja hipofize pod hipotalamičnom kontrolom, regulisanom neurotransmiterima iz viših kortikalnih centara. Hormon rasta je najzastupljeniji hormon prednjog režnja hipofize, sekretuju ga somatotrofne ćelije kontrolisane putem hipotalamičnog rilizing hormona i somatostatina. Hipotalamični rilizing hormoni su peptidi koje se takođe sekretuju u pulsevima, imaju kratak poluživot i svoja dejstva ispoljavaju vezujući se za G protein - vezujući receptor na hipofizi. Hormon rasta je jednolančani, neglikozilirani peptid, sastoji se od 191 aminokiseline, u vidu jezgra sastavljenog od četiri spirale sa dva disulfidna mosta i ima molekularnu težinu 22 kDa. U toku sinteze hormona rasta, prekursori hormona rasta se transportuju od lumena endoplazmatičnog retikuluma, preko Goldžijevog aparata do

sekretornih granula, a uz prirustvo cinka nastaju rastvorljivi oblici hormona rasta koji se mogu skladištiti i po potrebi izlučiti. Na dugom kraku hromozoma 17 (17q22-24) se nalaze geni za hormon rasta (*growth hormone 1- GH1* i *growth hormone 2-GH2*), a njihova ekspresija je regulisana od polimorfnih proksimalnih promotera. Hormon rasta ima ključnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima, ima snažne anaboličke i metaboličke efekte. Anabolički efekti, stimulisanje rasta dugih kostiju, regulacija transkripcije gena u ciljnim ćelijama su uglavnom posredovani preko mitogenog polipeptida, insulinu sličan faktor rasta tip 1 (*insulin like growth factor 1-IGF-1*). Osovina hormon rasta-insulinu sličan faktor rasta tip 1 je visoko regulisani, osetljivi fiziološki sistem. Hormon rasta indukuje proizvodnju IGF-1 u jetri, koji reaguje sa receptorima ciljnih organa indukujući rast, odnosno IGF-1 posreduje svim stimulativnim dejstvima hormona rasta na kost, hrskavicu, rast mišića i na metabolizam masti i ugljenih hidrata. Mala količina IGF-1 u serumu se nalazi u slobodnom obliku, dok se većina nalazi vezana za vezujuće proteine (>95%), grupu od šest proteina. Insulinu sličan faktor rasta tip 1 se uglavnom u serumu nalazi vezan za treći vezujući protein insulinu sličnog faktora rasta (*insulin like growth factor binding protein 3-IGFBP-3*) i kiselo labilnu subjedinicu (*acid labile subunit - ALS*) u ternarnom kompleksu. Ovakva kompleksna veza produžava poluživot IGF-1 u serumu (3-6,9).

Dejstva hormona rasta

Lučenje hormona rasta je pod uticajem različitih hormona, uključujući androgene, estrogene, tiroksin, glukokortikoide, grelin i IGF-1. Direktna metabolička dejstva hormona rasta su u osnovi sinergistička sa dejstvom kortizola, a suprotna delovanju insulina, što dovodi do razvoja dijabetogenih svojstava viška hormona rasta. Hormon rasta pospešuje lipolizu i koncentracije slobodnih masnih kiselina, u vreme gladovanja ovo lipolitičko delovanje hormona rasta se pojačava, dok je u vreme izobilja energije efekat snižen. Na duže staze, što je klinički veoma važno, hormon rasta dovodi do smanjena masnih naslaga. Slobodne masne kiseline i hormon rasta formiraju negativnu povratnu spregu, hormon rasta izaziva lipolizu i povišenje koncentracija slobodnih masnih kiselina što zauzvrat inhibira dalju sekreciju hormona rasta sekrecijom somatostatina. Duži periodi gladovanja i hronične neuhranjenosti su udruženi sa povećanjem amplituda i učestalosti sekrecije hormonom rasta. Nasuprot tome, gojaznost je povezana sa povećanim klirensom i smanjenom sekrecijom hormona rasta, a definitivna visina gojazne dece je manja od njihovog genetskog potencijala (7). Hormon rasta i IGF-1 imaju ulogu u normalnoj homeostazi glukoze. Hormon rasta povećava glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri a smanjuje iskorištavanje glukoze na

periferiji, inhibicijom oksidacije glukoze i sinteze glikogena, dok IGF-1 snižava nivo glukoze stimulacijom iskorištavanja glukoze na periferiji, stimulacijom glikolize i sinteze glikogena, dok ima minimalan uticaj na proizvodnju glukoze u jetri. Hormon rasta povećava bazalni metabolizam putem brojnih mehanizama, uključujući povećanje mišićne mase, povećanje oksidacije slobodnih masnih kiselina i poboljšanu produkciju trijodtironina u periferiji (3-8).

Signal iz hipotalamusa i viših moždanih centara za sekreciju hormona rasta je stimulisan snom i vežbanjem, a inhibisan unosom hrane. Tokom dubokog sna se u pulsevima luči hormon rasta svaka 1-2 sata, a stres, uzbuđenje, hladnoća, operacija dovode do povišenja nivoa hormona rasta. Iako hormon rasta ispoljava svoja dejstva preko IGF-1, nedostaje negativna povratna sprega jednog ciljnog organa, dok je proizvodnja hormona rasta regulisana pozitivnim uticajem hipotalamičnih rilizing hormona i negativnim uticajem somatostatina (7,8).

Sekrecija hormona rasta se povećava tokom detinjstva prema individualnim varijacijama uz značajno više koncentracije tokom puberteta. Anabolni efekti hormona rasta na metabolizam proteina su uglavnom posredovani putem IGF-1, ovi efekti promovišu rast dugih kostiju, utičući na aktivnu proliferaciju ćelija hrskavica na epifiznim pukotinama. Ovaj nagli prirast u telesnoj visini tokom i nakon puberteta prestaje nakon zatvaranja epifiznih pukotina. Hormon rasta ima snažan uticaj na koštani metabolizam, indirektno preko IGF-1 koji snažno korelira sa gustinom koštane mase. Hormon rasta i IGF-1 mogu uticati na apsorpciju kalcijuma i nivo aktivnog vitamina D. Sa starenjem se smanjuju nivoi i hormona rasta i IGF-1 kao i njihova dejstva te je zbog pravilnog tumačenja nalaza i testova neophodno poređenje nalaza sa normativima za uzrast i pol (3-8).

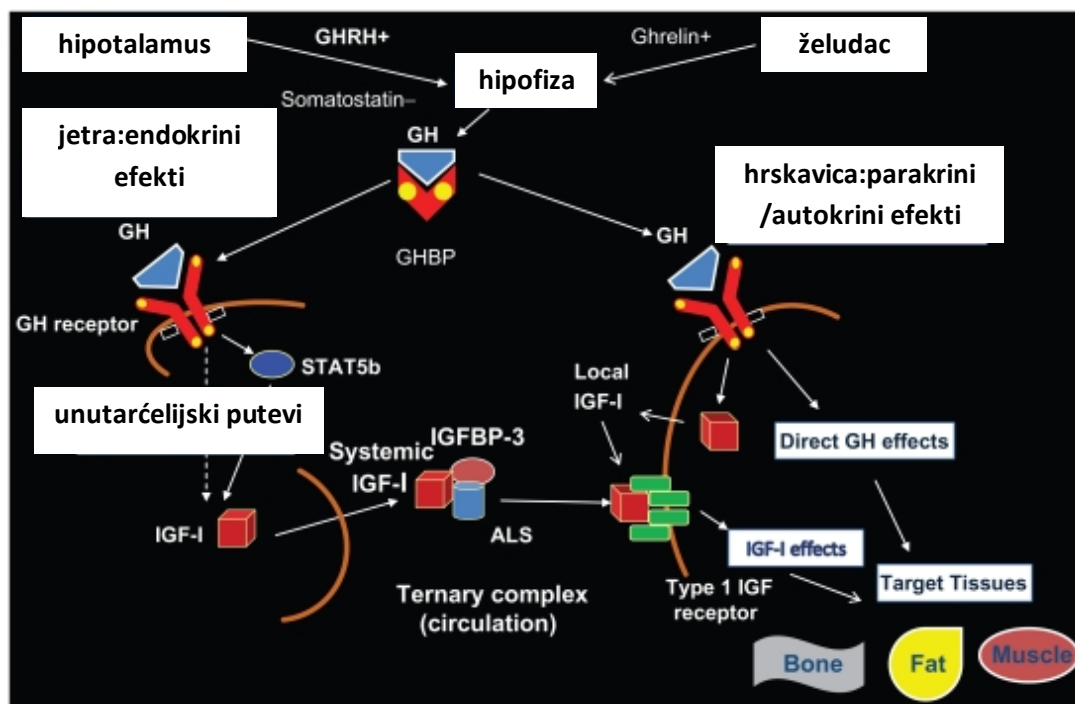
Hormon rasta ispoljava svoja anabolna dejstva putem podsticanja rasta epifiza, aktivnosti i diferencijacije osteoklasta, stimulacije aktivnosti osteoblasta uz povećanje koštane mase. U masnom tkivu je povećana lipoliza inhibicijom lipoprotein lipaze uz smanjen transport glukoze i lipogenezu. U mišićima je povećan transport aminokiselina, zadržavanje azota uz povećanu potrošnju energije sa posledičnim uvećanjem bezmasnog tkiva. Hormon rasta povećanjem glomerulske filtracije dovodi do zadržavanja vode i natrijuma, što je vrlo važno primetiti u toku primene hormona rasta kada se evidentira kao blag otok dorzuma šaka i stopala (7,8).

Pored dejstava hormona rasta koja se ispoljavaju putem IGF-1, opisana su i nezavisna dejstva od IGF-1 što se može objasniti dejstvima hormona rasta koja ne omogućava IGF-1, kao što su insulinska rezistencija i zadržavanje azota. Hormon rasta ima dijabetogeno delovanje, dok IGF-1 u svojim dejstvima dovodi do snižavanja nivoa glikemije što je uslovilo da se istražuju dejstva hormona rasta koja nisu poredovana preko IGF-1, u vidu lipolize, transporta aminokiselina u dijafragmu, srce i produkcija specifičnih hepatičnih proteina. Hormon rasta takođe može da stimuliše različita dejstva bez posredovanja IGF-1, direktnim delovanjem na preondrocite i stimulacijom ćelija prekursora. Nadalje diferentovane ćelije luče IGF-1 i tako IGF-1 peptidi u svojim dejstvima kao faktori rasta ne deluju kao klasični endokrini faktori nego kao parakrini i autokrini faktori rasta. Predmet daljih istraživanja su dejstva hormona rasta u normalnom ljudskom starenju i u uslovima katabolizma (7,8).

Mehanizam dejstva hormona rasta- insulinu sličan faktor rasta tip 1

Hormon rasta ispoljava svoje dejstvo na ćeliju preko receptora hormona rasta koji se nalaze u svim ciljnim tkivima, broj im je promenljiv i pod uticajem hormona rasta, ali i dugih činilaca. Gen za humani receptor hormona rasta je nalazi na hromozomu 5 (5p13.1-p12). U kontaktu hormona rasta sa receptorom se stvara kompleks hormon rasta-receptor, koji se sastoji od jednog molekula hormona rasta i dva molekula receptora i dolazi do hormon rasta indukovane dimerizacije receptora što je neophodno za ispoljavanje dejstva hormona rasta i utiče na efikasnost i duži polživot hormona rasta. Dva različita dela hormona se vezuju za receptor i dimerizuju, a ova interakcija dovodi do promena u citoplazmi i transdukcionog intraćelijskog signala. Aktivacija receptora brzo regrutuje jedan od četiri člana "Janus povezane kinaze JAK" familije tandem kinaza (TKs) tako nazvanih zbog dvoičnog rimskog božanstva Janus, zbog prepoznatljivih tandem kinaza na karboksiterminalnim krajevima. Hormon rasta dimerizacijom receptora okuplja molekule JAK familije koje postaju fosforilovane. Glavni nizvodni supstrati JAK su STAT familija proteina (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), dakle hormon rasta ispoljava svoja dejstva aktivacijom JAK-STAT signalnog puta. Dvostruka aktivnost proteinskog STAT dela signalnog puta u vidu prenosa signala u citoplazmi i nuklearne aktivacije transkripcije su obezbeđeni aktivacijom od fosforilizovane JAK familije. Fosforilizovani STAT proteini su udaljeni od kompleksa receptor – tirozin kinaze i sami dimerizuju pristup jedru, gde aktiviraju ciljne gene, one koji regulišu proliferaciju i diferencijaciju ciljnih ćelija. Jedan od glavnih ciljeva hormona rasta je aktivacija IGF-1 gena i nadalje ispoljavanja dejstava hormona rasta putem IGF-1. Signalni put JAK familije se ne fokusira isključivo na STAT proteine, receptor hormon rasta

signalizira i preko puta MAP (mitogenom-aktivirane proteinske) kinaze i PI3 (fosfatidilinozitol 3) kinaze (slika 1). Ova preklapanja puteva mogu objasniti neke od brzih metaboličkih dejstava hormona rasta (3-9).



Slika 1. Hormon rasta-IGF-1 osovina (Reh CS, Geffner ME. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. Clin Pharmacol 2010; 2: 111–22).

Insulinu slični faktori rasta

Insulinu slični faktori rasta ili somatomedini čine porodicu peptida koji su otkriveni 1957. godine. Salmon i Daughaday su prvi pokazali da su ovi faktori rasta zavisni od hormona rasta i daljim istraživanjima je potvrđeno da posreduju u mnogim anabolnim i mitogenim dejstvima hormona rasta. Dalja istraživanja su potvrdila delovanja ovih peptide, u vidu dejstava insulina na mišiće i masno tkivo i ispitivanjem mitogenih faktora seruma životinjskih modela. Ova porodica peptida je nazvana jednim imenom somatomedini 1972. godine, da bi 1978. godine Rinderknecht i Humbel izolovali dva aktivna somatomedina iz ljudske plazme koja su pokazala nevorovatnu strukturnu sličnost sa proinsulinom i nazvani insulinu slični faktori rasta, IGF-1 i IGF-2 (3-8).

IGF-1 je peptid sastavljen od 70 aminokiselina, dok je IGF-2 je sastavljen od 67 aminokiselina i ova dva peptida su strukturno dosta povezani i imaju oko 50% sličnosti u aminokiselinskom sastavu sa insulinom. Kao i insulin, IGF-1 i IGF-2 imaju dva lanca koja su povezana disulfidnim vezama. Sa druge strane, strukturne razlike u odnosu na insulin su u regionu povezivanja i u posedovanju karboksi-terminalnih nastavaka kod IGF-1 i IGF-2. Ove strukturne sličnosti su važne zbog sposobnosti vezivanja oba faktora rasta za insulinske i insulina za IGF-1 receptore. Takođe strukturne različitosti objašnjavaju nemogućnost vezivanja insulina za vezujuće proteine – IGFBP (4,8).

IGF-1 i IGF-2 su kodirani pojedinačnim genima, humani IGF-1 gen se nalazi na dugom kraku hromozoma 12 (12q23.2), dok se humani IGF-2 gen nalazi na kratkom kraku hromozoma 11 (11p15.5), pored gena za insulin. Kontrola IGF gena je vrlo složena i tako se može objasniti varijabilnost tkivne ekspresije, različite ekspresije kod embriona, fetusa, deteta i odraslog (7,8).

IGF receptor

Dosadašnjim istraživanjem su opisana dva tipa receptora za IGF, tip 1 i tip 2. Tip 1 receptora je u bliskoj vezi sa insulinskim receptorom i kodiran je genom na hromozomu 15 (15q26.3). Oba tipa receptora imaju dve alfa subjedinice i dve beta subjedinice povezane disulfidnim vezama. Na alfa subjedinici se nalaze mesta vezivanja IGF-1, dok se na beta subjedinici se nalaze mesta vezivanja adenozin-trifosfata (ATP) i tirozin kinaza u toku prenosa signala preko receptor. Tip 1 IGF receptora posreduje biološkim dejstvima IGF na svim tipovima ćelija aktivacijom specifičnih intraćelijskih puteva. Za razliku od tipa 1 IGF receptora koji vezuje oba peptida, IGF-1 i IGF-2 sa visokim afinitetom i insulin sa nižim afinitetom, tip 2 IGF receptora vezuje samo IGF-2 sa visokim afinitetom. Većina studija je pokazala da su mitogeno i metaboličko delovanje IGF-1 i IGF-2 posredovani uglavnom putem tipa 1 IGF receptora i to aktivacijom tirozin kinaznog signalnog puta (7,8).

Porodica vezujućih proteina insulinu sličnog faktora rasta

Mala količina IGF-1 u serumu se nalazi u slobodnom obliku, dok većina IGF-1 cirkuliše vezana za vezujuće proteine (>95%), grupu od šest proteina. Postojanje ovakve veze omogućava i olakšava transport IGF-1 do ciljnih ćelija, produžava poluživot IGF-1 peptida i učestvuje u modeliranju interakcije IGF-1 sa površinskim receptorima. Takođe je opisana i inhibitorna uloga u vidu kompeticije za receptore, IGFBP prema IGF-1. Pored uloge u

vezivanju IGF-1 i posredovanju u delovanju IGF-a, opisane su i IGF nezavisna delovanja IGFBP u vidu stimulacije i inhibicije rasta pojedinih tipova ćelija, direktna indukcija apoptoze i modulaciju aktivnosti drugih faktora rasta preko sopstvenih receptora. Relativne količine IGFBP se razlikuju u zavisnosti od bioloških tečnosti, IGFBP-1 se nalazi u amnionskoj tečnosti, IGFBP-2 u cerebrospinalnoj i semenoj tečnosti. IGFBP-3 je glavni vezujući protein u humanom serumu i pokazuje jasnu zavisnost od hormona rasta. Među porodicom vezujućih proteina, IGFBP-3 i IGFBP-5 su jedinstveni po tome što cirkulišu u serumu kao deo ternarnog kompleksa sastavljenog od IGFBP-3 ili IGFBP-5, IGF peptida i kiselo labilne subjedinice (*acid labile subunit - ALS*). Određivanje IGFBP-3 ima veliku kliničku korist u dijagnostici nedostatka hormona rasta, ima veliku specifičnost, manje je uzrasno specifičan i ima manju osetljivost od IGF-1 (3-9).

Drugi faktori rasta

U istraživanju fiziologije i patologije rasta opisani su i drugi faktori rasta, porodica od 23 fibroblastna faktora rasta i receptora, epidermalni faktori rasta i receptori, endotelin, trombocitni faktori rasta, vaskularni epitelni faktori rasta, hematopoetski faktori rasta, interleukini, interferoni, faktori rasta nerava, neurotrofni faktori i drugi (7,8).

Inhibitorni peptidi rasta

Od posebnog interesovanja u istraživanjima je grupa citokina koji mogu negativno da moduliraju rast ćelija, opisani su transformišući faktor rasta β , inhibin, aktivin, anti-Mullerian hormon i drugi peptidi. Inhibitorni efekti ovih peptida na rast mogu imati velikog uticaja u lečenju maligniteta (7,8).

Pulsatilno lučenje hormona rasta iz hipofize daje ograničene informacije prilikom rutinskog vađenja krvi, te se shodno tome izvode provokacioni testovi sekrecije hormona rasta ili se određuje spontana 24h sekrecija hormona rasta. Sekrecija hormona rasta je pod uticajem brojnih fizioloških stanja, uhranjenost, faza sna, gladovanje, fizička aktivnost, stres, polni hormoni i starenje. Serumska koncentracija estradiola je dominantan faktor koji utiče na sekreciju hormona rasta, dok nivoi testosterona utiču na nivo IGF-1. Danas je serumska vrednost IGF-1 postala korisna metoda u dijagnostici i terapiji poremećaja sekrecije hormona rasta jer proizvodnja IGF-1 u jetri direktno zavisi od sekrecije hormona rasta. Za razliku od hormona rasta koji se luči pulsatilno, nivoi IGF-1 se nalaze u visokim koncentracijama u serumu uz malo dnevnih oscilacija (11). U serumu fetusa su koncentracije IGF-1 niske, u

pozitivnoj korelaciji sa gestacionom starošću i porođajnom težinom. Koncentracije IGF-a u novorođenčeta predstavljaju 30-50% nivoa IGF-a odraslih, postepeno rastu tokom detinjstva uz postizanje adultnih koncentracija u doba puberteta. Tokom puberteta dolazi do dvostrukog ili trostrukog povećanja nivoa IGF pod dejstvom skoka hormona rasta usled pulsa gonadnih steroida, a koncentracije bolje koreliraju sa stadijumom polnog razvoja i koštanom starošću, nego sa hronološkom dobi (3). Nakon adolescencije dolazi do progresivnog pada nivoa IGF-1 seruma. Koncentracije IGF-1 i IGFBP-3 u serumu zavise od sekrecije hormona rasta, ali i od pola, uzrasta i stanja uhranjenosti. Niske koncentracije IGF-1 i IGFBP-3 ukazuju na poremećaj u sekreciji hormona rasta pod uslovom da se isključe drugi uzroci kao što su pothranjenost i bolesti jetre. Dakle, IGF-1 i IGFBP-3 su važni parametri za dijagnostiku niskog rasta i praćenje terapije hormonom rasta (3,5, 11-13).

Terapija hormonom rasta

Raben je prvi primenio preparat hormona rasta izolovan iz ljudskih hipofiza 1958. godine, a od 1985. godine se primenjuje rekombinantni hormon rasta (14). Ciljevi terapije hormonom rasta su normalizacija telesne visine i brzine rasta tokom detinjstva i postizanje normalne telesne visine u odrasloj dobi. Terapija hormonom rasta ima za cilj: normalnu telesnu visinu, normalnu koštanu masu i telesni sastav, kao i da se poboljša kvalitet života (2). Indikacije za terapiju hormonom rasta odobrene od strane FDA (*US Food and Drug Administration*) u pedijatrijskoj populaciji su nedostatak hormona rasta, idiopatski nizak rast, Nunenin sindrom, Prader-Vilijev sindrom, deca rođena mala za gestacionu dob (SGA), Tarnerov sindrom, hronična bubrežna insuficijencija i nizak rast uslovljen mutacijom SHOX (*short stature homeobox*) gena. Prema EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) smernicama indikacije za primenu hormona rasta kod dece su nedostatak hormona rasta, Prader-Vilijev sindrom, deca rođena mala za gestacionu dob (SGA), Tarnerov sindrom, hronična bubrežna insuficijencija i nizak rast uslovljen mutacijom SHOX (*short stature homeobox*) gena. U našoj zemlji se hormon rasta primenjuje kod dece, u sledećim indikacijama: nedostatak hormona rasta, Tarnerov sindrom, kod dece rođene male za gestaciono doba (SGA) i kod Prader-Vilijevog sindroma (2,14-16).

Nedostatak hormona rasta

Nedostatak hormona rasta je jedan od endokrinih uzroka niskog rasta kod dece koji nastaje zbog poremećaja hipotalamičke kontrole lučenja hormona rasta ili nesposobnosti same hipofize da luči hormon rasta. Nedostatak hormona rasta može biti kompletan ili

parcijalan, a takođe i kao izolovan oblik, ili u kombinaciji sa višestrukim hipofiznim nedostatkom drugih hormona. U kliničkoj praksi se mogu definisati dve podgrupe nedostatka hormona rasta: idiopatski nedostatak hormona rasta i nedostatak hormona rasta poznatog porekla (kongenitalni/genetski ili stečen/organski). Postavljanje dijagnoze nedostatka hormona rasta u detinjstvu predstavlja složen proces koji zahteva kliničko praćenje sa biohemijskom analizom osovine hormon rasta-IGF, dopunjenu sa genetskim i radiološkim ispitivanjima. Glavni klinički kriterijum je nizak rast sa telesnom visinom ispod -2SD od proseka za uzrast i pol i niska brzina rasta (<4,5 cm/godišnje). Zaostajanje u rastu je primarna karakteristika nedostatka hormona rasta u detinjstvu, a neke od kliničkih karakteristika su: male šake i stopala, nagomilavanja masnog tkiva na abdomenu i grudnom košu, lutkasto lice, tanka, retka kosa, piskav glas, u novorođenačkom uzrastu epizode hipoglikemije i mali penis kod dečaka. Biohemijska dijagnoza se zasniva na nalazu subnormalne sekrecije hormona rasta (<10 ng/ml ili <20 mJ/l) u najmanje dva stimulaciona testa sa ili bez nalaza niskih koncentracija IGF-1 i IGFBP-3. Najčešće korišćeni testovi su insulinski, argininski, klonidinski, glukagonski i L-dopa test. Koncentracije IGF-1 i IGFBP-3 ispod -2SD od proseka upućuju na postojanje nedostatka hormona rasta. Radiografijom leve šake i doručja se utvrđuje usporeno koštano sazrevanje, a dijagnoza se može upotpuniti radiološkim ispitivanjem (magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija hipotalamo-hipofizne regije) i genetskim ispitivanjem. Niski nivoi IGF-1 i IGFBP-3 ukazuju na anomaliju sprege hormona rasta, ali je potrebno isključiti i ostale uzroke niskog nivoa IGF-1 kao što su pothranjenost, hepatitis, loše kontrolisani dijabetes i hipotireoidizam. U proceni redovnosti i bezbednosti terapije hormonom rasta koristi se merenje koncentracije IGF-1 i IGFBP-3 u serumu. Suprafiziološki nivoi IGF-1 (iznad 2,5 SD), naročito u kombinaciji sa subnormalnim nivoima IGFBP-3 se moraju izbegavati i korigovati sniženjem doze hormona rasta zbog mitogenog i potencijalno onkogenog uticaja suprafizioloških nivoa slobodnog IGF-1 u serumu (2,3,5,14-17).

Tarnerov sindrom

Tarnerov sindrom se definiše gubitkom ili strukturnom abnormalnošću jednog X hromozoma uz karakterističnu kliničku semiotiku. Niska telesna visina je rezultat umereno izraženog zaostajanja u intrauterusnom rastenju, sporog rasta u periodu odojčeta i detinjstvu, izostanak pubertetskog skoka rasta uslovljeno nedostatkom sekrecije estrogena iz ovarijuma, zaostajanja koštanog sazrevanja i haploinsuficijencije SHOX gena. Kod Tarnerovog sindroma postoji izvestan stepen rezistencije na delovanje hormona rasta i IGF-1 jer se u

osnovi niskog rasta ne radi o deficitu hormona rasta. Dostizanje normalne telesne visine u odraslom dobu, visine iznad 10. percentila, ili visine koja je što bliža genetski determinisanoj visini je realan cilj za većinu devojčica sa Turnerovim sindromom kod kojih se terapija hormonom rasta primeni u suprafiziološkim dozama u odgovarajućem uzrastu. Lečenje suprafiziološkim dozama hormona rasta imaju za rezultat više koncentracije IGF-1 od normale za određene godine (2,3,10,18,19).

Deca rođena mala za gestaciono doba (SGA)

Detete rođeno malo za gestacionu dob ima telesnu masu i/ili telesnu dužinu koja je -2 SD ispod proseka telesnih masa, odnosno dužina novorođenčadi uporedivog gestacionog doba iz određene populacije. Kod većine dece rođene male za gestaciono doba, mala telesna masa i dužina na rođenju su posledica intrauterusnog zastoja u rasteњу uzrokovano maternalnim, placentalnim ili fetalnim uzrocima (2,3,5). Većina dece rođenih malih za gestaciono doba tokom prvih godinu dana prolazi kroz fazu ubrzanog (catch up) rasta koji se obično završava do kraja druge godine kada 90% dece dostiže normalnu telesnu visinu ili visinu koja je u skladu sa genetskim potencijalom. Indikacije za terapiju hormonom rasta kod deteta malog za gestacionu dob su: telesna masa i/ili dužina na rođenju -2 SD ispod proseka, aktuelna telesna visina ispod -2,5 SD, uzrast iznad 4 godine i brzina rasta ispod proseka (<4,5 cm/godišnje). Odluka o započinjanju primene hormona rasta se donosi na osnovu kliničkih parametara (u uzrastu 2 godine u SAD, a u Evropi u uzrastu 4 godine), a rutinsko izvođenje stimulacionih testova se ne preporučuje. Terapija hormonom rasta ima uticaj na linearni rast, ali i druga povoljna metabolička (snižavanje ukupnog i LDL holesterola), kardiovaskularna (sniženje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska) i psihosocijalna delovanja. Kod dece male za gestaciono doba u toku terapije hormonom rasta je moguć suprafiziološki porast IGF-1 seruma (iznad 2SD) kada se preporučuje smanjenje doze hormona rasta. Kod SGA dece može se naći veliki broj varijanti u sprezi hormon rasta-IGF-1, tako da neka deca imaju nizak stimulisani ili spontani nivo hormona rasta, kao i nivoe IGF-1 i IGFBP-3, dok druga SGA deca imaju normalan nivo hormona rasta uz niske nivoe IGF-1 i IGFBP-3 što upućuje na to da ova deca imaju smanjenu osetljivost na hormon rasta. Pronađeni su i visoki i normalni nivoi hormona rasta i IGF-1 što ukazuje na smanjenu osetljivost na IGF-1. Kombinacija ovih promena osovine hormon rasta-IGF-1 može se naći kod SGA dece bez mogućnosti sustizanja rasta, a kod ove dece egzogeni hormon rasta indukuje sustizanje rasta savladavanjem očiglednog otpora na dejstvo osovine hormon rasta-IGF-1 (2,3,5,20-23).

Prader-Vilijev sindrom

Deca sa ovim sindromom pokazuju umereno zaostajanje u prenatalnom rastu, skoro normalnu brzinu rasta u detinjstvu i izostanak pubertetskog skoka rasta. Spontana sekrecija i odgovor hormona rasta u toku stimulacionih testova su subnormalni, brzina rasta i IGF-1 su niski u odnosu na stepen gojaznosti. Terapija hormonom rasta dovodi do porasta brzine rasta, stimuliše porast mišićne mase, smanjuje sadržaj masti u organizmu, time odlaže pojavu dijabetesa tip 2, takođe povećava gustinu koštanog tkiva, poboljšava fizičke sposobnosti i povećava snagu disajne muskulature (2,3,7).

Hronična bubrežna insuficijencija

Nedovoljna ishrana, anemija i hronična metabolička acidoza doprinose zastoju u rastu, dok visoki bazalni nivoi i izražen odgovor u toku stimulacionih testova, smanjeni nivoi IGF-1, povećani nivoi IGFBP3 ukazuju na postojanje rezistencije na delovanje hormona rasta. Primena hormona rasta u farmakološkim dozama omogućuje prevazilaženje inhibitornog delovanja visokih nivoa IGFBP3 na rastenje, odnosno omogućuje direktan stimulacioni efekat na brzinu rasta (2).

Praćenje terapije hormonom rasta

Tokom primene hormona rasta su neophodne kontrole deteta svakih 3 do 6 meseci radi merenja telesne visine, telesne mase, procene brzine rasta, praćenja pubertetskog razvoja, kontrole metabolizma glukoze (glikozilirani hemoglobin-HgbA_{1c}), metabolizma lipida (lipidni status), praćenje nivoa IGF-1 i IGFBP-3 radi korigovanja doza hormona rasta zbog njihovog potencijalno mitogenog efekta. Tokom terapije hormonom rasta očekuje se porast brzine rasta, korekcija lipidnih poremećaja u serumu, porast gustine koštanog tkiva, izmene u telesnom sastavu na račun porasta mišićnog u odnosu na masno tkivo i poboljšanje kvaliteta života. Dobrim odgovorom na terapiju hormonom rasta se smatra porast u visinu od oko 1 cm mesečno (10+/-3cm godišnje) tokom prve godine terapije. Tokom druge godine prosečan porast iznosi 7-8 cm, a kasnije se uz primenu adekvatnih supstitucionih doza hormona rasta održava na nivou koji odgovara normalnoj brzini rasta za odgovarajući pol i uzrast. Praćenje IGF-1 i IGFBP-3 se koristi za korigovanje terapijskih doza hormona rasta, a povećanje IGF-1 preko 2,5 SD znači da terapijsku dozu hormona rasta treba smanjivati. Praćenje IGF-1 i promena u telesnoj visini u toku terapije hormonom rasta mogu pomoći lekaru u razlikovanju dobrog odgovora i staturalnog rasta od nekih oblika neosetljivosti na terapiju hormonom

rasta, gde je potrebno primeniti neke modifikovane terapijske protokole. Određivanje serumskog IGF-1 je neophodno za racionalno praćenje sigurnosti terapije hormonom rasta zbog potencijalnog onkogenog efekta povezanim sa visokim nivoom slobodnog IGF-1 i potencijalnog kardiovaskularnog rizika kod niskih nivoa IGF-1 (2,3,15,16,24-26).

Mnogo napora je uloženo u dijagnostiku nedostatka hormona rasta u dece i predikciju odgovora na terapiju hormonom rasta. Rast pre terapije hormonom rasta, hronološka dob na početku terapije, razlika prediktivne visine i visine roditelja su se pokazali kao dobri klinički prediktivni pokazatelji. Dobri biohemijski pokazatelji su SSD IGF-1 (skor standardne devijacije za IGF-1) i maksimalna vrednost hormona rasta tokom stimulacionih testova, od kojih jedan mora biti insulinski (27). Terapija hormonom rasta dovodi do porasta brzine rasta i povećanja telesne visine u odrasloj dobi kod dece sa različitim oblicima niskog rasta. Značajna varijabilnost u odgovoru na terapiju hormonom rasta kod dece sa istim ili različitim oblicima niskog rasta zahteva donošenje odluka da li započinjati terapiju hormonom rasta, kada, u kojoj dozi, koliko dugo i postavlja se pitanje kakav odgovor možemo očekivati (28-31).

Odgovor na terapiju hormonom rasta je uslovljen mnogobrojnim činiocima i vrlo je promenljiv zbog različite osetljivosti tkiva na hormon rasta kod dece, a standardizacija doza je bila neophodna zbog nepostojanja dobrih pokazatelja individualnog reagovanja na terapiju hormonom rasta. Da bi se došlo do dobrog prognostičkog modela odgovora na terapiju hormonom rasta, mnogi istraživači su pokušali da odgovor pronađu među kliničko-auksološkim informacijama o pacijentu (28-31, 38,39), podacima o terapiji, kao i među biohemijskim pokazateljima (34-37). Napredak u genetskim ispitivanjima donosi još pokazatelja koji nam mogu pomoći u predikciji odgovora na terapiju hormonom rasta. Ispitivan je polimorfizam IGF-1, kao samostalan ili u kombinaciji sa polimorfizmom receptora hormona rasta i IGFBP-3 i njihov uticaj na odgovor na terapiju hormonom rasta (40). Prediktivni model može pomoći u individualnom planiranju terapije hormonom rasta i prilagođavanju terapije na osnovu ranog i kasnijeg odgovora na terapiju, sa ciljem dostizanja visine koja što više odgovara genetskom potencijalu. Tokom terapije hormonom rasta se mora uzeti u obzir i moguć loš odgovor na terapiju kao posledica emotivno-socijalno-psiholoških problema, kao tehničke poteškoće prilikom primene hormona rasta ili odsustva komplikacije (41). Individualno prilagođavanje terapije hormonom rasta svakako bi imalo uticaja na planiranje i smanjenje troškova terapije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Utvrditi povezanost vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta.
- Utvrditi povezanost vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta.
- Poređenje brzine rasta dece sa deficitom hormona rasta, devojčica sa Turnerovim sindromom i dece rođene male za gestaciono doba na terapiji hormonom rasta.

3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Postoji negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta.
2. Povišenje vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 seruma tokom terapije hormonom rasta utiču na povećanje brzine rasta i ubrzanje koštanog sazrevanja.
3. Najveća brzina rasta tokom terapije hormonom rasta je kod dece sa deficitom hormona rasta.

4. MATERIJAL I METODI

Istraživanje je urađeno kao retrospektivno-prospektivna studija, a obuhvatilo je 80 pacijenata na terapiji hormonom rasta koja se kontrolišu i leče na Odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu.

Istraživani uzorak je obuhvatio 35 dece sa nedostatkom hormona rasta, 24 dece rođene male za gestacionu dob i 21 devojčicu sa Turnerovim sindromom. Svi ispitanici su praćeni od početka primene terapije hormonom rasta i tokom prve dve godine terapije.

Analizirani su sledeći parametri: uzrast na početku terapije, pol, auksološki parametri (telesna masa-TM, skor standardnih devijacija za telesnu masu-SSDTM, telesna visina-TV, skor standardnih devijacija za telesnu visinu-SSDTV, indeks telesne mase-ITM, skor standardnih devijacija za indeks telesne mase-SSDITM, brzina rasta-BR, genetski potencijal-GP, razlika GP i početne telesne visine-GP-PTV), doza hormona rasta ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$), koštana starost-KS, razlika KS i hronološkog uzrasta-KS-HU i biohemijski pokazatelji (insulinu sličan faktor rasta tip 1-IGF-1, skor standardnih devijacija za insulinu sličan faktor rasta tip 1-SSDIGF-1, treći vezujući protein insulinu sličnog faktora rasta-IGFBP-3 i odnos IGF-1/IGFBP-3). Analizirane su bazalne vrednosti navedenih parametara na početku terapije hormonom rasta, vrednosti nakon šest meseci, godinu i dve godine terapije hormonom rasta.

Podaci o ispitanicima koji su uključeni u istraživanje prikupljeni su pregledanjem medicinske dokumentacije i ubačeni u protokol istraživanja. Podaci su prikupljeni uz prethodnu pismenu saglasnost roditelja, odnosno zakonskog staratelja, svakog pacijenta koji je uključen u istraživanje, a nakon dobijanja pune informacije o istraživanju. Svoju saglasnost za učešće deteta u istraživanju, roditelj-staratelj je potvrdio potpisivanjem teksta informisanog pristanka.

Prilog 1.

Informisani pristanak

INFORMISANI PRISTANAK ZA KORIŠĆENJE MEDICINSKIH PODATAKA O PACIJENTU

Poštovani,

U Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, na Odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, sprovodi se istraživanje sa temom „Praćenje vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 u serumu i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta kod dece”.

Prilikom odlučivanja o započinjanju terapije hormonom rasta kod Vašeg deteta, dobili ste informacije o korisnosti terapije hormonom rasta, načinu sprovođenja terapije, potrebom za redovnim kontrolama, kao i o eventualnim mogućim neželjenim dejstvima. Ovo istraživanje bi trebalo da pomogne da se unapredi lečenje dece niskog rasta. Za ovo istraživanje će se koristiti podaci o Vašem detetu dobijeni pri redovnim pregledima koji se inače sprovode kada je dete na terapiji hormonom rasta.

Neće se raditi nikakvi dopunski postupci.

Da bi sve informacije bile prikupljene i da bi se došlo do zaključka koji se odnose na pomenuto, *potrebni su podaci iz medicinske dokumentacije Vašeg deteta* tokom lečenja na Odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine.

Učešće Vašeg deteta u ovom istraživanju je dobrovoljno i nije obavezujuće. U svakom momentu Vi i Vaše dete možete odustati od učešća. Ako Vi i Vaše dete ne želite da učestvujete u istraživanju, nikakvih posledica nećete imati ni Vi ni Vaše dete.

Za ovo ispitivanje nećete dobiti materijalnu nadoknadu.

Podaci koji se prikupe iz medicinske dokumentacije Vašeg deteta su tajni i biće korišćeni samo u ovom istraživanju, i to bez otkrivanja Vašeg identiteta i identiteta Vašeg deteta.

Unapred Vam se zahvaljujem na razumevanju i Vašoj saglasnosti za korišćenje medicinskih podataka o Vašem detetu.

Ispitivanje sprovodi Ass. dr Ivana Vorgučin, specijalista pedijatar, magistar medicinskih nauka, koja Vam stoji na raspolaganju za razjašnjenje svih eventualnih nejasnoća.

Potpis lekara

PRISTANAK RODITELJA / ZAKONSKOG STARAOCA

Pročitao/la sam tekst o svrsi i načinu istraživanja. Nakon konsultacija i razgovora sa lekarom koji vodi ovo istraživanje, pristajem da podaci iz medicinske dokumentacije budu korišćeni u izradi doktorske disertacije i u naučnim publikacijama.

Potpis roditelja / zakonskog staraoca

Mesto i datum

Potpis lekara

Podaci o pacijentima koji su uključeni u istraživanje prikupljani su pregledom medicinske dokumentacije.

Ispitivani su sledeći parametri:

- uzrast na početku terapije hormonom rasta
- pol
- telesna masa (TM)
- SSDTM-skor standardne devijacije za telesnu masu: TM (kg)-TM 50percentil (kg)/standardna devijacija (SD)

prosečne telesne mase (medijana, 50 percentil) i vrednosti SD se čitaju iz odgovarajućih tablica (2,42)

- telesna visina (TV) - merena na Harpenderovom stadiometru
- SSDTV-skor standardne devijacije za telesnu visinu: TV (cm)-TV 50percentil (cm)/standardna devijacija (SD)

prosečne telesne visine (medijana, 50 percentil) i vrednosti SD se čitaju iz odgovarajućih tablica (2,42)

- indeks telesne mase (ITM)- količnik telesne mase u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima (TM/TV^2)
- SSDITM-skor standardnih devijacija za indeks telesne mase: ITM (kg/m^2)-ITM 50percentil(kg/m^2)/standardna devijacija (SD)

prosečni indeks telesne mase (medijana, 50 percentil) i vrednosti SD se čitaju iz odgovarajućih tablica (42)

- brzina rasta- BR (cm/godišnje): TV_2 (cm)- TV_1 (cm)/broj meseci (između merenja 2 i 1) $\times 12$
- genetski potencijal-GP (cm):

za dečaka= $(visina\ oca+visina\ majke)/2+6,5$

za devojčicu= $(visina\ oca+visina\ majke)/2-6,5$

- razlika genetskog potencijala i telesne visine na početku terapije GP-PTV (cm)
- doza hormona rasta ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$)
- koštana starost (KS) će se procenjivati nakon radiografije leve šake i doručja metodom Greulich-Pyle (43)
- razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije hormonom rasta KS-HU (godina)
- laboratorijska analiza insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGF-1) u serumu (ng/ml) će se vršiti nakon vađenja krvi (10-12h) nakon poslednje doze hormona rasta metodom hemiluminescencije- imunohemijski esej na uređaju DPS-Siemens Immulite 1000.
- SSDIGF-1-skor standardne devijacije insulinu sličnog faktora rasta tip 1: IGF-1 (ng/ml)-IGF-1 50 percentil (ng/ml)/SD
prosečne telesne visine (medijana, 50 percentil) i vrednosti SD se čitaju iz odgovarajućih tablica (11)
- treći vezujući protein insulinu sličnog faktora rasta (IGFBP-3) u serumu ($\mu\text{g}/\text{ml}$) će se vršiti nakon vađenja krvi (10-12h) nakon poslednje doze hormona rasta metodom hemiluminescencije- imunohemijski esej na uređaju DPS-Siemens Immulite 1000.
- odnos IGF-1/IGFBP-3 ($\text{ng}/\mu\text{g}$)

Istraživanje je obuhvatilo 80 dece na terapiji hormona rasta koja su na osnovu dijagnoze podeljena u tri grupe; prva grupa 35 dece sa nedostatkom hormona rasta, druga grupa 24 dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i treća grupa 21 devojčica sa Turnerovim sindromom. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze nedostatka hormona rasta su bili: telesna visina ispod -2SD od proseka za uzrast i pol i niska brzina rasta $<4,5 \text{ cm}/\text{godišnje}$ uz subnormalnu sekreciju hormona rasta ($<10 \text{ ng}/\text{ml}$ ili $<20 \text{ mJ}/\text{l}$) u najmanje dva stimulaciona testa. Sve devojčice niskog rasta sa Turnerovim sindromom imaju potvrđenu dijagnozu na osnovu urađenog kariotipa. Deca rođena mala za gestacionu dob (SGA) su ispunjavala sledeće kriterijume: telesna masa i/ili dužina na rođenju -2 SD ispod proseka,

aktuelna telesna visina ispod $-2,5$ SD, uzrast iznad 4 godine i brzina rasta ispod proseka $<4,5$ cm/godišnje.

Mesto istraživanja

Odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu.

Statističke metode obrade podataka

Preliminarna statistička obrada podataka se sastojala u određivanju deskriptivno statističkih veličina. Nakon toga, primenjene su metode univarijantne i multivarijantne analize u cilju testiranja statističkih hipoteza istraživanja, i konstrukcije prediktivnog modela. Primenjeni su sledeći statistički postupci obrade podataka:

- Deskriptivna statistika za opis uzorka na ispitivanim varijablama: obim, aritmetička sredina, standardna devijacija, minimum i maksimum, opseg, medijana, 25. i 75. percentil (donji i gornji kvartil), frekvencije i procenti;
- Pirsonovi i Spirmanovi koeficijenti korelacije za određivanje stepena povezanosti dve numeričke varijable;
- Grafički prikaz podataka pomoću stubičastih i linijskih dijagrama, kao i dijagrami rasipanja sa ucrtanom pravom linearne regresije i njenim 95% intervalom poverenja;
- Studentov t-test za dva nezavisna uzorka za ispitivanje postojanja razlike u srednjim vrednostima dve nezavisne numeričke varijable;
- Studentov t-test jednog uzorka za ispitivanje postojanja razlike srednje vrednosti jedne numeričke varijable u odnosu na pretpostavljenu konstantnu vrednost;
- Kruskal Wallis analiza varijanse i Test Medijana za utvrđivanje razlike u srednjim vrednostima više nezavisnih neparametarskih varijabli;
- Test višestrukog poređenja srednjih rangova kao post-hoc test za detaljnije ispitivanje rezultata Kruskal Wallis ANOVA testa;

Višestruka linearna regresiona analiza je upotrebljena za konstrukciju matematičkog modela za predikciju zavisne numeričke varijable na osnovu više nezavisnih varijabli. U skladu sa ciljem istraživanja odabran je “forward stepwise” metod selekcije faktora, koji se zasniva na postepenom uključivanju u model faktora koji zadovoljavaju sledeće uslove: 1) značajno povećavaju prediktivne performance modela i 2) nezavisni su u odnosu na prediktore koji su već uključeni u model. Početni, preliminarni skup potencijalnih prediktora je utvrđen univarijantnom regresionom analizom. Na isti način (pomoću korelacionih matrica) je izvršen i odabir zavisne promenljive između nekoliko parametara kojima se može meriti odgovor na terapiju hormonom rasta.

Regresioni modeli su sumarno predstavljeni:

- brojem analiziranih parametara,
- brojem prediktora uključenih u model,
- koeficijentom višestruke korelacije R ,
- koeficijentom višestruke determinacije R^2 koji se interpretira kao udeo varijabilnosti zavisne promenljive koji se može objasniti uticajem prediktora,
- standardnom greškom procene koja meri disperziju uočenih vrednosti u odnosu na regresionu pravu,
- F -statistikom i odgovarajućom p -vrednošću, koje su rezultat testiranja značajnosti ukupne veze između zavisne varijable i skupa nezavisnih prediktora.

Osim sumarnog prikaza modela, dat je i detaljni prikaz pojedinih prediktora koji su uključeni u model koji sadrži:

- β - koeficijente modela na osnovu kojih se vrši predikcija tj. izračunavanje procene vrednosti zavisne varijable \hat{Y} na osnovu utvrdjenih vrednosti nezavisnih varijabli X_1, X_2, \dots, X_n , uvrštavanjem u regresionu jednačinu

$$\hat{Y} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n,$$

- rang varijable tj. redosled njenog uključivanja u model “forward stepwise” metodom,

- koeficijent parcijalne korelacije (*Partial R*) između datog prediktora i zavisne varijable, nakon kontrole svih ostalih nezavisnih varijabli,
- koeficijent parcijalne determinacije (*Partial R²*) koji daje odgovor na pitanje koliko varijabilnosti zavisne promenljive koja nije objašnjena drugim prediktorima se može objasniti uticajem datog prediktora,
- *t*-statistiku i odgovarajuću *p*-vrednost, koje su rezultat testiranja značajnosti veze između zavisne varijable i posmatranog prediktora.

U svim analizama, dobijene razlike su tumačene kao statistički značajne ako je *p*-vrednost manja od 0,05, izuzev u preliminarnoj analizi za višestruku linearnu regresiju, kada su za ulazne parametre odabrane one varijable koje su se kod univarijantne regresione analize pokazale značajne na nivou $p < 0,1$. Podaci su obrađeni u StatSoftovom računarskom programskom paketu *Statistica 10.0*, a tabele i deo grafikona su urađeni u programu *Microsoft Excel*.

5. REZULTATI

5.1 Deskriptivna statistika

5.1.1 Deca sa nedostatkom hormona rasta (NHR)

U prvoj grupi ispitanika je bilo 35 dece sa nedostatkom hormona rasta, 27 dečaka (77,2%) i 8 devojčica (22,8%), prosečnog uzrasta na početku terapije $9,80 \pm 3,18$ godina, od čega 27 dece prepubertetskog uzrasta (77,2%), 20 dečaka (74,07%), prosečnog uzrasta na početku terapije $8,69 \pm 2,72$ godina. Prosečna porođajna masa (PM) je bila 3200 (2980-3500) gr, a skor standardne devijacije za PM, SSD PM $-0,08 \pm 1,26$. Prosečna porođajna dužina PD je bila 50 (48-51) cm, a skor standardne devijacije za PD, SSD PD $-0,1 \pm 1,36$. Prosečni genetski potencijal je iznosio 173,16 (165,40-172,22) cm, a razlika genetskog potencijala i početne telesne visine GP-PTV $51,54 \pm 19,47$ cm (tabela 1).

NHR (N=35)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
uzrast [god]	35	100	3,42	15,25	9,80	3,18	10,92	7,08	12,08
PM [gr]	35	100	1970	4130	3211	415	3200	2980	3500
SSD PM	35	100	-1,62	5,71	-0,08	1,26	-0,29	-0,79	0,41
PD [cm]	35	100	41,00	58,00	50,09	2,97	50,00	48,00	51,00
SSD PD	35	100	-2,25	3,39	-0,10	1,36	-0,13	-0,96	0,74
GP [cm]	35	100	156,25	191,09	172,52	8,43	173,16	165,40	177,22
GP-PTV [cm]	35	100	23,39	95,98	51,54	19,47	49,89	36,50	65,01

Tabela 1. Početne varijable kod dece sa nedostatkom hormona rasta (NHR)

Prosečna telesna masa dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila 24 (19,2-32,0) kg, nakon šest meseci terapije 26 (21,1-35,1) kg, nakon godinu dana terapije 28 (24,0-37,1) kg i nakon dve godine terapije 32,5 (26,0-44,6) kg. Skor standardne devijacije za telesnu masu - SSD TM na početku terapije je bio $-2,2 \pm 1,76$, nakon šest meseci terapije $-1,98 \pm 1,55$, nakon godinu dana terapije $-1,66 \pm 1,35$ i nakon dve godine terapije $-1,3 \pm 1,17$ (tabela 2).

NHR (N=35)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
TM [kg]	35	100	7,70	41,00	25,42	8,95	24,00	19,20	32,00
SSD TM	35	100	-7,82	0,74	-2,20	1,76	-1,95	-2,56	-1,37
6m - TM [kg]	35	100	8,50	46,00	27,81	9,94	26,00	21,10	35,10
6m - SSD TM	35	100	-6,55	0,19	-1,98	1,55	-1,59	-2,76	-0,89
1g - TM [kg]	35	100	9,50	50,40	30,41	10,70	28,00	24,00	37,10
1g - SSD TM	35	100	-5,89	0,49	-1,66	1,35	-1,52	-2,53	-0,77
2g - TM [kg]	35	100	12,00	58,50	34,87	11,96	32,50	26,00	44,60
2g - SSD TM	35	100	-4,17	0,43	-1,30	1,17	-1,17	-2,19	-0,44

Tabela 2. Telesna masa i skor standardne devijacije za telesnu masu dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna telesna visina dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila 123,0 (111,1-137,0) cm, nakon šest meseci terapije 126,0 (116,0-141,6) cm, nakon godinu dana terapije 130,1 (119,7-146,7) cm i nakon dve godine terapije 140,2 (127,0-153,4) cm. Skor standardne devijacije za telesnu visinu SSD TV na početku terapije -2,68±1,24, nakon šest meseci terapije -2,22±1,06, nakon godinu dana terapije -1,90±1,0 i nakon dve godine terapije -1,38±0,98 (tabela 3).

NHR (N=35)	valid		min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
	n	%							
TV [cm]	35	100	72,00	150,60	120,99	18,67	123,00	111,10	137,00
SSD TV	35	100	-6,61	-0,84	-2,68	1,24	-2,45	-3,29	-1,76
6m - TV [cm]	35	100	77,00	157,00	126,44	18,01	126,00	116,00	141,60
6m - SSD TV	35	100	-5,97	-0,51	-2,22	1,06	-2,09	-2,72	-1,46
1g - TV [cm]	35	100	83,60	162,80	131,24	18,07	130,10	119,70	146,70
1g - SSD TV	35	100	-5,00	-0,05	-1,90	1,00	-1,81	-2,62	-1,17
2g - TV [cm]	35	100	92,00	171,60	139,16	18,46	140,20	127,00	153,40
2g - SSD TV	35	100	-3,75	0,57	-1,38	0,98	-1,20	-2,15	-0,63

Tabela 3. Telesna visina i skor standardne devijacije za telesnu visinu dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečni indeks telesne mase dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bio 16 (14,9-18,4) kg/m², nakon šest meseci terapije 16,2 (15,0-17,9) kg/m², nakon godinu dana terapije 16,3 (15,3-18,5) kg/m² i nakon dve godine terapije 17,0 (15,7-19,3) kg/m². Skor standardne devijacije indeksa telesne mase SSD ITM na početku terapije je bio -0,32±1,17, nakon šest meseci terapije -0,43±1,15, nakon godinu dana terapije -0,33±1,15 i nakon dve godine terapije -0,27±0,88 (tabela 4).

NHR (N=35)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
ITM [kg/m ²]	35	100	12,40	23,10	16,77	2,43	16,00	14,90	18,40
SSD ITM	35	100	-3,30	2,28	-0,32	1,17	-0,68	-1,11	0,67
6m ITM[kg/m ²]	35	100	12,50	23,90	16,74	2,61	16,20	15,00	17,90
6m SSD ITM	35	100	-2,93	1,64	-0,43	1,15	-0,38	-1,15	0,61
1g ITM[kg/m ²]	35	100	13,30	25,40	17,01	2,68	16,30	15,30	18,50
1g SSD ITM	35	100	-2,03	2,06	-0,33	1,15	-0,39	-1,28	0,58
2g ITM[kg/m ²]	35	100	14,20	102,00	20,04	14,46	17,00	15,70	19,30
2g SSD ITM	35	100	-1,61	1,17	-0,27	0,88	-0,31	-1,00	0,47

Tabela 4. Indeks telesne mase i skor standardnih devijacija indeksa telesne mase dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna vrednost insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF-1) kod dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila 75,0 (41,6-118,0) ng/ml, nakon šest meseci terapije 216,0 (157,0-288,0) ng/ml, nakon godinu dana terapije 333,0 (164,0-441,0) ng/ml i nakon dve godine terapije 306,0 (198,0-532,0) ng/ml. Skor standardne devijacije za insulinu sličan faktor rasta tip 1 SSD IGF-1 na početku terapije -2,6±1,63, nakon šest meseci terapije -1,08±1,29, nakon godinu dana terapije -0,07±1,93 i nakon dve godine terapije -0,43±1,89 (tabela 5).

NHR (N=35)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
IGF-1[ng/ml]	35	100	25,00	252,00	91,73	58,84	75,00	41,60	118,00
SSD IGF-1	35	100	-9,26	-1,06	-2,60	1,63	-2,04	-2,90	-1,63
6m IGF-1 [ng/ml]	34	97,14	21,00	682,00	232,87	140,17	216,00	157,00	288,00
6m SSD IGF-1	34	97,14	-4,83	1,19	-1,08	1,29	-1,10	-1,82	-0,18
1g IGF-1 [ng/ml]	35	100	25,00	862,00	342,05	218,86	333,00	164,00	441,00
1g SSD IGF-1	35	100	-4,29	5,36	-0,07	1,93	-0,22	-1,65	1,15
2g IGF-1 [ng/ml]	35	100	25,00	815,00	370,61	216,81	306,00	198,00	532,00
2g SSD IGF-1	35	100	-6,64	3,10	-0,43	1,89	-0,23	-1,59	0,69

Tabela 5. Insulinu sličan faktor rasta tip 1 i skor standardnih devijacija insulinu sličan faktor rasta tip 1 dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna vrednost trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGFBP-3) kod dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila 2,85 (1,95-3,7) $\mu\text{g/ml}$, nakon šest meseci terapije 4,35 (2,3-4,8) $\mu\text{g/ml}$, nakon godinu dana terapije 3,4 (1,55-5,3) $\mu\text{g/ml}$ i nakon dve godine terapije 3,4 (1,9-4,4) $\mu\text{g/ml}$. Odnos insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 IGF-1/IGFBP-3 na početku terapije $27,63 \pm 10,45$, nakon šest meseci terapije $44,89 \pm 18,32$, nakon godinu dana terapije $40,76 \pm 20,21$ i nakon dve godine terapije $26,72 \pm 22,94$ (tabela 6).

NHR (N=35)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
IGFBP-3 [µg/ml]	12	34,29	0,50	5,20	2,82	1,37	2,85	1,95	3,70
IGF-1 / IGFBP-3	12	34,29	14,30	50,00	27,63	10,45	29,40	17,50	32,55
6m IGFBP-3 [µg/ml]	10	28,57	1,60	5,60	3,82	1,36	4,35	2,30	4,80
6m IGF-1 / IGFBP-3	10	28,57	15,60	78,10	44,89	18,32	43,75	41,60	54,00
1g IGFBP-3 [µg/ml]	8	22,86	1,30	5,60	3,43	1,83	3,40	1,55	5,30
1g IGF-1 / IGFBP-3	8	22,86	15,60	60,50	40,76	20,21	47,80	18,75	58,45
2g IGFBP-3 [µg/ml]	6	17,14	1,60	6,30	3,50	1,72	3,40	1,90	4,40
2g IGF-1 / IGFBP-3	6	17,14	0,02	60,20	26,72	22,94	19,25	13,10	48,50

Tabela 6. Treći vezujući protein insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i skor standardnih devijacija trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna brzina rasta (BR) dece sa nedostatkom hormona rasta tokom prvih šest meseci terapije je bila 10,2 (8,4-12,6) cm/godišnje, tokom prve godine terapije 9,3 (8,2-11,1) cm/godišnje i tokom druge godine terapije 8,3 (7,6-9,4) cm/godišnje (tabela 7).

NHR (N=35)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
6m BR	35	100	5,60	19,60	10,93	3,75	10,20	8,40	12,60
1g BR	35	100	6,80	13,50	9,71	1,90	9,30	8,20	11,10
2g BR	35	100	3,40	11,50	8,40	1,47	8,30	7,60	9,40

Tabela 7. Brzina rasta dece sa nedostatkom hormona rasta tokom prvih šest meseci terapije, tokom godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna koštana starost (KS) dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila $7,6 \pm 3,36$ godina, razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije (KS-HU) je bila $-2,19 \pm 1,51$. Koštana starost nakon godinu dana terapije hormonom rasta je bila $9,05 \pm 3,13$ godina, a nakon dve godine terapije hormonom rasta $10,34 \pm 3,12$ godina (tabela 8).

NHR (N=35)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
KS[god]	35	100	1,00	13,72	7,60	3,36	7,50	5,75	10,00
KS - HU[god]	35	100	-5,83	0,09	-2,19	1,51	-1,83	-3,16	-1,25
1g KS[god]	35	100	2,17	14,04	9,05	3,13	9,50	6,50	11,83
2g KS[god]	35	100	2,88	14,93	10,34	3,12	11,00	7,64	13,00

Tabela 8. Koštana starost, razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije, koštana starost na kraju prve i druge godine terapije hormonom rasta

Prosečna doza hormona rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila 30,0 (29,0-33,0) $\mu\text{g/kg/dan}$, nakon šest meseci terapije 30,0 (26,0-33,0) $\mu\text{g/kg/dan}$, nakon godinu dana 32,0 (27,0-35,0) $\mu\text{g/kg/dan}$ i nakon dve godine terapije 33,0 (30,0-35,0) $\mu\text{g/kg/dan}$ (tabela 9).

NHR (N=35)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
doza[$\mu\text{g/kg/dan}$]	35	100	20,00	39,00	30,71	3,36	30,00	29,00	33,00
6m doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	35	100	24,00	40,00	30,06	4,21	30,00	26,00	33,00
1g doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	35	100	23,00	38,00	31,26	4,30	32,00	27,00	35,00
2g doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	35	100	20,00	41,00	32,77	5,08	33,00	30,00	35,00

Tabela 9. Doze hormona rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

5.12 Deca rođena mala za gestaciono doba (SGA)

U drugoj grupi ispitanika je bilo 24 dece rođene male za gestaciono doba (SGA), 11 dečaka (45,8%) i 13 devojčica (54,2%), prosečnog uzrasta na početku terapije $7,93 \pm 3,64$ godina, od čega 19 dece prepubertetskog uzrasta (79,1%), 8 dečaka (2,11%), prosečnog uzrasta $6,59 \pm 2,76$ godina. Prosečna porođajna masa (PM) je bila 2375 (2083-2655) gr, a skor standarne devijacije za PM, SSD PM $-2,27 \pm 0,60$. Prosečna porođajna dužina PD je bila 46,5 (44,0-48,5) cm, a skor standardne devijacije za PD, SSD PD $-2,08 \pm 1,13$.

Prosečni genetski potencijal je iznosio 163,35 (158,57-170,82) cm, a razlika genetskog potencijala i početne telesne visine GP-PTV $54,08 \pm 19,58$ cm (tabela 10).

SGA (N=24)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
uzrast[god]	24	100	3,17	14,33	7,93	3,64	7,79	4,46	11,58
PM [gr]	24	100	1600	3000	2326	359	2375	2083	2655
SSD PM	24	100	-3,17	-1,10	-2,27	0,60	-2,31	-2,78	-1,82
PD [cm]	24	100	41,00	50,00	46,29	2,46	46,50	44,00	48,50
SSD PD	24	100	-4,76	-0,38	-2,08	1,13	-2,23	-2,53	-1,34
GP [cm]	24	100	155,38	177,48	164,82	7,06	163,35	158,57	170,82
GP-PTV [cm]	24	100	17,70	88,30	54,08	19,58	52,98	41,61	70,68

Tabela 10. Početne varijable kod dece rođene male za gestacionu dob

Prosečna telesna masa dece rođene male za gestaciono doba na početku terapije je bila 17,7 (12,3-25,5) kg, nakon šest meseci terapije 19,1 (13,35-28,0) kg, nakon godinu dana terapije 21,75 (16,65-30,6) kg i nakon dve godine terapije 24,35 (18,35-35,55) kg. Skor standardne devijacije za telesnu masu SSD TM na početku terapije je bio $-2,95 \pm 1,35$, nakon šest meseci terapije $-2,58 \pm 1,13$, nakon godinu dana terapije $-2,09 \pm 1,15$ i nakon dve godine terapije $-1,59 \pm 0,92$ (tabela 11).

SGA (N=24)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
TM [kg]	24	100	10,00	43,60	19,45	8,22	17,70	12,30	25,50
SSD TM	24	100	-5,89	0,32	-2,95	1,35	-2,82	-3,60	-2,14
6m - TM [kg]	24	100	10,40	46,60	21,30	8,89	19,10	13,35	28,00
6m - SSD TM	24	100	-4,20	0,48	-2,58	1,13	-2,65	-3,41	-2,03
1g - TM [kg]	24	100	12,10	48,50	23,58	9,24	21,75	16,65	30,60
1g - SSD TM	24	100	-3,96	0,42	-2,09	1,15	-2,11	-3,02	-1,38
2g - TM [kg]	24	100	13,80	56,50	27,39	11,20	24,35	18,35	35,55
2g - SSD TM	24	100	-3,20	0,67	-1,59	0,92	-1,55	-2,26	-1,10

Tabela 11. Telesna masa i skor standardnih devijacija telesne mase dece rođene male za gestaciono doba na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna telesna visina dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bila 110,20 (95,2-126,25) cm, nakon šest meseci terapije 114,35 (99,85-131,75) cm, nakon godinu dana terapije 118,35 (103,65-136,4) cm i nakon dve godine terapije 126,5 (111,6-146,3) cm. Skor standardne decijacije za telesnu visinu SSD TV na početku terapije -2,95±1,05, nakon šest meseci terapije -2,54±1,04, nakon godinu dana terapije -2,13±1,02 i nakon dve godine terapije -1,67±1,05 (tabela 12).

SGA (N=24)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
TV [cm]	24	100	82,00	142,50	110,74	18,26	110,20	95,20	126,25
SSD TV	24	100	-5,61	-1,21	-2,95	1,05	-2,76	-3,53	-2,39
6m - TV [cm]	24	100	90,00	145,30	115,75	18,07	114,35	99,85	131,75
6m - SSD TV	24	100	-5,29	-1,06	-2,54	1,04	-2,28	-3,44	-1,87
1g - TV [cm]	24	100	96,00	148,50	120,64	17,92	118,35	103,65	136,40
1g - SSD TV	24	100	-5,29	-0,40	-2,13	1,02	-1,92	-2,53	-1,70
2g - TV [cm]	24	100	103,20	158,20	128,24	18,51	126,50	111,60	146,30
2g - SSD TV	24	100	-4,80	0,13	-1,67	1,05	-1,43	-1,81	-1,10

Tabela 12. Telesna visina i skor standardne devijacije telesne visine dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečni indeks telesne mase dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bio 14,95 (14,05-16,1) kg/m², nakon šest meseci terapije 14,7 (13,85-16,4) kg/m², nakon godinu dana terapije 15,0 (14,2-16,85) kg/m² i nakon dve godine terapije 15,75 (14,75-16,77) kg/m². Skor standardne devijacije indeksa telesne mase SSD ITM na početku terapije je bio -1,04±1,23, nakon šest meseci terapije -1,14±1,18, nakon godinu dana terapije -0,88±1,11 i nakon dve godine terapije -0,66±1,12 (tabela 13).

SGA (N=24)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
ITM[kg/m ²]	24	100	11,90	21,50	15,16	1,98	14,95	14,05	16,10
SSD ITM	24	100	-4,15	1,08	-1,04	1,23	-1,09	-1,68	-0,04
6m ITM[kg/m ²]	24	100	12,50	49,00	16,57	7,22	14,70	13,85	16,40
6m SSD ITM	24	100	-3,50	1,18	-1,14	1,18	-1,28	-1,81	-0,47
1g ITM[kg/m ²]	24	100	12,80	22,00	15,55	2,17	15,00	14,20	16,85
1g SSD ITM	24	100	-2,80	1,23	-0,88	1,11	-1,14	-1,64	-0,15
2g ITM[kg/m ²]	24	100	12,60	24,30	16,13	2,62	15,75	14,75	16,77
2g SSD ITM	24	100	-2,60	1,61	-0,66	1,12	-0,72	-1,45	-0,05

Tabela 13. Indeks telesne mase i skor standardne devijacije indeksa telesne mase dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna vrednost insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF-1) kod dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bila 102,0 (54,25-188,5) ng/ml, nakon šest meseci terapije 235,0 (120,0-339,0) ng/ml, nakon godinu dana terapije 286,0 (202,0-446,0) ng/ml i nakon dve godine terapije 402,5 (252,5-604,0) ng/ml. Skor standardne devijacije za insulinu sličan faktor rasta tip 1 SSD IGF-1 na početku terapije $-1,32 \pm 1,3$, nakon šest meseci terapije $0,11 \pm 2,53$, nakon godinu dana terapije $0,76 \pm 1,66$ i nakon dve godine terapije $1,0 \pm 0,87$ (tabela 14).

SGA (N=24)	valid		min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
	n	%							
IGF-1[ng/ml]	24	100	25,00	566,00	147,94	129,21	102,00	54,25	188,50
SSD IGF-1	24	100	-3,86	1,50	-1,32	1,30	-1,66	-2,03	-0,39
6m IGF-1 [ng/ml]	23	96	59,00	804,00	284,60	208,32	235,00	120,00	339,00
6m SSD IGF-1	23	96	-5,15	6,14	0,11	2,53	-0,50	-1,20	1,01
1g IGF-1 [ng/ml]	24	100	105,00	753,00	347,25	199,33	286,00	202,00	446,00
1g SSD IGF-1	24	100	-0,96	5,41	0,76	1,66	0,31	-0,26	1,26
2g IGF-1 [ng/ml]	24	100	153,00	820,00	416,13	195,32	402,50	252,50	604,00
2g SSD IGF-1	24	100	-0,65	2,42	1,00	0,87	1,11	0,32	1,67

Tabela 14. Insulinu sličan faktor rasta tip 1 i skor standardne devijacije insulinu sličan faktor rasta tip 1 dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna vrednost trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGFBP-3) kod dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bila 2,8 (2,5-4,1) µg/ml, nakon šest meseci terapije 52,15 (2,3-102,0) µg/ml, nakon godinu dana terapije 4,5 (4, 5-4,5) µg/ml i nakon dve godine terapije 4,9 (4,9-4,9) µg/ml. Odnos insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 IGF-1/IGFBP-3 na početku terapije $28,57 \pm 9,15$, nakon šest meseci terapije $49,05 \pm 4,17$, nakon godinu dana terapije 48,2 i nakon dve godine terapije 51,6 (tabela 15).

SGA (N=24)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
IGFBP-3[µg/ml]	7	29,17	1,20	5,30	3,11	1,30	2,80	2,50	4,10
IGF-1 / IGFBP-3 6m IGFBP-3 [µg/ml]	7	29,17	17,60	39,20	28,57	9,15	25,70	20,80	38,50
6m IGF-1 / IGFBP-3 1g IGFBP-3 [µg/ml]	2	8,33	2,30	102,00	52,15	70,50	52,15	2,30	102,00
1g IGF-1 / IGFBP-3 1g IGFBP-3 [µg/ml]	2	8,33	46,10	52,00	49,05	4,17	49,05	46,10	52,00
1g IGF-1 / IGFBP-3 1g IGFBP-3 [µg/ml]	1	4,17	4,50	4,50	4,50	\	4,50	4,50	4,50
1g IGF-1 / IGFBP-3 2g IGFBP-3 [µg/ml]	1	4,17	48,20	48,20	48,20	\	48,20	48,20	48,20
2g IGF-1 / IGFBP-3 2g IGFBP-3 [µg/ml]	1	4,17	4,90	4,90	4,90	\	4,90	4,90	4,90
2g IGF-1 / IGFBP-3 2g IGFBP-3 [µg/ml]	1	4,17	51,60	51,60	51,60	\	51,60	51,60	51,60

Tabela 15. Treći vezujući protein insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i skor standardnih devijacija trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna brzina rasta (BR) dece rođene male za gestacionu dob tokom prvih šest meseci terapije je bila 10,5 (7,4-12,3) cm/godišnje, tokom prve godine terapije 9,7 (8,3-10,35) cm/godišnje i tokom druge godine terapije 8,05 (7,1-8,75) cm/godišnje (tabela 16).

SGA (N=24)	n	valid %	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
6m BR [cm/god]	24	100	2,00	16,00	10,02	3,40	10,50	7,40	12,30
1g BR [cm/god]	24	100	6,00	14,00	9,58	2,01	9,70	8,30	10,35
2g BR [cm/god]	24	100	3,60	11,00	7,82	1,62	8,05	7,10	8,75

Tabela 16. Brzina rasta dece rođene male za gestacionu dob tokom prvih šest meseci terapije, tokom godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna koštana starost (KS) dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bila 6,38 (3,05-8,88) godina, razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije (KS-HU) je bila $-1,53 \pm 1,49$. Koštana starost nakon godinu dana terapije hormonom rasta je bila 7,95 (4,73-10,4) godina, a nakon dve godine terapije hormonom rasta 8,7 (6,55-11,5) godina (tabela 17).

SGA (N=24)	valid		min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
	n	%							
KS[god]	24	100	2,00	13,70	6,39	3,48	6,38	3,05	8,88
KS - HU[god]	24	100	-5,91	0,00	-1,53	1,49	-0,87	-1,92	-0,53
1g KS[god]	24	100	3,41	13,80	7,95	3,24	7,95	4,73	10,40
2g KS[god]	24	100	4,76	14,00	9,09	2,88	8,70	6,55	11,50

Tabela 17. Koštana starost dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije, razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije, koštana starost na kraju prve i druge godine terapije hormonom rasta

Prosečna doza hormona rasta kod dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bila 31,0 (30,0-34,5) $\mu\text{g/kg/dan}$, nakon šest meseci terapije 31,5 (29,0-35,5) $\mu\text{g/kg/dan}$, nakon godinu dana 32,0 (29,0-36,0) $\mu\text{g/kg/dan}$ i nakon dve godine terapije 35,0 (30,5-37,5) $\mu\text{g/kg/dan}$ (tabela 18).

SGA (N=24)	valid		min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
	n	%							
doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	24	100	26,00	40,00	31,92	3,53	31,00	30,00	34,50
6m doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	24	100	24,00	43,00	32,21	5,23	31,50	29,00	35,50
1g doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	24	100	23,00	45,00	32,71	5,87	32,00	29,00	36,00
2g doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	24	100	23,00	43,00	33,96	5,02	35,00	30,50	37,50

Tabela 18. Doze hormona rasta kod dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

5.13 Devojčice sa Tarnerovim sindromom (TS)

U trećoj grupi ispitanika je bila 21 devojčica sa Tarnerovim sindromom, prosečnog uzrasta na početku terapije $9,02 \pm 3,95$ godina, od čega 19 prepubertetskog uzrasta (90,5%), prosečnog uzrasta $8,45 \pm 3,70$ godina. Prosečna porođajna masa (PM) je bila 2750 (2600-2970) gr, a skor standarne devijacije za PM, SSD PM $-0,98 \pm 1,05$. Prosečna porođajna dužina PD je bila 48,0 (46,5-49,5) cm, a skor standardne devijacije za PD, SSD PD $-1,12 \pm 1,28$. Prosečni genetski potencijal je iznosio 165,30 (160,32-167,22) cm, a razlika genetskog potencijala i početne telesne visine GP-PTV $51,12 \pm 17,04$ cm (tabela 19).

TS (N=21)	valid		min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
	n	%							
uzrast [god]	21	100	1,42	14,75	9,02	3,95	8,92	6,17	13,17
PM [g]	20	95,24	2300	4000	2794	365	2750	2600	2970
SSD PM	20	95,24	-2,30	1,51	-0,98	1,05	-1,30	-1,58	-0,84
PD [cm]	20	95,24	44,00	55,00	48,35	2,66	48,00	46,50	49,50
SSD PD	20	95,24	-3,02	2,34	-1,12	1,28	-1,29	-1,94	-0,54
GP [cm]	21	100	153,95	174,85	164,48	5,51	165,30	160,32	167,32
GP-STV [cm]	21	100	23,28	80,95	51,13	17,04	47,44	36,75	61,82

Tabela 19. Početne varijable devojčica sa Tarnerovim sindromom (TS)

Prosečna telesna masa devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije je bila 22,8 (15,7-29,4) kg, nakon šest meseci terapije 24,6 (17,0-32,5) kg, nakon godinu dana terapije 27,1 (17,0-35,0) kg i nakon dve godine terapije 30,0 (21,0-39,2) kg. Skor standardne devijacije za telesnu masu SSD TM na početku terapije je bio $-2,07 \pm 1,28$, nakon šest meseci terapije $-1,94 \pm 1,19$, nakon godinu dana terapije $-1,78 \pm 1,26$ i nakon dve godine terapije $-1,27 \pm 1,46$ (tabela 20).

TS (N=21)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
TM [kg]	21	100	8,00	49,00	24,17	10,81	22,80	15,70	29,40
SSD TM	21	100	-5,09	0,12	-2,07	1,28	-1,79	-2,58	-1,36
6m - TM [kg]	21	100	9,70	52,00	25,80	11,71	24,60	17,00	32,50
6m - SSD TM	21	100	-4,80	0,30	-1,94	1,19	-1,80	-2,55	-1,44
1g - TM [kg]	21	100	10,50	58,00	28,46	13,01	27,10	17,00	35,00
1g - SSD TM	21	100	-4,59	0,63	-1,78	1,26	-1,80	-2,50	-1,07
2g - TM [kg]	21	100	13,00	61,00	31,49	13,79	30,00	21,00	39,20
2g - SSD TM	21	100	-4,59	2,57	-1,27	1,46	-1,30	-1,81	-0,50

Tabela 20. Telesna masa i skor standardnih devijacija telesne mase devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna telesna visina devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije je bila 117,0 (99,3-130,0) cm, nakon šest meseci terapije 122,7 (104,6-134,7) cm, nakon godinu dana terapije 126,9 (107,6-139,5) cm i nakon dve godine terapije 135,0 (114,9-143,9) cm. Skor standardne decijacije za telesnu visinu SSD TV na početku terapije $-3,19 \pm 0,86$, nakon šest meseci terapije $-2,78 \pm 0,95$, nakon godinu dana terapije $-2,47 \pm 0,71$ i nakon dve godine terapije $-2,06 \pm 0,77$ (tabela 21).

TS (N=21)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
TV [cm]	21	100	73,00	142,60	113,97	19,49	117,00	99,30	130,00
SSD TV	21	100	-5,32	-1,52	-3,19	0,86	-3,17	-3,67	-2,71
6m - TV [cm]	21	100	79,60	151,00	118,60	19,77	122,70	104,60	134,70
6m - SSD TV	21	100	-5,03	-1,01	-2,78	0,95	-2,64	-3,53	-2,23
1g - TV [cm]	21	100	82,60	154,00	123,12	19,83	126,90	107,60	139,50
1g - SSD TV	21	100	-3,46	-0,81	-2,47	0,71	-2,62	-2,96	-2,18
2g - TV [cm]	21	100	93,40	158,00	129,36	18,57	135,00	114,90	143,90
2g - SSD TV	21	100	-3,38	-0,45	-2,06	0,77	-2,20	-2,42	-1,70

Tabela 21. Telesna visina i skor standardnih devijacija telesne visine devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečni indeks telesne mase devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije je bio 17,0 (15,8-16,1) kg/m², nakon šest meseci terapije 16,5 (15,8-17,5) kg/m², nakon godinu dana terapije 16,9 (15,6-18,6) kg/m² i nakon dve godine terapije 17,1 (15,9-20,0) kg/m². Skor standardne devijacije indeksa telesne mase SSD ITM na početku terapije je bio 0,22±0,91, nakon šest meseci terapije -0,05±0,85, nakon godinu dana terapije -0,05±0,89 i nakon dve godine terapije -0,05±0,81 (tabela 22).

TS (N=21)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
ITM	21	100	14,10	25,70	17,56	2,64	17,00	15,80	18,50
SSD ITM	21	100	-1,30	1,94	0,14	0,94	0,18	-0,34	0,52
6m ITM	21	100	14,30	26,90	17,36	2,84	16,50	15,80	17,50
6m SSD ITM	21	100	-2,00	1,87	-0,05	0,85	0,02	-0,43	0,39
1g ITM	21	100	13,40	29,00	17,67	3,43	16,90	15,60	18,60
1g SSD ITM	21	100	-1,62	2,12	-0,05	0,89	-0,06	-0,44	0,35
2g ITM	21	100	14,00	29,00	18,15	3,57	17,10	15,90	20,00
2g SSD ITM	21	100	-1,59	1,95	-0,05	0,81	-0,07	-0,55	0,27

Tabela 22. Indeks telesne mase i skor standardnih devijacija indeksa telesne mase devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna vrednost insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF-1) kod devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije je bila 129,0 (90,3-278,0) ng/ml, nakon šest meseci terapije 277,0 (207,5-533,0) ng/ml, nakon godinu dana terapije 340,0 (224,0-602,0) ng/ml i nakon dve godine terapije 505,0 (403,0-703,0) ng/ml. Skor standardne devijacije za insulinu sličan faktor rasta tip 1 SSD IGF-1 na početku terapije $-1,13 \pm 0,87$, nakon šest meseci terapije $0,34 \pm 1,16$, nakon godinu dana terapije $0,43 \pm 1,37$ i nakon dve godine terapije $1,48 \pm 1,68$ (tabela 23).

TS (N=21)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
IGF-1 [ng/ml]	21	100	43,00	780,00	195,74	171,90	129,00	90,30	278,00
SSD IGF-1	21	100	-2,30	1,33	-1,13	0,87	-1,26	-1,78	-0,58
6m IGF-1 [ng/ml]	20	95,24	43,90	1006,00	380,70	249,60	277,00	207,50	533,00
6m SSD IGF-1	20	95,24	-1,41	3,14	0,34	1,16	0,34	-0,23	0,57
1g IGF-1 [ng/ml]	21	100	50,50	900,00	394,17	233,48	340,00	224,00	602,00
1g SSD IGF-1	21	100	-1,87	2,85	0,43	1,37	0,48	-0,87	1,30
2g IGF-1 [ng/ml]	21	100	115,00	906,00	521,52	214,24	505,00	403,00	703,00
2g SSD IGF-1	21	100	-1,19	5,23	1,48	1,68	1,39	0,53	2,10

Tabela 23. Insulinu sličan faktor rasta tip 1 i skor standardnih devijacija insulinu sličan faktor rasta tip 1 devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna vrednost trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGFBP-3) kod devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije je bila 3,0 (2,8-4,1) $\mu\text{g/ml}$, nakon šest meseci terapije 4,35 (3,45-5,65) $\mu\text{g/ml}$, nakon godinu dana terapije 4,6 (2, 95-5,85 $\mu\text{g/ml}$ i nakon dve godine terapije 5,4 (5,1-6,6) $\mu\text{g/ml}$. Odnos insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 IGF-1/IGFBP-3 na početku terapije $60,01 \pm 45,24$, nakon šest meseci terapije $80,1 \pm 56,65$, nakon godinu dana terapije $77,34 \pm 42,22$ i nakon dve godine terapije $101,11 \pm 113,17$ (tabela 24).

TS (N=21)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
IGFBP-3[$\mu\text{g/ml}$]	5	23,81	2,60	5,80	3,66	1,33	3,00	2,80	4,10
IGF-1 / IGFBP-3	5	23,81	17,90	134,40	60,01	45,25	46,07	34,70	67,00
6m IGFBP-3 [$\mu\text{g/ml}$]	4	19,05	2,60	6,90	4,55	1,77	4,35	3,45	5,65
6m IGF-1 / IGFBP-3	4	19,05	16,80	145,80	80,10	56,65	78,90	35,10	125,10
1g IGFBP-3 [$\mu\text{g/ml}$]	4	19,05	2,40	6,00	4,40	1,74	4,60	2,95	5,85
1g IGF-1 / IGFBP-3	4	19,05	21,04	123,30	77,34	42,22	82,50	50,52	104,15
2g IGFBP-3 [$\mu\text{g/ml}$]	3	14,29	5,10	6,60	5,70	0,79	5,40	5,10	6,60
2g IGF-1 / IGFBP-3	3	14,29	0,62	223,70	101,11	113,17	79,01	0,62	223,70

Tabela 24. Treći vezujući protein insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i skor standardnih devijacija trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 kod devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna brzina rasta (BR) devojčica sa Tarnerovim sindromom tokom prvih šest meseci terapije je bila 8,8 (7,2-11,0) cm/godišnje, tokom prve godine terapije 8,2 (7,5-9,0) cm/godišnje i tokom druge godine terapije 6,5 (5,6-7,7) cm/godišnje (tabela 25).

TS (N=21)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
6m BR [cm/god]	21	100	3,80	14,80	9,09	2,91	8,80	7,20	11,00
1g BR [cm/god]	21	100	3,20	12,40	8,15	1,87	8,20	7,50	9,00
2g BR [cm/god]	21	100	2,60	12,00	6,79	2,40	6,50	5,60	7,70

Tabela 25. Brzina rasta devojčica sa Tarnerovim sindromom tokom prvih šest meseci terapije, tokom godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

Prosečna koštana starost (KS) devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije je bila 8,42 (4,0-11,0) godina, razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije (KS-HU) je bila $-1,45 \pm 1,27$. Koštana starost nakon godinu dana terapije

hormonom rasta je bila 9,0 (5,2-11,5) godina, a nakon dve godine terapije hormonom rasta 11,0 (7,66-12,9) godina (tabela 26).

TS (N=21)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
KS[god]	21	100	1,50	13,50	7,57	3,92	8,42	4,00	11,00
KS - HU[god]	21	100	-4,50	1,09	-1,45	1,27	-1,42	-1,91	-0,89
1g KS[god]	21	100	1,50	13,82	8,76	3,75	9,00	5,20	11,50
2g KS[god]	21	100	2,50	15,50	10,07	3,50	11,00	7,66	12,90

Tabela 26. Koštana starost i razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije kod devojčica sa Tarnerovim sindromom, koštana starost na kraju prve i druge godine terapije hormonom rasta

Prosečna doza hormona rasta kod devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije je bila 46,0 (44,0-50,0) $\mu\text{g/kg/dan}$, nakon šest meseci terapije 47,0 (45,0-52,0) $\mu\text{g/kg/dan}$, nakon godinu dana 47,0 (40,0-53,0) $\mu\text{g/kg/dan}$ i nakon dve godine terapije 47,0 (45,0-52,0) $\mu\text{g/kg/dan}$ (tabela 27).

TS (N=21)	valid								
	n	%	min	max	Xsr	SD	Med	Q25	Q75
doza[$\mu\text{g/kg/dan}$]	21	100	22,00	52,00	44,95	6,70	46,00	44,00	50,00
6m doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	21	100	23,00	55,00	46,33	7,98	47,00	45,00	52,00
1g doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	21	100	22,00	60,00	46,52	9,24	47,00	40,00	53,00
2g doza [$\mu\text{g/kg/dan}$]	21	100	23,00	60,00	47,43	8,66	47,00	45,00	52,00

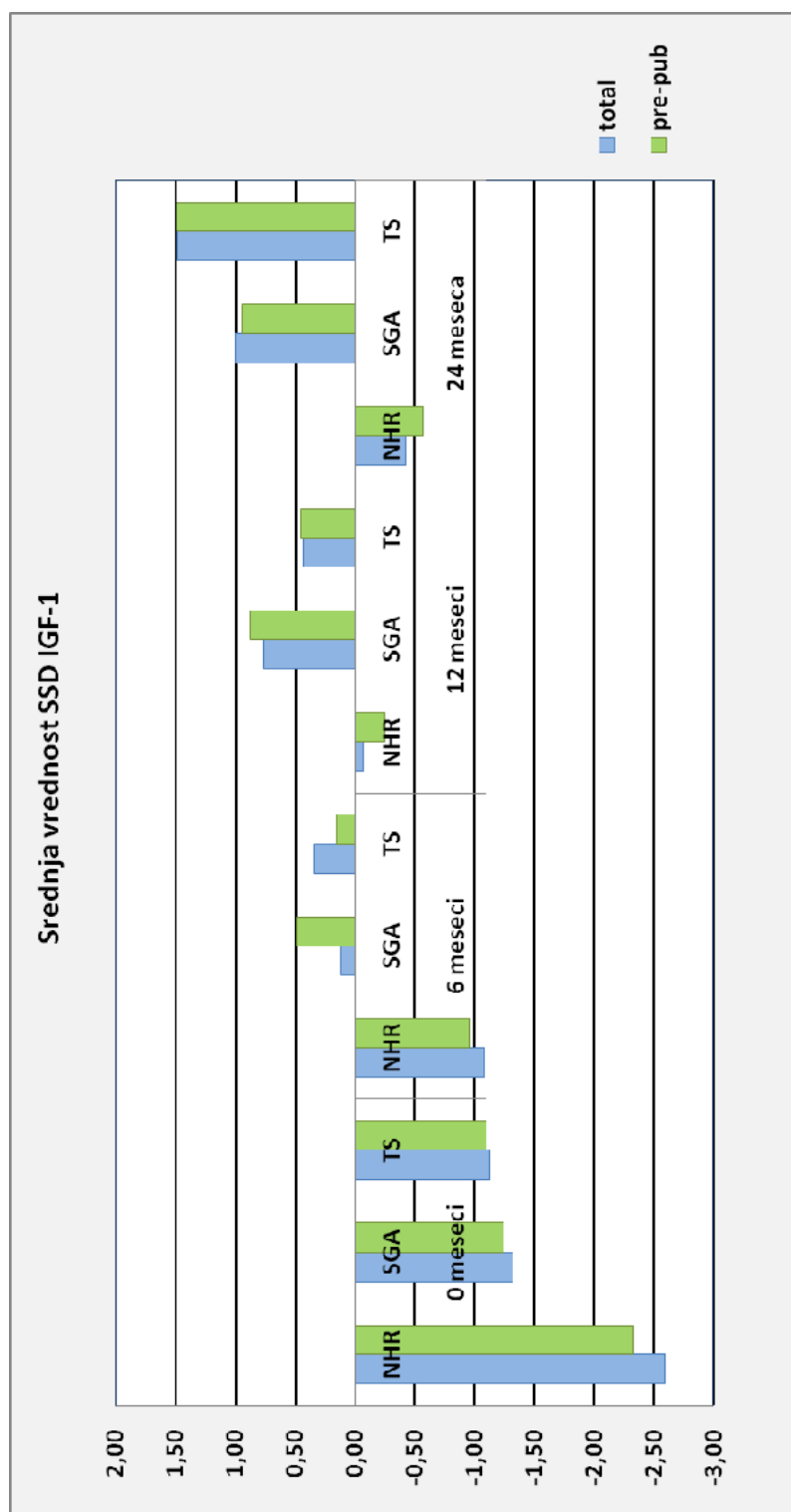
Tabela 27. Doze hormona rasta kod devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije, nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije hormonom rasta

varijable (Xsr ± SD)	NHR		SGA		TS	
	total (N=35)	pre-pub (N=27)	total (N=24)	pre-pub (N=19)	total (N=21)	pre-pub (N=19)
BR 6 mes	10,93 ± 3,75	11,25 ± 3,82	10,02 ± 3,40	10,17 ± 3,61	9,08 ± 2,90	8,93 ± 2,67
BR 1 god	9,71 ± 1,90	9,80 ± 2,03	9,57 ± 2,00	9,78 ± 2,07	8,15 ± 1,87	7,99 ± 1,66
BR 2 god	8,40 ± 1,47	8,20 ± 1,49	7,82 ± 1,62	7,86 ± 1,37	6,79 ± 2,40	7,05 ± 2,38
SSD TV 6 mes	-2,22 ± 1,06	-2,25 ± 1,19	-2,54 ± 1,04	-2,43 ± 0,83	-2,78 ± 0,95	-2,79 ± 0,98
SSD TV 1 god	-1,90 ± 1,00	-1,93 ± 1,11	-2,13 ± 1,02	-1,96 ± 0,73	-2,47 ± 0,71	-2,49 ± 0,73
SSD TV 2 god	-1,37 ± 0,98	-1,46 ± 1,05	-1,67 ± 1,05	-1,51 ± 0,84	-2,06 ± 0,77	-2,09 ± 0,79
Δ SSD TV 6 mes	0,46 ± 0,37	0,50 ± 0,38	0,41 ± 0,28	0,44 ± 0,31	0,41 ± 0,20	0,38 ± 0,15
Δ SSD TV 1 god	0,78 ± 0,53	0,82 ± 0,55	0,81 ± 0,41	0,91 ± 0,39	0,72 ± 0,43	0,68 ± 0,42
Δ SSD TV 2 god	1,30 ± 0,75	1,28 ± 0,79	1,27 ± 0,56	1,36 ± 0,48	1,13 ± 0,48	1,07 ± 0,47
Δ SSD IGF-1 6 mes	1,55 ± 1,75	1,40 ± 1,19	1,43 ± 1,73	1,71 ± 1,78	1,46 ± 1,18	1,24 ± 0,82
Δ SSD IGF-1 1 god	2,53 ± 2,57	2,08 ± 1,96	2,08 ± 1,52	2,12 ± 1,48	1,56 ± 1,29	1,56 ± 1,36
Δ SSD IGF-1 2 god	2,17 ± 2,63	1,76 ± 2,22	2,32 ± 1,41	2,19 ± 1,18	2,61 ± 1,44	2,60 ± 1,52
doza 6 mes	30,06 ± 4,21	30,26 ± 4,23	32,21 ± 5,23	32,95 ± 5,39	46,33 ± 7,98	45,68 ± 8,08
doza 1 god	31,26 ± 4,30	31,30 ± 4,43	32,71 ± 5,87	32,68 ± 5,56	46,52 ± 9,24	45,79 ± 9,18
doza 2 god	32,77 ± 5,08	32,92 ± 4,79	33,96 ± 5,02	34,63 ± 4,64	47,43 ± 8,66	47,26 ± 9,01
Δ KS 1 god	1,45 ± 0,87	1,59 ± 0,88	1,55 ± 1,37	1,73 ± 1,47	1,19 ± 0,79	1,25 ± 0,80
Δ KS 2 god	2,74 ± 1,14	3,02 ± 1,03	2,70 ± 1,34	2,99 ± 1,32	2,50 ± 1,19	2,68 ± 1,09

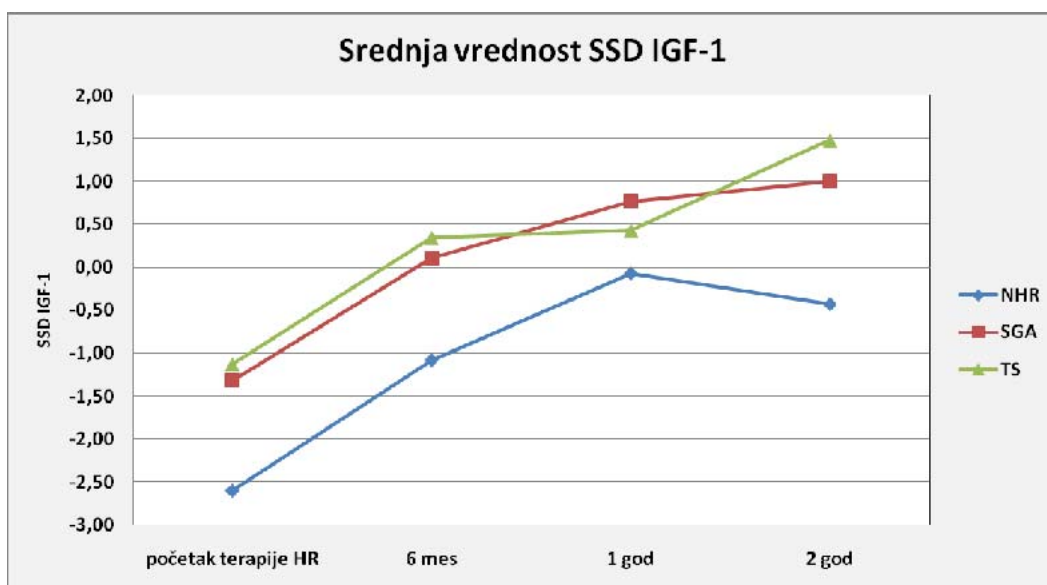
Tabela 28. Početne varijable kod dece (ukupni/prepubertetski uzrast) sa nedostatkom hormona rasta (NHR), dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i devojčica sa Tarnerovim sindromom (TS)

početne varijable	NHR		SGA		TS	
	total (N=35)	pre-pub (N=27)	total (N=24)	pre-pub (N=19)	total (N=21)	pre-pub (N=19)
pol muški (N, %)	27 (77,14%)	20 (74,07%)	11 (45,83%)	8 (42,11%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
uzrast (Xsr ± SD)	9,80 ± 3,18	8,69 ± 2,72	7,93 ± 3,64	6,59 ± 2,76	9,02 ± 3,95	8,45 ± 3,70
SSD PM (Xsr ± SD)	-0,08 ± 1,26	-0,29 ± 0,76	-2,27 ± 0,60	-2,18 ± 0,63	-0,98 ± 1,05	-1,00 ± 1,09
SSD PD (Xsr ± SD)	-0,10 ± 1,36	-0,20 ± 1,38	-2,08 ± 1,13	-2,12 ± 1,16	-1,12 ± 1,28	-1,14 ± 1,34
SSD TV (Xsr ± SD)	-2,68 ± 1,23	-2,75 ± 1,39	-2,95 ± 1,05	-2,87 ± 0,84	-3,19 ± 0,86	-3,17 ± 0,90
SSD BMI (Xsr ± SD)	-0,32 ± 1,17	-0,23 ± 1,22	-1,03 ± 1,23	-1,10 ± 1,24	0,14 ± 0,94	0,23 ± 0,93
GP (Xsr ± SD)	172,52 ± 8,43	172,76 ± 8,82	164,82 ± 7,06	164,88 ± 7,26	164,48 ± 5,51	163,72 ± 5,22
GP - STV (Xsr ± SD)	51,54 ± 19,47	57,84 ± 17,45	54,08 ± 19,58	60,30 ± 16,19	51,13 ± 17,04	53,10 ± 16,70
doza (Xsr ± SD)	30,71 ± 3,36	31 ± 3,73	31,92 ± 3,52	32,16 ± 3,76	44,95 ± 6,70	44,68 ± 6,95
KS (Xsr ± SD)	7,60 ± 3,36	6,35 ± 2,67	6,39 ± 3,48	5,25 ± 2,81	7,57 ± 3,92	7,00 ± 3,67
KS - HU (Xsr ± SD)	-2,19 ± 1,51	-2,33 ± 1,60	-1,53 ± 1,49	-1,33 ± 1,11	-1,44 ± 1,26	-1,44 ± 1,33
SSD IGF-1 (Xsr ± SD)	-2,60 ± 1,63	-2,33 ± 1,24	-1,32 ± 1,30	-1,25 ± 1,22	-1,13 ± 0,87	-1,10 ± 0,87

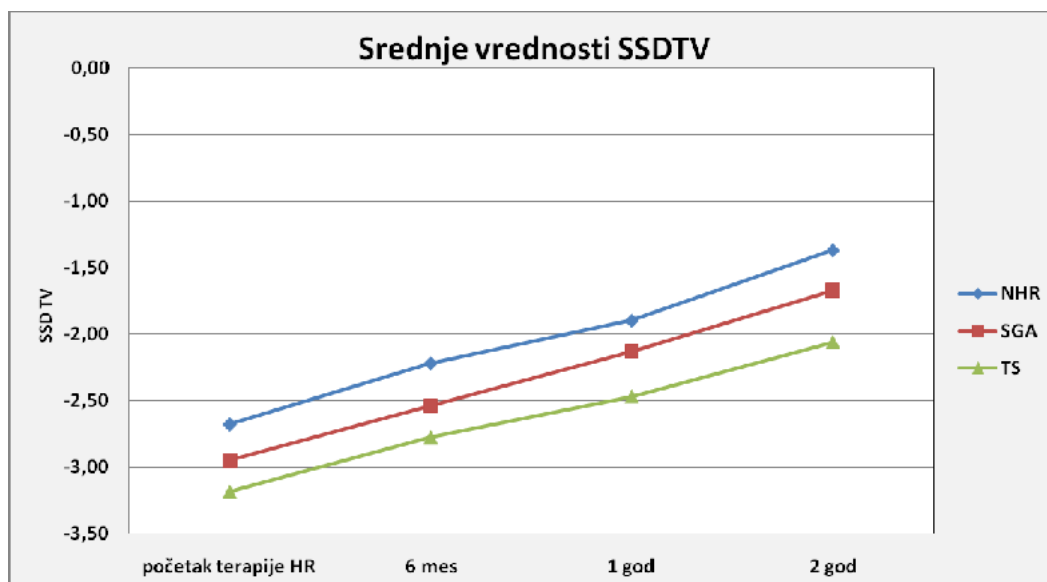
Tabela 29. Zbirna tabela varijabli tokom terapije hormonom rasta kod dece (ukupni/prepubertetski uzrast) sa nedostatkom hormona rasta (NHR), dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i devojčica sa Tarnerovim sindromom (TS)



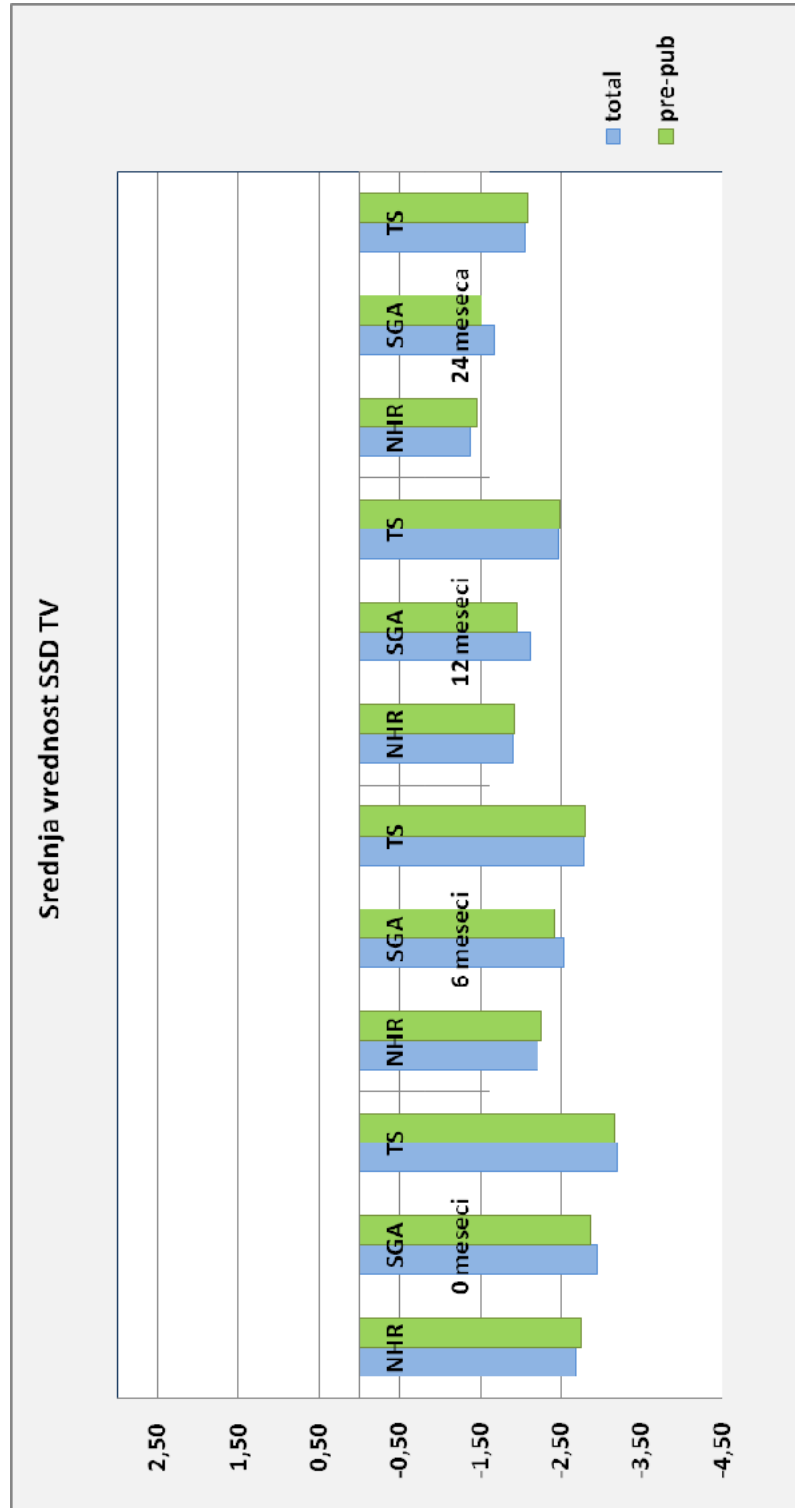
Grafikon 1. Srednja vrednost SSD IGF-1 (ukupni/prepubertetski uzrast) tokom terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta (NHR), kod dece rodene male za gestacionu dob (SGA) i kod devojčica sa Tarnerovim sindromom (TS)



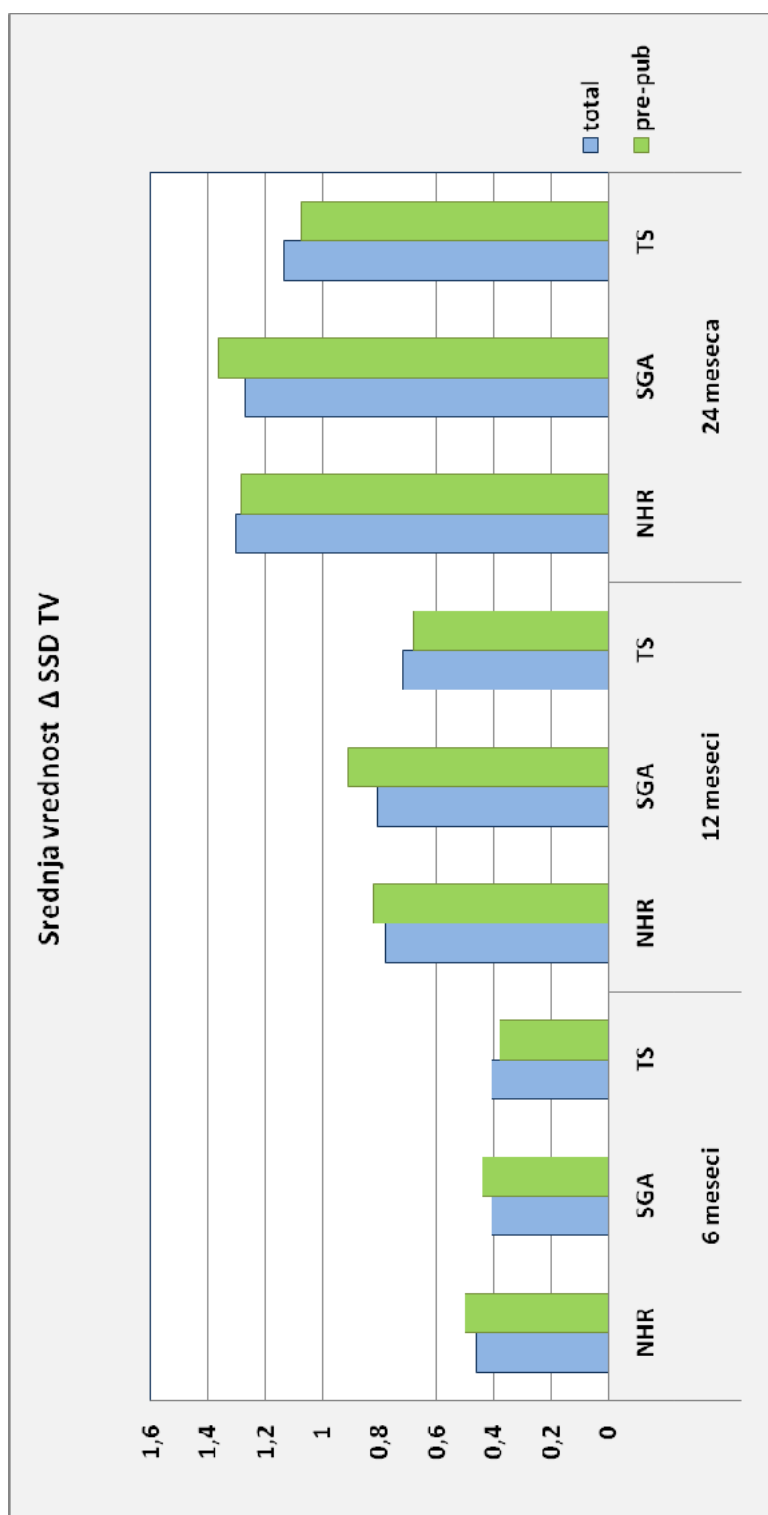
Grafikon 2. Srednja vrednost SSD IGF-1 tokom terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta (NHR), kod dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i kod devojčica sa Tarnerovim sindromom (TS)



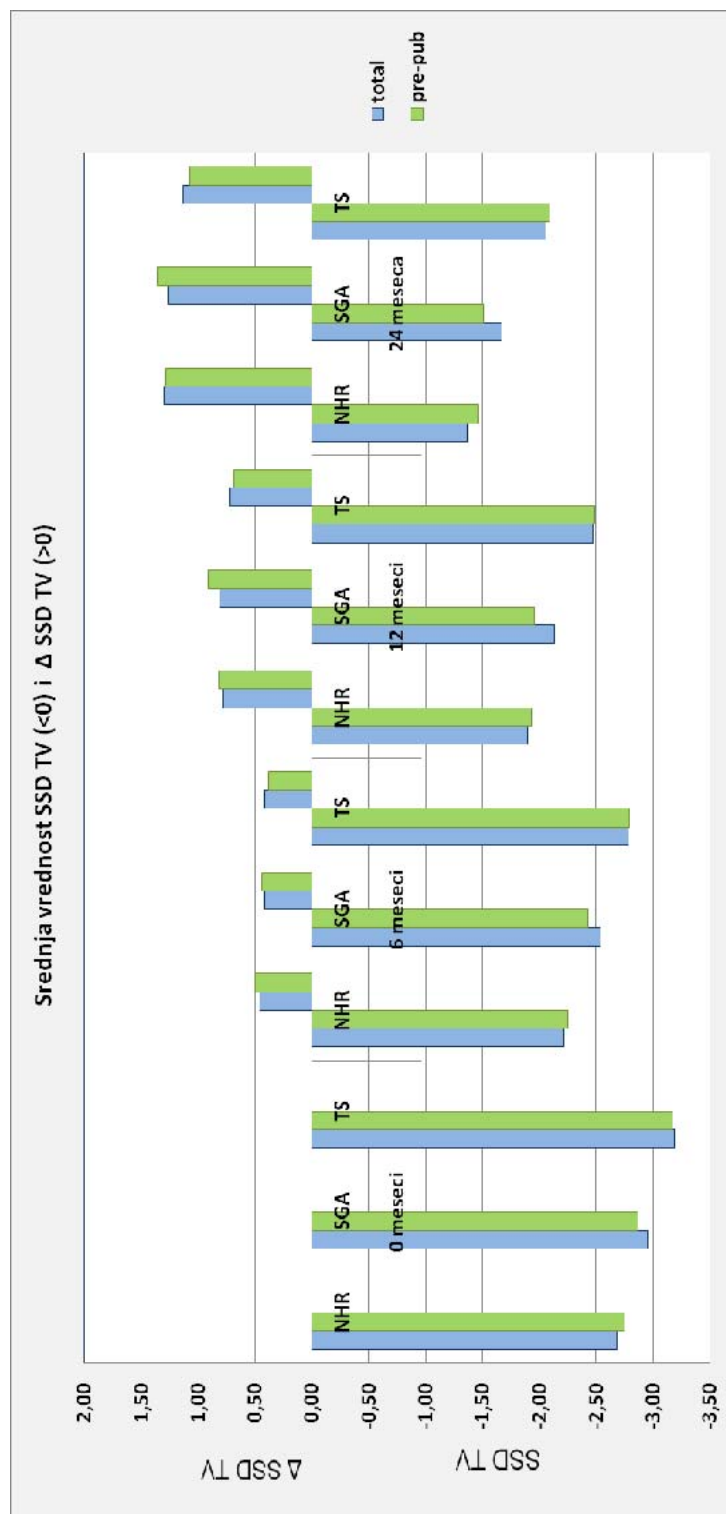
Grafikon 3. Srednja vrednost SSD TV tokom terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta (NHR), kod dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i kod devojčica sa Tarnerovim sindromom (TS)



Grafikon 4. Srednja vrednost SSD TV tokom terapije hormonom rasta kod dece (ukupni/prepubertetski uzrast) sa nedostatkom hormona rasta (NHR), kod dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i kod devojčica sa Tarnerovim sindromom (TS)



Grafikon 5. Srednja vrednost Δ SSD TV tokom terapije hormonom rasta kod dece (ukupni/prepubertetski uzrast) sa nedostatkom hormona rasta (NHR), kod dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i kod devojčica sa Tarnerovim sindromom (TS)



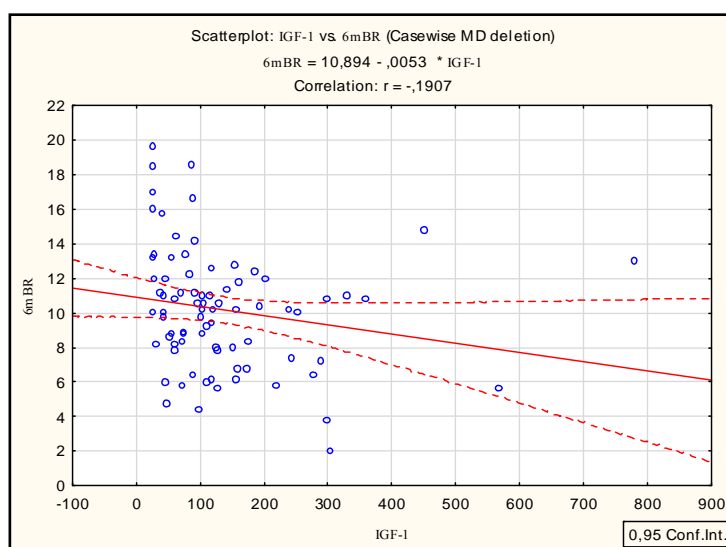
Grafikon 6. Srednja vrednost SSD TV (<0) i Δ SSD TV (>0) tokom terapije hormonom rasta kod dece (ukupni/prepubertetski uzrast) sa nedostatkom hormona rasta, kod dece rođene male za gestacionu dob i kod devojčica sa Tarnerovim sindromom

5.2 Komparativna statistika

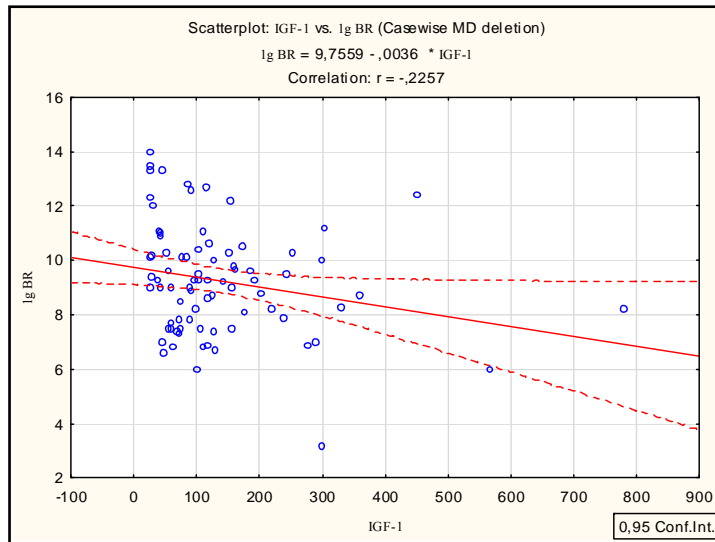
Pirsonovim koeficijentom korelacije je testirana prva hipoteza da postoji negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta. Dobijena je statistički značajna negativna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta za prvu i drugu godinu terapije hormonom rasta. Nije dobijena statistički značajna korelacija za prvih šest meseci terapije hormonom rasta.

N=80	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
IGF-1 vs 6m BR	-0,191	-1,715	0,090
IGF-1 vs 1g BR	-0,226	-2,046	0,044
IGF-1 vs 2g BR	-0,315	-2,934	0,004

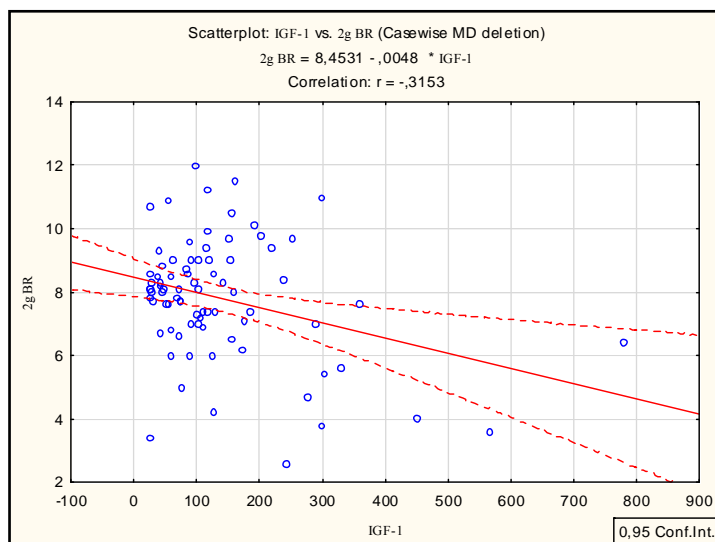
Tabela 30. Pirsonov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta za ceo uzorak



Grafikon 7. Pirsonov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta nakon 6 meseci tokom terapije hormonom rasta za ceo uzorak



Grafikon 8. Pirsonov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta nakon godinu dana terapije hormonom rasta za ceo uzorak



Grafikon 9. Pirsonov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta nakon dve godine terapije hormonom rasta za ceo uzorak

Pirsonovim koeficijentom korelacije je testirana prva hipoteza da postoji negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta. Dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta tokom druge godine terapije hormonom rasta. Nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta za prvih šest meseci i prvu godinu terapije hormonom rasta.

N=35 (NHR)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
IGF-1 vs 6m BR	-0,330	-2,009	0,053
IGF-1 vs 1g BR	-0,251	-1,487	0,147
IGF-1 vs 2g BR	0,375	2,327	0,026

Tabela 31. Pirsonov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta

Pirsonovim koeficijentom korelacije je testirana prva hipoteza da postoji negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta kod dece rođene male za gestacionu dob. Dobijena je statistički značajna negativna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IFG-1 i brzine rasta tokom prvih šest meseci terapije hormonom rasta. Nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IFG-1 i brzine rasta za prvu i drugu godinu terapije hormonom rasta.

N=24 (SGA)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
IGF-1 vs 6m BR	-0,418	-2,160	0,042
IGF-1 vs 1g BR	-0,309	-1,525	0,142
IGF-1 vs 2g BR	-0,367	-1,851	0,078

Tabela 32. Pirsonov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta kod dece rođene male za gestacionu dob

Pirsonovim koeficijentom korelacije je testirana prva hipoteza da postoji negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta kod devojčica za Turnerovim sindromom. Nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta.

N=21 (TS)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
IGF-1 vs 6m BR	0,272	1,231	0,233
IGF-1 vs 1g BR	0,046	0,202	0,842
IGF-1 vs 2g BR	-0,370	-1,736	0,099

Tabela 33. Pirsonov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta kod devojčica za Tarnerovim sindromom

Spirmanovim koeficijentom korelacije je testirana prva hipoteza da postoji negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta. Dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IFG-1 i brzine rasta tokom druge godine terapije hormonom rasta. Nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IFG-1 i brzine rasta za prvih šest meseci i prvu godinu terapije hormonom rasta.

N=35 (NHR)	Spearman R	t-vrednost	p-vrednost
IGF-1 vs 6m BR	-0,333	-2,027	0,051
IGF-1 vs 1g BR	-0,327	-1,985	0,056
IGF-1 vs 2g BR	0,337	2,056	0,048

Tabela 34. Spirmanov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta

Spirmanovim koeficijentom korelacije je testirana prva hipoteza da postoji negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta kod dece rođene male za gestacionu dob. Nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IFG-1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta.

N=24 (SGA)	Spearman R	t-vrednost	p-vrednost
IGF-1 vs 6m BR	-0,366	-1,847	0,078
IGF-1 vs 1g BR	-0,205	-0,981	0,337
IGF-1 vs 2g BR	-0,164	-0,781	0,443

Tabela 35. Spirmanov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta kod dece rođene male za gestacionu dob

Spirmanovim koeficijentom korelacije je testirana prva hipoteza da postoji negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta kod devojčica za Tarnerovim sindromom. Dobijena je statistički značajna negativna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta tokom druge godine terapije hormonom rasta. Nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IFG-1 i brzine rasta za prvih šest meseci i prvu godinu terapije hormonom rasta.

N=21 (TS)	Spearman R	t-vrednost	p-vrednost
IGF-1 vs 6m BR	-0,032	-0,139	0,891
IGF-1 vs 1g BR	-0,014	-0,062	0,951
IGF-1 vs 2g BR	-0,479	-2,376	0,028

Tabela 36. Spirmanov test korelacije bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta kod devojčica za Tarnerovim sindromom

Pirsonovim koeficijentom korelacije za ceo uzorak i posebno za tri grupe pacijenata, decu sa nedostatkom hormona rasta, decu rođenu malu za gestacionu dob i devojčice za Tarnerovim sindromom, testirana je druga hipoteza da povišenje vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 seruma tokom terapije hormonom rasta utiču na povećanje brzine rasta i ubrzanje koštanog sazrevanja.

N=80	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 6m IGF-1 vs 6m BR	-0,03	-0,28	0,78
Δ 1g IGF-1 vs 1g BR	0,09	0,76	0,45
Δ 2g IGF-1 vs 2g BR	0,05	0,48	0,63

N=80	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 6m SSDIGF-1 vs 6m BR	-0,01	-0,04	0,97
Δ 1g SSDIGF-1 vs 1g BR	0,17	1,49	0,14
Δ 2g SSDIGF-1 vs 2g BR	0,06	0,50	0,62

N=35 (grupa 1)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 6m IGF-1 vs 6m BR	-0,20	-1,18	0,24
Δ 1g IGF-1 vs 1g BR	-0,24	-1,39	0,17
Δ 2g IGF-1 vs 2g BR	0,36	1,84	0,08

N=35 (grupa 1)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 6m SSDIGF-1 vs 6m BR	0,08	0,45	0,66
Δ 1g SSDIGF-1 vs 1g BR	-0,01	-0,08	0,94
Δ 2g SSDIGF-1 vs 2g BR	0,23	1,39	0,17

N=24 (grupa 2)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 6m IGF-1 vs 6m BR	0,18	0,85	0,40
Δ 1g IGF-1 vs 1g BR	0,29	1,43	0,17
Δ 2g IGF-1 vs 2g BR	0,27	1,30	0,21

N=24 (grupa 2)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 6m SSDIGF-1 vs 6m BR	-0,14	-0,66	0,52
Δ 1g SSDIGF-1 vs 1g BR	0,27	1,30	0,21
Δ 2g SSDIGF-1 vs 2g BR	0,21	1,00	0,33

N=21 (grupa 3)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 6m IGF-1 vs 6m BR	0,07	0,32	0,75
Δ 1g IGF-1 vs 1g BR	0,36	1,66	0,11
Δ 2g IGF-1 vs 2g BR	-0,32	-1,46	0,16

N=21 (grupa 3)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 6m SSDIGF-1 vs 6m BR	-0,05	-0,20	0,84
Δ 1g SSDIGF-1 vs 1g BR	0,37	1,75	0,10
Δ 2g SSDIGF-1 vs 2g BR	-0,22	-1,01	0,33

Tabela 37. Korelacija između nivoa promene IGF-1 i SSD IGF-1 i brzine rasta za ceo uzorak i za tri grupe pacijenata, decu sa nedostatkom hormona rasta (NHR), decu rođenu malu za gestacionu dob (SGA) i devojčice za Tarnerovim sindromom (TS)

Nije dobijena statistički značajna korelacija između nivoa promene IGF-1 i brzine rasta za ceo uzorak, kao ni za decu sa nedostatkom hormona rasta, decu rođenu malu za gestacionu dob i devojčice za Tarnerovim sindromom.

N=80	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 1g IGF-1 vs Δ 1g KS	-0,05	-0,42	0,68
Δ 2g IGF-1 vs Δ 2g KS	-0,06	-0,49	0,62

N=80	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 1g SSDIGF-1 vs Δ 1g KS	0,07	0,61	0,55
Δ 2g SSDIGF-1 vs Δ 2g KS	-0,01	-0,10	0,92

N=35 (grupa 1)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 1g IGF-1 vs Δ 1g KS	-0,24	-1,42	0,16
Δ 2g IGF-1 vs Δ 2g KS	-0,07	-0,42	0,68

N=35 (grupa 1)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 1g SSDIGF-1 vs Δ 1g KS	-0,10	-0,57	0,57
Δ 2g SSDIGF-1 vs Δ 2g KS	-0,05	-0,30	0,77

N=24 (grupa 2)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 1g IGF-1 vs Δ 1g KS	0,08	0,37	0,72
Δ 2g IGF-1 vs Δ 2g KS	-0,23	-1,13	0,27

N=24 (grupa 2)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 1g SSDIGF-1 vs Δ 1g KS	0,27	1,32	0,20
Δ 2g SSDIGF-1 vs Δ 2g KS	-0,12	-0,57	0,58

N=21 (grupa 3)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 1g IGF-1 vs Δ 1g KS	0,08	0,37	0,71
Δ 2g IGF-1 vs Δ 2g KS	0,22	0,97	0,34

N=21 (grupa 3)	Pearson r	t-vrednost	p-vrednost
Δ 1g SSDIGF-1 vs Δ 1g KS	0,14	0,62	0,54
Δ 2g SSDIGF-1 vs Δ 2g KS	0,29	1,30	0,21

Tabela 38. Korelacija između nivoa promene IGF-1 i SSD IGF-1 i ubrzanja koštanog sazrevanja za ceo uzorak i za tri grupe pacijenata, decu sa nedostatkom hormona rasta (NHR), decu rođenu malu za gestacionu dob (SGA) i devojčice za Tarnerovim sindromom (TS)

Nije dobijena statistički značajna korelacija između nivoa promene IGF-1 i ubrzanja koštanog sazrevanja za ceo uzorak i za tri grupe pacijenata, decu sa nedostatkom hormona rasta, decu rođenu malu za gestacionu dob i devojčice za Turnerovim sindromom.

Nadalje je urađen T test korelacije ubrzanja koštanog sazrevanja za prvu i drugu godinu terapije hormonom rasta i promene nivoa IGF-1.

Prva godina terapije hormonom rasta:

T-test za jedan uzorak ($df=79$, $N=80$, ref.vrednost=1), $t=3,58$, $p=0,0005$

Druga godina terapije hormonom rasta:

T-test za jedan uzorak ($df=79$, $N=80$, ref.vrednost=2), $t=4,92$, $p=0,000005$

Ubrzanje koštanog sazrevanje je statistički značajno tokom prve dve godine terapije hormonom rasta, međutim ne postoji korelacija ubrzanja koštanog sazrevanja i promene nivoa IGF-1.

Kruskal-Wallis ANOVA testom i Testom medijana testirana je treća hipoteza da je najveća brzina rasta tokom terapije hormonom rasta je kod dece sa deficitom hormona rasta.

Kruskal-Wallis ANOVA test i test medijana za brzinu rasta tokom prvih šest meseci terapije hormonom rasta:

Kruskal-Wallis test: $H(df=2, N=80)=2,42$ $p=0,29$

Median Test: Overall Median = 10,20; Chi-Square = 1,188, $df=2$, $p=0,55$

Oba testa su pokazala da nema statistički značajnih razlika među grupama ($p>0,05$).

Kruskal-Wallis ANOVA test i test medijana za brzinu rasta tokom prvu godinu terapije hormonom rasta:

Kruskal-Wallis test: $H(df=2, N=80)=8,59$ $p=0,01$

Median Test: Overall Median = 9,25; Chi-Square = 12,47, $df=2$ $p=0,002$

Oba testa su pokazala da postoji statistički značajna razlika među grupama ($p<0,05$).

Dodatnim testom poređenja srednjih vrednosti rangova utvrđeno je da je brzina rasta kod devojčica za Tarnerovim sindromom statistički značajno manja i od brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta ($p < 0,05$), i od brzine rasta kod dece rođene male za gestacionu dob ($p < 0,05$). Među decom sa nedostatkom hormona rasta i dece rođene male za gestacionu dob nema statistički značajne razlike u brzini rasta ($p > 0,5$).

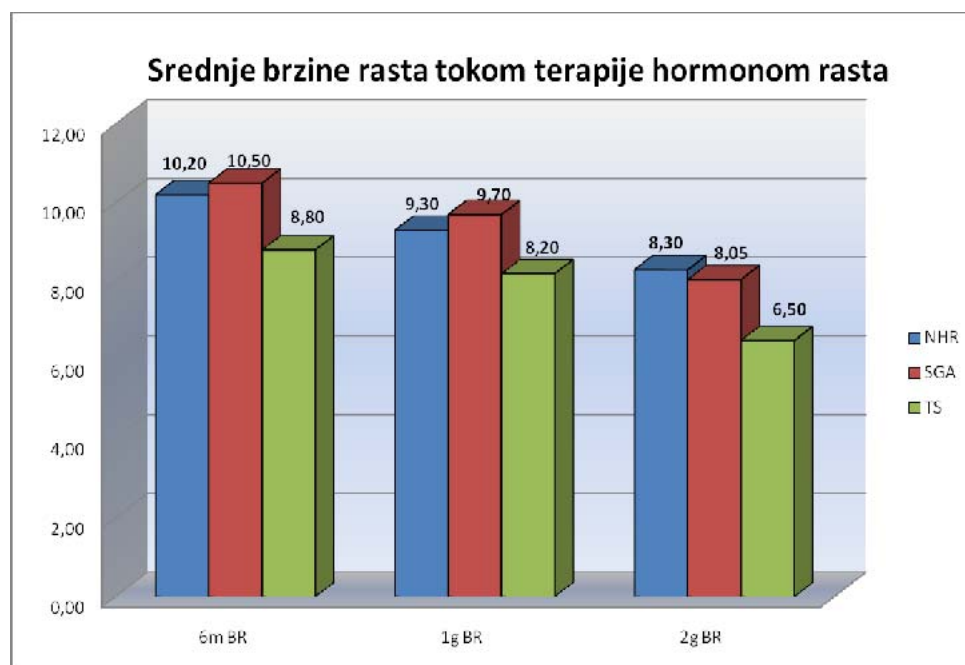
Kruskal-Wallis ANOVA test i test medijana za brzinu rasta tokom druge godine terapije hormonom rasta:

Kruskal-Wallis test: $H (df = 2, N = 80) = 10,87, p = 0,004$

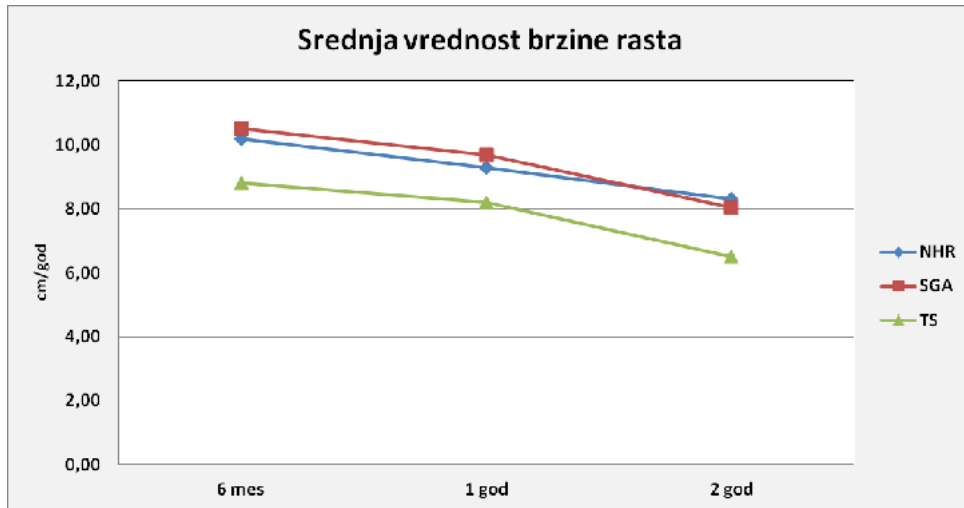
Median Test: Overall Median = 8,00; Chi-Square = 8,03, $df = 2, p = 0,02$

Oba testa su pokazala da postoji statistički značajna razlika među grupama ($p < 0,05$).

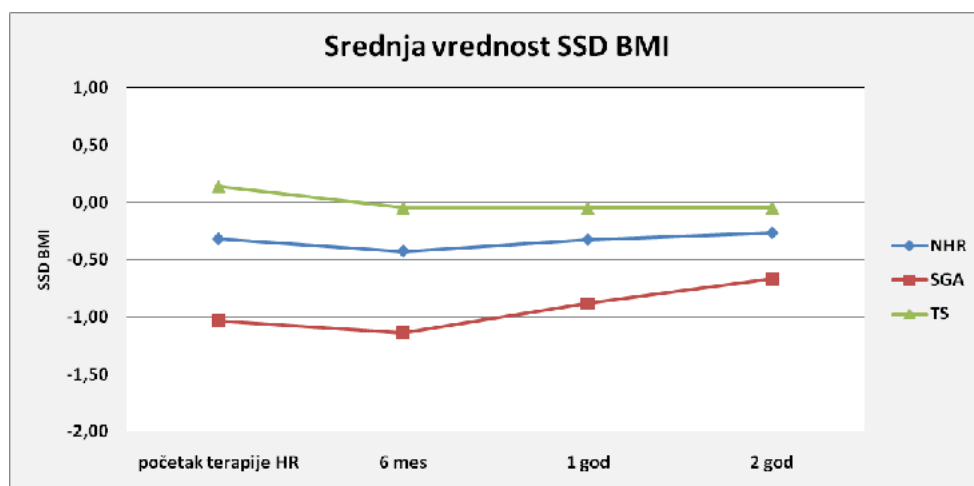
Dodatnim testom poređenja srednjih vrednosti rangova utvrđeno je da je brzina rasta kod devojčica za Tarnerovim sindromom statistički značajno manja i od brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta ($p < 0,05$) i od brzine rasta kod dece rođene male za gestacionu dob ($p < 0,05$). Među decom sa nedostatkom hormona rasta i dece rođene male za gestacionu dob nema statistički značajne razlike u brzini rasta ($p > 0,5$).



Grafikon 10. Srednje brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta (NHR), dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i devojčica za Tarnerovim sindromom tokom terapije hormonom rasta



Grafikon 11. Srednje brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta (NHR), dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i devojčica za Tarnerovim sindromom (TS) tokom terapije hormonom rasta



Grafikon 12. Srednje vrednosti SSD BMI kod dece sa nedostatkom hormona rasta (NHR), dece rođene male za gestacionu dob (SGA) i devojčica za Tarnerovim sindromom (TS) na početku i tokom terapije hormonom rasta

Višestruka linearna regresiona analiza

Višestruka linearna regresiona analiza je upotrebljena za konstrukciju matematičkog modela za predikciju odgovora na terapiju hormona rasta izraženog putem SSD TV. Dakle analizirana je predikcija zavisne numeričke varijable na osnovu više nezavisnih varijabli. U skladu sa ciljem istraživanja odabran je “forward stepwise” metod selekcije faktora, koji se zasniva na postepenom uključivanju u model faktora koji zadovoljavaju sledeće uslove: 1) značajno povećavaju prediktivne performance modela i 2) nezavisni su u odnosu na prediktore koji su već uključeni u model. Početni, preliminarni skup potencijalnih prediktora je utvrđen univarijantnom regresionom analizom. Na isti način (pomoću korelacionih matrica) je izvršen i odabir zavisne promenljive između nekoliko parametara kojima se može meriti odgovor na terapiju hormonom rasta. Zbog malog obima uzorka nije rađena eksterna valuacija modela, te su zbog toga prikazane performanse nešto bolje nego sto objektivno jesu.

Model za predikciju SSD TV prvih 6 meseci terapije hormonom rasta:

Sumirani rezultati prediktivnog modela SSDTV prvih 6 meseci terapije HR							
N	ukupan broj parametara	broj parametara u modelu	koeficijent R	koeficijent R ²	standardna greška procene	F(3;75) - statistika	p-vrednost
79	8	3	0.968	0.937	0.266	277.6	p ≈ 0

Tabela 39. Sumirani rezultati prediktivnog modela SSD TV prvih 6 meseci terapije hormonom rasta

Model je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,968 objašnjava 93,7% od ukupne varijabilnosti zavisne promenljive.

varijable modela	rang u modelu	koeficijent β	parcijalni R	parcijalni R^2	t-statistika	p-vrednost
SSDTV	1	0.924	0.965	0.931	31.857	0.000
GP-PTV	2	0.006	0.372	0.138	3.471	0.001
SSDPM	3	0.055	0.276	0.076	2.485	0.015
intercept β_0		-0.044				

Tabela 40. Prediktivni model SSD TV prvih 6 meseci terapije hormonom rasta

Tri najznačajnija prediktora su redom SSDTV na početku terapije hormonom rasta, razlika GP i početne telesne visine GP-PTV i SSDPM. Ostale varijable ne doprinose značajno poboljšanju prediktivnih performansi modela.

Jednačina: $6mSSDTV = -0,044 + 0,924*SSDTV + 0,006*(GP-STV) + 0,055*SSDPM$

Model za predikciju SSD TV prve godine terapije hormonom rasta:

Sumirani rezultati prediktivnog modela SSD TV prve godine terapije HR							
N	ukupan broj parametara	broj parametara u modelu	koeficijent R	koeficijent R^2	standardna greška procene	F(3;75) - statistika	p-vrednost
79	7	3	0.918	0.843	0.387	134.39	$p \approx 0$

Tabela 41. Sumirani rezultati prediktivnog modela SSD TV prve godine terapije hormonom rasta

Model je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,918 objašnjava 84,3% od ukupne varijabilnosti zavisne promenljive.

varijable modela	rang u modelu	koeficijent β	parcijalni R	parcijalni R^2	t-statistika	p-vrednost
SSD TV	1	0.890	0.875	0.766	15.685	0.000
SSD TM	2	-0.114	-0.308	0.095	-2.807	0.006
SSD PM	3	0.065	0.225	0.051	2.001	0.049
intercept β_0		0.246				

Tabela 42. Prediktivni model SSD TV prve godine terapije hormonom rasta

Tri najznačajnija prediktora su redom SSDTV na početku terapije hormonom rasta, SSD TM na početku terapije hormonom rasta i SSD PM. Ostale varijable ne doprinose značajno poboljšanju prediktivnih performansi modela.

$$\text{Jednačina: } 12\text{mSSDTV} = -0,246 + 0,89 \cdot \text{SSDTV} - 0,114 \cdot \text{SSDTM} + 0,065 \cdot \text{SSDPM}$$

Model za predikciju SSD TV druge godine terapije hormonom rasta:

Sumirani rezultati prediktivnog modela SSD TV druge godine terapije HR							
N	ukupan broj parametara	broj parametara u modelu	koeficijent R	koeficijent R^2	standardna greška procene	F(3;75) - statistika	p-vrednost
79	8	3	0.855	0.731	0.519	68.07	$p \approx 0$

Tabela 43. Sumirani rezultati prediktivnog modela SSD TV druge godine terapije hormonom rasta

Model je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,855 objašnjava 73,1% od ukupne varijabilnosti zavisne promenljive.

varijable modela	rang u modelu	koeficijent β	parcijalni R	parcijalni R^2	t-statistika	p-vrednost
SSD TV	1	0.884	0.802	0.643	11.632	0.000
SSD TM	2	-0.171	-0.342	0.117	-3.151	0.002
SSD PM	3	0.111	0.285	0.081	2.573	0.012
intercept β_0		0.611				

Tabela 44. Prediktivni model SSD TV druge godine terapije hormonom rasta

Tri najznačajnija prediktora su redom SSDTV na početku terapije hormonom rasta, SSD TM na početku terapije hormonom rasta i SSD PM. Ostale varijable ne doprinose značajno poboljšanju prediktivnih performansi modela.

$$\text{Jednačina: } 24\text{mSSDTV} = 0,611 + 0,884 \cdot \text{SSDTV} - 0,171 \cdot \text{SSDTM} + 0,111 \cdot \text{SSDPM}$$

Nadalje je urađena analiza i predikcija SSD TV posle prve i druge godine terapije hormonom rasta na osnovu intermedijalnih parametara i dobijena su dva prediktivna modela. Za predikciju posle godinu dana, pojedini polazni parametri su zamenjeni vrednostima utvrđenim posle 6 meseci terapije hormonom rasta. Za predikciju posle dve godine, pojedini polazni parametri su zamenjeni vrednostima utvrđenim posle prve godine terapije hormonom rasta.

Korigovani model za predikciju SSD TV prve godine terapije hormonom rasta:

Sumirani rezultati prediktivnog modela SSD TV prva godine terapije HR							
N	ukupan broj parametara	broj parametara u modelu	koeficijent R	koeficijent R^2	standardna greška procene	F(5;71) - statistika	p-vrednost
77	8	5	0.961	0.923	0.279	169.77	$p \approx 0$

Tabela 45. Sumirani rezultati korigovanog prediktivnog modela SSD TV prve godine terapije hormonom rasta

Model je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,961 objašnjava 92,3% od ukupne varijabilnosti zavisne promenljive, tj. za 8% više u odnosu na početni model.

varijable modela	rang u modelu	koeficijent β	parcijalni R	parcijalni R^2	t-statistika	p-vrednost
6m SSD TV	1	0.924	0.916	0.839	19.254	0.000
6m SSDIGF-1	2	0.070	0.391	0.153	3.579	0.001
6m SDS TM	3	-0.087	-0.277	0.077	-2.426	0.018
Dg	4	-0.065	-0.166	0.028	-1.420	0.160
SSD PM	5	0.026	0.119	0.014	1.010	0.316
intercept β_0		0.132				

Tabela 46. Korigovani prediktivni model SSD TV prve godine terapije hormonom rasta

Izdvojilo se pet najznačajnijih prediktora, sledećim redom SSDTV nakon šest meseci terapije, SSDIGF-1 nakon 6 meseci terapije, SSDTM nakon 6 meseci terapije hormonom rasta, dijagnoza i SSDPM. Ostale varijable ne doprinose značajno poboljšanju prediktivnih performansi modela.

$$\text{Jednačina: } 12\text{mSSDTV} = 0,132 + 0,924*6\text{mSSDTV} + 0,070*6\text{mSSDIGF1} - 0,087*6\text{mSSDTM} - 0,065*\text{grupa} + 0,026*\text{SSDPM}$$

Kodovi za varijablu dijagnoza su: NHR=1, SGA=2, TS=3.

Korigovani model za predikciju SSD TV druge godine terapije hormonom rasta:

Sumirani rezultati prediktivnog modela SSD TV druge godine terapije HR							
N	ukupan broj parametara	broj parametara u modelu	koeficijent R	koeficijent R ²	standardna greška procene	F(7;71) - statistika	p-vrednost
79	9	7	0.95	0.903	0.32	94.75	p ≈ 0

Tabela 47. Sumirani rezultati korigovanog prediktivnog modela SSD TV druge godine terapije hormonom rasta

Model je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,95 objašnjava 90,3% od ukupne varijabilnosti zavisne promenljive, što je za 17,2% više od početnog modela.

varijable modela	rang u modelu	koeficijent β	parcijalni R	parcijalni R ²	t-statistika	p-vrednost
1g SSDTV	1	0.961	0.902	0.814	17.623	0.000
1g doza	2	-0.014	-0.262	0.069	-2.289	0.025
SSD PM	3	0.085	0.270	0.073	2.361	0.021
1g BR	4	0.038	0.225	0.051	1.945	0.056
SSD PD	5	-0.041	-0.154	0.024	-1.312	0.194
Dg	6	0.087	0.144	0.021	1.223	0.225
1g SDS TM	7	-0.043	-0.126	0.016	-1.073	0.287
intercept β_0		0.341				

Tabela 48. Korigovani prediktivni model SSD TV druge godine terapije hormonom rasta

Najznačajniji prediktori su redom SSDTV nakon godinu dana terapije, doza nakon godinu dana terapije, SSD PM, BR nakon godinu dana terapije, SSD PD, dijagnoza i SSD TM nakon godinu dana terapije hormonom rasta. Ostale varijable ne doprinose značajno poboljšanju prediktivnih performansi modela.

$$\text{Jednacina: } 24\text{mSSDTV} = 0,341 + 0,961*1\text{gSSDTV} - 0,014*1\text{gDOZA} + 0,085*\text{SSDPM} + 0,038*1\text{gBR} - 0,041*\text{SSDPD} + 0,087*\text{grupa} - 0,043*1\text{gSSDTM}$$

6. DISKUSIJA

Odgovor na terapiju hormonom rasta je uslovljen mnogobrojnim činiocima i vrlo je promenljiv zbog različite osetljivosti tkiva na hormon rasta kod dece, a standardizacija doza je bila potrebna zbog nepostojanja dobrih pokazatelja individualnog reagovanja na terapiju hormonom rasta. Rast je složen proces i svi činioci koji utiču na rast imaju uticaj i na individualni odgovor na terapiju hormonom rasta. Deca različito reaguju na iste doze hormona rasta u zavisnosti od auksoloških i metaboličkih karakteristika, uzrasta, zdravstvenog stanja i genetskog potencijala. Etiologija niskog rasta ima veliki uticaj na odgovor deteta na terapiju hormonom rasta, ali postoje i veoma velike razlike u odgovoru na terapiju hormonom rasta kod dece sa istim oboljenjem. Zbog toga što se i dalje, kod značajnog broja dece na terapiji hormonom rasta ne dostigne genetski potencijal u odraslom dobu, važno je uvrstiti koji činioci imaju uticaja na bolji ili slabiji odgovor na terapiju (28).

Istraživanje je urađeno kao retrospektivno-prospektivna studija, a obuhvatilo je 80 pacijenata na terapiji hormonom rasta koja se kontrolišu i leče na Odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu.

Istraživani uzorak je obuhvatio 35 dece sa nedostatkom hormona rasta, 24 dece rođene male za gestacionu dob i 21 devojčicu sa Turnerovim sindromom. Svi ispitanici su praćeni od početka primene hormona rasta i tokom prve dve godine terapije hormonom rasta. U ovom istraživanju su praćeni auksološki i laboratorijski parametri u cilju ispitivanja odgovor na terapiju hormonom rasta, a istraživani uzorak je podeljen u tri grupe obzirom da etiologija niskog rasta ima veliki uticaj na odgovor dece na terapiju hormonom rasta.

U proceni redovnosti, bezbednosti i efikasnosti terapije hormonom rasta koristi se merenje koncentracije IGF-1 u serumu. U ovom istraživanju su bazalne vrednosti ukupnog IGF-1 i promene nivoa IGF-1 u serumu tokom terapije hormonom rasta korišćene da bi se ispitaio odgovor na terapiju hormonom rasta, praćenjem brzine rasta, promena SSD za telesnu visinu i koštanog sazrevanja.

Deca sa nedostatkom hormona rasta

U prvoj grupi ispitanika je bilo 35 dece sa nedostatkom hormona rasta, 27 dečaka (77,2%) i 8 devojčica (22,8%), a ovakva razlika zastupljenosti među polovima je do sada

opisana u literaturi (44, 45), iako u pojedinim studijama nije zabeležena razlika u odgovoru na terapiju hormonom rasta u zavisnosti od pola (44, 46, 47). Grupa istraživača u Australiji je takođe opisala procentualnu razliku među polovima u svim etiološkim kategorijama niskog rasta, takođe i da se dečaci češće i ranije upućuju na pregled zbog niskog rasta, kao i da se ranije postavlja dijagnoza i započinje terapija hormonom rasta (48). Prosečan uzrast na početku terapije je bio $9,80 \pm 3,18$ godina, od čega 77,2% dece prepubertetskog uzrasta, što je povoljno i značajno zbog ranijeg početka terapije i boljeg odgovora na terapiju hormonom rasta (49-51). Većina vodiča ne daje jasne smernice za optimalno započinjanje terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta iako se savetuje što ranije započinjanje od postavljanja dijagnoze (25,26).

Deca sa nedostatkom hormona rasta su imala sledeće auksološke parametre na rođenju: prosečna PM 3200 (2980-3500) gr, SSD PM $-0,08 \pm 1,26$, prosečna PD 50 (48-51) cm, a SSD PD $-0,1 \pm 1,36$. Prosečni genetski potencijal je iznosio 173,16 cm sa interkvartilnim intervalom (165,40-172,22) cm, a razlika genetskog potencijala i početne telesne visine GP-PTV $51,54 \pm 19,47$. U ovoj grupi, među decom prepubertetskog uzrasta su niži auksološki parametri na rođenju, SSD PM $-0,29 \pm 0,76$, SSD PD $-0,20 \pm 1,38$ uz značajniju razliku genetskog potencijala i početne telesne visine GP-PTV što može biti razlog ranijeg javljanja radi ispitivanja i započinjanja terapije hormonom rasta.

Prosečna telesna masa dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila 24 (19,2-32,0) kg, SSDTM je bio $-2,2 \pm 1,76$ uz postepeno povećanje tokom dve godine terapije hormonom rasta, TM nakon dve godine terapije je bila 32,5 (26,0-44,6) kg, a SSDTM $-1,3 \pm 1,17$. Prosečni indeks telesne mase dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bio 16 (14,9-18,4) kg/m^2 , SSDITM $-0,32 \pm 1,17$ uz diskretan porast nakon dve godine terapije hormonom rasta, ITM 17,0 (15,7-19,3) kg/m^2 i SSDITM $-0,27 \pm 0,88$. Dakle, kod dece sa nedostatkom hormona rasta tokom terapije je došlo do porasta u TM, SSDTM, dok je ITM samo u blagom porastu nakon dve godine terapije. SSD ITM je nakon šest meseci terapije u padu uz ponovni porast i samo blago povećanje nakon dve godine terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta. U više studija su potvrđeni povoljni uticaji hormona rasta na telesnu visinu, rast, skeletnu maturaciju ali i na telesni sastav uz poboljšanje telesne kompozicije sa povećanjem mišićne mase (52,53).

Prosečna telesna visina dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila 123,0 (111,1-137,0) cm, SSDTV na početku terapije $-2,68 \pm 1,24$ uz postepeno

povećanje telesne visine tokom terapije i SSDTV. Kod dece sa nedostatkom hormona rasta je postignut značajan povoljan odgovor na terapiju, SSDTV nakon prve godine terapije - $1,9 \pm 1,00$, dok je telesna visina nakon dve godine terapije je bila $140,2$ ($127,0-153,4$) cm, a SSDTV $-1,37 \pm 0,98$ uz značajne promene u SSDTV, Δ SSDTV nakon 6 meseci terapije $0,46 \pm 0,37$, Δ SSDTV 1 god $0,78 \pm 0,53$, Δ SSDTV 2 god $1,30 \pm 0,75$.

U praćenju odgovora na terapiju hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta analizirana je brzina rasta, SSDTV i Δ SSDTV. Rezultati su pokazali dobar odgovor nakon dve godine terapije hormonom rasta, a 71,5% dece sa nedostatkom hormona rasta postiže normalnu visinu (± 2 SSDTV) posle dve godine terapije hormonom rasta. Podaci drugih istraživača su pokazala da je tokom terapije hormonom rasta kod različitih etioloških kategorija niskog rasta Δ SSDTV za prvu godinu terapije iznosio $0,4-0,7$, dok je za drugu drugu godinu terapije bio $0,6-1$ (44). Drugo istraživanje u kojem su praćena deca na terapiji hormonom rasta tokom 3,6 godina, Δ SSDTV za prvu godinu je bio $0,7$, za drugu godinu je bio 1 , a normalnu telesnu visinu većina deca postižu nakon dve godine terapije (54, 55). Istraživanje u Brazilu je pokazalo značajne razlike u Δ SSDTV nakon tri godine terapije u zavisnosti od etiologije niskog rasta. Analizirana su deca sa parcijalnim, kompletnim (umerenim i teškim) nedostatkom hormona rasta nakon tri godine terapije hormonom rasta, Δ SSDTV je iznosio $0,54$ kod dece sa parcijalnim, $0,81$ kod dece sa umerenim i $1,3$ kod dece sa teškim nedostatkom hormona rasta (56).

Promena u telesnoj visini kao odgovor na terapiju hormonom se izražava kao skor standardnih devijacija SSD radi preciznijeg izražavanja obzirom na uzrasno-polne razlike, kao i zbog lakšeg poređenja. Tumačenje rezultata Δ SSDTV tokom terapije hormonom rasta je značajno zavisno od uzrasta, ali i od etiologije niskog rasta i pola, a Bakker sa saradnicima je prikazao krive brzine rasta i Δ SSDTV kao odgovor na terapiju hormonom rasta tokom prve godine terapije (57).

Prosečna vrednost insulinu sličan faktor rasta tip 1 kod dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila $75,0$ ($41,6-118,0$) ng/ml, SSD IGF-1 $-2,6 \pm 1,63$ uz porast vrednosti tokom prve godine terapije hormonom rasta i potom blagi pad u toku druge godine terapije. Dakle IGF-1 nakon šest meseci terapije $216,0$ ($157,0-288,0$) ng/ml, nakon godinu dana terapije $333,0$ ($164,0-441,0$) ng/ml i nakon dve godine terapije $306,0$ ($198,0-532,0$) ng/ml, a SSDIGF-1 nakon šest meseci terapije $-1,08 \pm 1,29$, nakon godinu dana terapije $-0,07 \pm 1,93$ i nakon dve godine terapije $-0,43 \pm 1,89$, Δ SSDIGF-1 6 mes $1,55 \pm 1,75$,

Δ SSDIGF-1 1 god $2,53 \pm 2,57$ i Δ SSDIGF-1 2 god $2,17 \pm 2,63$. Uprkos zadovoljavajućem odgovoru na terapiju hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta nameće se pokušaj korigovanja doza hormona rasta spram vrednosti IGF-1 u cilju što boljeg odgovora na terapiju, posebno u pubertetskom uzrastu.

Prosečna vrednost trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGFBP-3) kod dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila $2,85$ ($1,95-3,7$) $\mu\text{g/ml}$ uz izraženiji porast tokom prvih šest meseci terapije i potom postepeno snižavanje i održavanje vrednosti tokom dalje dvogodišnje terapije. Praćenjem ove dece IGFBP-3 nakon šest meseci terapije je bio $4,35$ ($2,3-4,8$) $\mu\text{g/ml}$, nakon godinu dana terapije $3,4$ ($1,55-5,3$) $\mu\text{g/ml}$ i nakon dve godine terapije $3,4$ ($1,9-4,4$) $\mu\text{g/ml}$. Odnos insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 IGF-1/IGFBP-3 na početku terapije $27,63 \pm 10,45$, nakon šest meseci terapije $44,89 \pm 18,32$, nakon godinu dana terapije $40,76 \pm 20,21$ i nakon dve godine terapije $26,72 \pm 22,94$. Podaci o vrednostima IGFBP-3 kod dece sa nedostatkom hormona rasta je teže porediti sa literaturnim navodima jer je procenat validnih observacija nepotpun.

Istraživači u Japanu su određivali koncentracije slobodnog i ukupnog IGF-1 i IGFBP-3 kod zdrave i dece sa deficitom hormona rasta i njihovi rezultati su pokazali da slobodni IGF-1 ima važnu ulogu u formiranju kosti jer su uočeni viši nivoi slobodnog IGF-1 kada je ubrzana stopa rasta tokom terapije. Procentualno povišenje slobodnog IGF-1 u serumu nakon mesec dana terapije hormonom rasta je pokazalo pozitivnu korelaciju sa procentualnim povećanjem brzine rasta tokom godinu dana terapije hormonom rasta (32). Rezultati našeg istraživanja i drugi istraživači nisu utvrdili korelaciju između bazalnih vrednosti IGF-1 i brzine rasta. Istraživali su odgovor na terapiju hormonom rasta kod dece sa Silver Russell sindromom i nije utvrđena korelacija između bazalnih vrednosti IGF-1 i brzine rasta nakon 6 meseci terapije (35). U retrospektivnoj studiji u Tajlandu kod dece niskog rasta na terapiji hormonom rasta je praćenjem brzine rasta, Δ SSDTV, Δ SSDIGF-1 nakon prve i druge godine terapije, Δ SSDIGF-1 (≥ 1) se pokazao kao snažan prediktor dobrog odgovora (Δ SSDTV $\geq 0,5$) na terapiju (37).

Stevens i saradnici, u sklopu PREDICT studije su istraživali promene u vrednosti IGF-1 seruma na početku terapije i nakon mesec dana terapije hormonom rasta kod dece sa deficitom hormona rasta i devojčica sa Turnerovim sindromom. Primećena je velika individualna varijabilnost nivoa IGF-1 seruma, kako na početku, tako i nakon mesec dana

terapije (58). Kod dece sa nedostatkom hormona rasta ove rane promene IGF-1 seruma imaju veoma snažan uticaj na odgovor na terapiju hormonom rasta i omogućuju rano modifikovanje doze hormona rasta (17,57, 59-61).

U ovom istraživanju su deca sa nedostatkom hormona rasta imala prosečnu brzinu rasta tokom prvih šest meseci terapije 10,2 (8,4-12,6) cm/godišnje, tokom prve godine terapije 9,3 (8,2-11,1) cm/godišnje i tokom druge godine terapije 8,3 (7,6-9,4) cm/godišnje što se smatra povoljnim odgovorom na terapiju hormonom rasta uz primenu standardnih doza hormona rasta.

Japanski istraživači su prikazali četvorogodišnje praćenje dece sa nedostatkom hormona rasta i devojčica sa Turnerovim sindromom na terapiji hormonom rasta, gde je kod dece sa nedostatkom hormona rasta brzina rasta tokom prve godine terapije bila 8,15 cm/godišnje, tokom druge godine 6,17 cm sa postepenim smanjenjem brzine rasta u narednim godinama (62).

U studiji koja je istraživanje sproveda među prepubertetskom decom sa nedostatkom hormona rasta u tri dozna režima 25, 50, 100 $\mu\text{g/kg/dan}$, u trajanju četiri godine, rezultati su pokazali značajno povećanje brzine rasta i SDSTV u grupi koja je dobijala hormon rasta u dozi od 50 i 100 $\mu\text{g/kg/dan}$, bez jasne statističke razlike među ove dve grupe. Značajno bolji terapijski odgovori u povećanju brzine rasta i povišena SSSTV se mogu dobiti modifikacijom doza hormona rasta na osnovu vrednosti IGF-1 seruma uz povećanje bezbednosti pacijenta i bolju kliničko-terapijsko-ekonomsku isplativost (17, 60,61).

U celom istraživanom uzorku i kod dece sa deficitom hormona rasta je utvrđeno ubrzanje koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta. Prosečna koštana starost dece sa nedostatkom hormona rasta na početku terapije je bila $7,6 \pm 3,36$ godina, nakon godinu dana terapije hormonom rasta je bila $9,05 \pm 3,13$ godina, a nakon dve godine terapije hormonom rasta $10,34 \pm 3,12$ godina, $\Delta\text{KS 1 god } 1,45 \pm 0,87$ i $\Delta\text{KS 2 god } 2,74 \pm 1,14$.

U više istraživanja je utvrđeno ubrzanje koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta, ali su nejasni tačni mehanizmi kako ubrzani rast tokom terapije hormonom rasta dovodi do ubrzanja koštane maturacije. Istraživači su ispitali prvu godinu terapije hormonom rasta kod prepubertetskog uzrasta dece sa nedostatkom hormona rasta, idiopatskim niskim rastom, Turnerovim sindromom i kod dece rođene male za

gestaciono doba. Ubrzanje koštanog sazrevanja u svim grupama ispitanika je bilo 1 godina tokom godinu dana terapije hormonom rasta uz značajne individualne varijacije. Nije utvrđena korelacija sa praćenim auksološkim parametrima i dozom hormona rasta (63).

U istraživanju u Švedskoj su poredili odgovor na terapiju hormonom rasta primenom fiksne doze hormona rasta 43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ i individualne doze od 17-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ sa dobrim rezultatima i kod dece sa nedostatkom hormona rasta i kod dece sa idiopatski niskim rastom. Na osnovu individualnog reagovanja na dozu hormona rasta ista je pojedinačno modifikovana u navedenom opsegu. Ovakvim terapijskim režimima se ubrzo po započinjanju terapije može ustanoviti ko vrlo dobro ili loše reaguje na terapiju, te se brzo mogu modifikovati doze sa povoljnim uticajem na odgovor na terapiju hormonom rasta. Ova studija je pokazala da se prediktivni modeli pored odluke o tome koga lečiti, a koga ne, mogu koristiti i za individualno modifikovanje terapijskog režima (64).

U velikoj studiji trajanja dve godine, praćen je odgovor na terapiju hormonom rasta u zavisnosti od doze, osetljivost na terapiju hormonom rasta, praćenjem rasta i SSDIGF-1 uz razlike među polovima u prepubertetskom uzrastu. Nakon dve godine terapije sve tri grupe (na osnovu doze hormona rasta) pokazuju povećanje SSSTV, a nivoi IGF-1 pokazuju zavisnost od doze hormona rasta i nezavisno koreliraju sa povećanjem SSSTV. Ubrzanje koštane starosti, početak puberteta, glikemija našte, glikozilirani hemoglobin se nisu menjali tokom terapije, ali je primećen porast bazalnog nivoa insulina u zavisnosti od doze. Kriva doza-odgovor se razlikuje kod prepubertetskih devojčica i dečaka, a ovakvi rezultati ukazuju da bi se efikasnost i bezbednost terapije mogla bolje optimizovati modulacijom doza hormona rasta prema polu na osnovu praćenja rasta i SSDIGF-1 (17, 61,62).

Deca rođena mala za gestaciono doba

U drugoj grupi ispitanika je bilo 24 dece rođene male za gestaciono doba, 11 dečaka (45,8%) i 13 devojčica (54,2%), prosečnog uzrasta na početku terapije $7,93 \pm 3,64$ godina, od čega 19 dece prepubertetskog uzrasta (79,1%), prosečnog uzrasta $6,59 \pm 2,76$ godina. U ovoj grupi ispitanika, kod dece rođene male za gestacionu dob je bila podjednaka zastupljenost među polovima sa značajnim procentom prepubertetskog uzrasta i mlađim uzrastom na početku terapije hormonom rasta. Raniji početak terapije hormonom rasta značajno utiče na na bolji odgovor na terapiju (49-51). Auksološki parametri na rođenju kod svih ispitanika su ispod -2SD, prosečna porođajna masa (PM) je bila 2375 (2083-2655) gr, SSD PM $-2,27 \pm 0,60$, prosečna porođajna dužina PD je bila 46,5 (44,0-48,5) cm,

SSD PD $-2,08 \pm 1,13$. Prosečni genetski potencijal je iznosio 163,35 (158,57-170,82) cm, a razlika genetskog potencijala i početne telesne visine GP-PTV $54,08 \pm 19,58$ cm.

Istraživanje urađeno na velikoj bazi podataka KIGS (Pfizer International Growth Database) je u toku izrade prediktivnog modela terapije kod dece rođene male za gestacionu dob pratilo decu prepubertetskog uzrasta sa prosečnim uzrastom početka terapije 7 godina, preko 60% muškog pola (65). I druga istraživanja su pokazala veću zastupljenost muškog pola (20), dok su druga i naše istraživanje pokazala ujednačenu raspodelu prema polu među decom malom za gestacionu dob na terapiji hormonom rasta (67,68). Značajan udeo dece prepubertetskog uzrasta u uzorku je dobio da je početak terapije hormonom rasta kod dece male za gestacionu dob raniji i u skladu sa svetskom literaturom (20). Istraživači u Japanu koji su pratili odgovor na terapiju hormonom rasta tokom osam godina kod dece rođene male za gestacionu dob primenom dve doze hormona rasta 33 i 67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$, sa ranijim početkom i prosečnim uzrastom 5 godina tokom terapije (66).

Prosečna telesna masa dece rođene male za gestaciono doba na početku terapije je bila 17,7 (12,3-25,5) kg, SSDTM $-2,95 \pm 1,35$ uz postepen porasta TM i SSDTM, tako da je SSDTM nakon dve godine terapije bio $-1,59 \pm 0,92$. Prosečni indeks telesne mase dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bio 14,95 (14,05-16,1) kg/m^2 , SSDITM $-1,04 \pm 1,23$ uz porast ITM i SSDITM. Nakon dve godine terapije prosečni ITM je bio 15,75 (14,75-16,77) kg/m^2 , SSDITM $-0,66 \pm 1,1$. Tokom terapije hormonom rasta kod dece rođene male za gestacionu dob uočeno je povećanje telesne mase uz umereno povećanje indeksa telesne mase kao pokazatelja povoljnog uticaja hormona rasta na telesnu kompoziciju (52,53).

Tokom terapije hormonom rasta kod dece rođene male za gestacionu dob uočeno je značajno povećanje telesne visine, prosečna telesna visina na početku terapije je bila 110,20 (95,2-126,25) cm, SSDTV $-2,95 \pm 1,05$ uz postepeno povećanje, nakon dve godine terapije TV 126,5 (111,6-146,3) cm, SSDTV $-1,67 \pm 1,05$, $\Delta\text{SSD TV 6 mes}$ $0,41 \pm 0,28$, $\Delta\text{SSD TV 1 god}$ $0,81 \pm 0,41$, $\Delta\text{SSD TV 2 god}$ $1,27 \pm 0,56$. Tokom terapije hormonom rasta kod dece rođene male za gestacionu dob uočeno je značajno povećanje telesne visine, tako da 79,2% dece postiže normalnu visinu (± 2 SSDTV) posle dve godine terapije. Podaci iz literature ukazuju da je tokom terapije hormonom rasta kod različitih etioloških kategorija niskog rasta ΔSSDTV za prvu godinu terapije iznosio 0,4-0,7, dok je za drugu godinu terapije bio 0,6-1 (44).

Praćenjem laboratorijskih pokazatelja utvrđeno je postepeno povećanje vrednosti insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF-1), prosečna vrednost IGF-1 kod dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bila 102,0 (54,25-188,5) ng/ml, SSDIGF-1-1,32±1,3, nakon dve godine terapije 402,5 (252,5-604,0) ng/ml, SSDIGF-1 1,0±0,87, Δ IGF-1 6 mes 1,43±1,73, Δ IGF-1 1 god 2,08±1,52, Δ IGF-1 2 god 2,32±1,41. Utvrđeno je i povećanje vrednosti trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGFBP-3), ali podaci o vrednostima IGFBP-3 i odnosu IGF-1/IGFBP-3 kod dece rođene male za gestacionu dob je teže porediti sa literaturnim navodima jer je procenat validnih observacija nepotpun.

U istraživanju u Nemačkoj je poređen odgovor na terapiju hormonom rasta kod dece niskog rasta sa malom porođajnom težinom, rođenom malo za gestacionu dob i kod dece rođene odgovarajuće za gestacionu dob. Po prvi put je dobijeno jednako povećanje u telesnoj visini i nivou IGF-1 tokom terapije hormonom rasta, bez obzira na aktuelne nivoe hormona rasta (33). U drugoj studiji u Švedskoj, istraživači su utvrdili niske bazalne vrednosti IGF-1 i IGFBP-3 kod SGA dece i negativnu korelaciju srednjih bazalnih vrednosti IGF-1 i IGFBP-3 sa odgovorom na terapiju (36).

Dvogodišnjim praćenjem dece rođene male za gestacionu dob tokom terapije hormonom rasta u ovom istraživanju, utvrđena je prosečna brzina rasta tokom prvih šest meseci terapije 10,5 (7,4-12,3) cm/godišnje, tokom prve godine terapije 9,7 (8,3-10,35) cm/godišnje i tokom druge godine terapije 8,05 (7,1-8,75) cm/godišnje, što se smatra povoljnim odgovorom na terapiju hormonom rasta uz primenu standardnih doza hormona rasta. Istraživanje koje je urađeno na velikoj bazi podataka je pokazalo da je prosečna brzina rasta kod dece rođene male za gestacionu dob, brzina rasta tokom prve godine terapije 8,84 cm/god, a tokom druge godine terapije 7,08 cm/godišnje (65).

U celom istraživanom uzorku i kod dece rođene male za gestacionu dob je utvrđeno ubrzanje koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta. Prosečna koštana starost dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bila 6,38 (3,05-8,88) godina, razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije (KS-HU) je bila -1,53 ± 1,49. Koštana starost nakon godinu dana terapije hormonom rasta je bila 7,95 (4,73-10,4) godina, a nakon dve godine terapije hormonom rasta 8,7 (6,55-11,5) godina, ΔKS 1 god 1,55± 1,37 i ΔKS 2 god 2,70± 1,34.

Istraživači koji su pratili uticaj dva dozna režima terapijom hormonom rasta su takođe utvrdili ubrzanje koštanog sazrevanja od 1,1-1,5 tokom prve godine terapije hormonom rasta, ali bez razlike u grupama različitih doznih režima, dakle bez uticaja doze hormona rasta na ubrzanje koštanog sazrevanja. Daljim praćenjem ove dece nakon 4-5 godina terapije je verifikovano ubrzanje koštanog sazrevanja 1-1,1 tokom godinu dana terapije hormonom rasta (20).

Dosta je istraživanja je pokazalo povoljan uticaj terapije hormonom rasta kod dece rođene male za gestacionu dob. Pokazano je da 85% SGA dece lečene hormonom rasta dostiže normalnu adultnu visinu nakon 7,8 godina terapije (98% u prediktivnom opsegu), i to već u prvih nekoliko godina terapije, sa održavanjem TV u normalnom opsegu do adultne TV. Višestrukom regresionom analizom je utvrđen prediktivni značaj sledećih varijabli; SSD prediktivne visine, SSDTV, HU-KS na početku terapije. Doza hormona rasta (33 ili 67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$) nije imala uticaja na odgovor na terapiju hormonom rasta. Zanimljivo je da se SSD adultne visine nije statistički značajno razlikovao između različitih doznih grupa, primenom doza 33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$; SSD adultne visine -1,1, dok primenom doza 67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$; SSD adultne visine -0,9. Takođe se povećanje SSDTV od početka terapije do adultne visine nije razlikovalo; +1,8 SSDTV, 12 cm kod dečaka i 11 cm kod devojčica (33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$) i +2,1 SSDTV, 14 cm kod dečaka i 13 cm kod devojčica (67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$). Dakle, poređenjem dva dozna režima je pokazano da su niže doze hormona rasta jednako efikasne i navedeno je da se više doze hormona rasta opravdano primenjuju jedino kod dece sa izuzetno niskim rastom. Dužim praćenjem ove dece je utvrđena blaga razlika SSDTV nakon pet godina i na kraju terapije sa objašnjenjem da se kod ove dece češće javlja raniji početak puberteta sa kraćim trajanjem uz verifikovano ubrzanje koštanog sazrevanja (20).

Istraživanja kod kojih su dobijeni manje povoljni rezultati terapije hormonom rasta se mogu objasniti starijim uzrastom na početku terapije, samim tim i kraćim trajanjem terapije, vrlo često nedovoljno visokim dozama hormonom rasta, nezadovoljavajućom komplijansom i prekidom terapije hormona rasta pre dostizanja adultne telesne visine.

Istraživači u Japanu su pratili odgovor na terapiju hormonom rasta kod dece rođene male za gestacionu dob primenom dva dozna režima hormona rasta (33 i 67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$) tokom osam godina. Utvrđeno je značajno povećanje SSDTV u obe grupe, od bazalnih vrednosti SSD TV -3,5 i -3,4 do SSD TV -1,6 i -1,9 nakon osam godina terapije. Delta SSD TV se značajno popravlja nakon prve godine terapije na većim dozama hormona rasta,

ali nadalje dolazi do izjednačavanja rezultata nakon 4-5 godina terapije hormonom rasta. U ovom istraživanju utvrđeno je značajno povećanje brzine rasta u obe grupe, 7,7 cm/god kod nižih doza i 9,6 cm/god kod viših doza hormona rasta, a tokom druge godine terapije 7,8 kod nižih doza i 7,6 cm/god kod viših doza sa nadalje postepenim smanjenjem brzine rasta kod obe grupe. Utvrđeno je da povećanje SSDIGF-1 značajno korelira sa Δ SDSTV nakon prve i druge godine terapije hormonom rasta. Takođe je primećeno ubrzanje koštanog sarevanja, godina za godinu tokom prve godine terapije hormonom rasta, a nadalje do osme godine ubrzanje od 0,8-1,5 godina. Rezultati su pokazali da i primenom viših doza hormona rasta kod dece rođene male za gestacionu dob je potreban period od 4-5 godina za postizanje normalne telesne visine. U poređenju sa rezultatima kod dece sa nedostatkom hormona rasta gde je najzraženiji nadoknađujući rast tokom prve 2-3 godine terapije, kod SGA dece je potrebna duži period (66). Promene SSDIGF-1 su u snažnoj pozitivnoj korelaciji sa poboljšanjem SSSTV, direktnim uticajima IGF-1 na rast, pa samim tim i mogućnost titracija doza prema vrednostima IGF-1 seruma (61).

Francuski istraživači su uzorak SGA dece podelili na dve grupe, na decu koja su dobijala terapiju hormonom rasta i grupu dece koja nisu dobijala terapiju. Imali su podjednaku distribuciju prema polu, ali uzrast preko 12 godina na početku terapije sa samo 22% prepubertetskog uzrasta. Kod dece koja su dobijala terapiju hormonom rasta je značajno viša brzina rasta i adultna TV. Razlika u SSSTV adultne visine između lečenih i nelečenih je bila 0,6. Ovo istraživanje je pokazalo da 47% lečene dece dostiže normalnu adultnu visinu. Dobijeni su i sledeći rezultati da dužina trajanja terapije nije statistički značajno povezana sa ishodom, te da i uprkos kasnijem započinjanju terapije hormonom rasta se mogu očekivati povoljni terapijski odgovori (67).

U studiji u Španiji, istraživanje koje je urađeno je obuhvatilo SGA decu najmlađeg urasta 2-5 godina, poređen je odgovor tokom prve dve godine terapije hormonom rasta (60 μ g/kg/dan), u poređenju sa grupom dece istog uzrasta koja tokom godinu dana nisu dobijala terapiju, a potom je započeta terapija hormonom rasta. Povećanje SSSTV nakon dve godine terapije je bio 2,1 u grupi koja je dobijala terapiju hormonom rasta tokom dve godine u poređenju sa grupom koja je dobijala terapiju samo u poslednjih 12 meseci, povećanje SSSTV 1,43. U obe grupe su deca do uzrasta 4 godine imala najveće povećanje brzine rasta i nije utvrđeno ubrzanje koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta. Nivoi IGF-1 i IGF1BP3 bazalno u nisko normalnom rangu i kod dece koja nisu dobijala terapiju tokom prvih 12 meseci. Nivo IGF-1 se značano povećao nakon 6 meseci terapije,

SSD IGF-1 sa 0,8 na 0,3 i 0,01 SDS IGF-1 nakon 18 meseci terapije. Uočeno je i povećanje IGFBP3 nakon 6 meseci terapije. Stratifikovana analiza po starosti je pokazala povećanje IGF-1 i IGFBP3 posle 12 meseci terapije u grupi dece uzrasta ispod 4 godine, mada je inicijalno povećanje nakon 6 meseci značajnije kod dece uzrasta preko 4 godine. Povećanje brzine rasta je bilo najviše u prvih 12 meseci terapije hormonom rasta uz zaključak da su potrebne veće doze da bi se postigao zadovoljavajuć efekat (68).

U drugim istraživanjima je primenom i značajno viših doza hormona rasta kod dece rođene male za gestacionu dob, nivo IGF-1 i IGFBP3 nakon prekida terapije hormonom rasta vraća na nisko normalne nivoe, čime je pokazana bezbednost viših doza hormona rasta (69,70).

Istraživanje dece rođene male za gestacionu dob i praćenje brzine rasta tokom prve godine terapije, kod ekstremno prevremeno rođene (< 33 gestacione nedelje) brzina rasta je bila 8,6 cm/godišnje, a kod prevremeno rođene (< 37 gestacione nedelje) 8,2 cm/godišnje. Utvrđen je porast SSDTV preko 0,6 u svim grupama, 0,73 kod ekstremno prevremeno rođene dece uz porast SSDTM. Bolji odgovor na terapiju je utvrđen kod dece manje gestacione dobi. Urađena je višestruka linearna regresiona analiza auksoloških parametara na rođenu, na početku terapije i doze hormona rasta i samo 27% varijabilnosti odgovora se moglo objasniti zbog vrlo etiološki heterogene grupe (71).

Početak terapije hormonom rasta u starijem uzrastu, čak i u adolescenciji značajno poboljšava adultnu telesnu visinu SGA dece. Istraživanje je urađeno među decom rođenom malom za gestacionu dob, prosečnog uzrasta oko 11 god, od čega kod 46% dece za znacima početka puberteta. Hormon rasta je inicijalno primenjen u dozi 33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$, a sa početkom puberteta je doza hormona rasta povećana na 67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$, sa ili bez gonadotropin rilizing hormona. Ukoliko je TV na početku terapije niža uz stariji uzrast može se započeti terapija višim dozama hormona rasta ili kombinovati sa gonadotropin rilizing hormonom. SSDTV na početku terapije -2,9 uz poboljšanje na -1,7 SSD adultne visine. Dobijeni su dobri rezultati 62% postiže adultnu visinu u normalnom opsegu, od čega 70% u granicama genetskog potencijala. Utvrđeno je povećanje od 0,5-0,6 SSD adultne visine kod dece koja su bila na višim dozama hormona rasta, posebno tokom puberteta. Svakako da se terapija hormonom rasta ne bi trebala odlagati do početka puberteta čekajući pubertetski prirast u telesnoj visini, ali ukoliko se to i desi, ova deca imaju kratak period do adultne visine te se terapijski modalitet mora tome prilagoditi. I kod dece sa deficitom

hormona rasta je potrebno povećanje doze hormona rasta tokom puberteta. Tokom primene gonadotropin rilizing hormona su niži nivoi hormona rasta, pa su potrebne veće doze, ali su niži i nivoi IGF-1 zbog supresije polnih hormona. Dobijeni su vrlo slični rezultati primene samo hormona rasta u višim dozama i kombinovane primene gonadotropin rilizing hormona i hormona rasta u višim dozama. Utvrđene su povišeni nivoi IGF-1 tokom puberteta, čak 33% iznad normalnog opsega te zbog toga se savetuju više doze hormona rasta samo kod dece kod kojih je ostalo vrlo malo godina za postizanje adultne telesne visine uz redovno, 1x mesečno praćenje nivoa IGF-1. Izuzetno je važno ne prekidati terapiju hormonom rasta pre postizanja adultne telesne visine (72,73).

Nepotpun nedoknađujući rast kod dece rođene male za gestacionu dob nije do sada potpuno razjašnjen, ne radi se o klasičnom nedostatku hormona rasta, ali postoje izvesni poremećaji osovine hormon rasta/IGF-1 (71).

Studija urađena među decom rođenom malom za gestacionu dob, pratila je tri godine terapije hormonom rasta i potom petogodišnje praćenje nakon prekida terapije hormonom rasta. Utvrđeno je povećanje SSDTV za 2, sa prosečnom SSDTV – 1,3 nakon tri godine terapije hormonom rasta. Daljim praćenjem ove dece bez terapije hormonom rasta, naglašeno je da se terapija hormonom rasta ne prekida jer je značajan uticaj na adultnu telesnu visinu, jer je nakon tri godine od prekida terapije verifikovan pad u SSDTV i značajan pad u brzini rasta nakon pet godina od primene terapije hormona rasta. Važan je kontinuitet u primeni hormona rasta, čak i u manjim dozama, čak i sa kasnijim početkom primene. U poređenju sa zdravom i nelečenom decom utvrđeno je ubrzanje koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta, ali je u ovoj studiji pokazano da je nakon prekida terapije hormonom rasta ponovo prisutno zaostajanje koštanog sazrevanja i nema dalje akceleracije koštanog sazrevanja. Tokom terapije hormonom rasta dolazi do značajnog povećanja ITM, a po prekidu terapije je to povećanje manje izraženo (74). Nekoliko studija i ova su pokazale da je ubrzanje koštanog sazrevanja uslovljeno uticajem hormona rasta ali i spontanim ubrzanjem koštanog sazrevanja i kod netretirane SGA dece sa Silver Raselovim sindromom (75,76).

Devojčice sa Tarnerovim sindromom

U trećoj grupi ispitanika je bila 21 devojčica sa Tarnerovim sindromom, prosečnog uzrasta na početku terapije $9,02 \pm 3,95$ godina, 19 devojčica prepubertetskog uzrasta (90,5%), prosečnog uzrasta $8,45 \pm 3,70$ godina. Prosečna porođajna masa (PM) je bila 2750 (2600-2970) gr, a skor standarne devijacije za PM, SSD PM $-0,98 \pm 1,05$. Prosečna porođajna dužina PD je bila 48,0 (46,5-49,5) cm, a skor standardne devijacije za PD, SSD PD $-1,12 \pm 1,28$. Prosečni genetski potencijal je iznosio 165,30 (160,32-167,22) cm, a razlika genetskog potencijala i početne telesne visine GP-PTV $51,12 \pm 17,04$.

Početak terapije hormonom rasta kod devojčica sa Tarnerovim sindromom u uzrastu 9 godina je povoljno za terapijski ishod i ranije u odnosu na naša dosadašnja iskustva. U istraživanom uzorku među devojčicama sa Tarnerovim sindromom se uočava niža PM i SSD PM, kao i PD i SSD PD što je opisano u literaturi (10, 81).

Ranke i saradnici su na velikoj bazi podataka u toku izrade prediktivnog modela pokazali da su raniji uzrast početka terapije hormonom rasta, viši roditelji i kasniji početak puberteta značajno povezani sa višom adultnom visinom (19). Značaj terapije hormonom rasta kod devojčica sa Tarnerovim sindromom je pokazala studija koja je poredila devojčice uzrasta od 9 mes do 4 godine koje su bile na terapiji sa grupom devojčica koje nisu dobijale terapiju hormonom rasta. Utvrđeno je povećanje SSDTV za 1,1 kod devojčica koje su primale terapiju hormonom rasta, dok je kod devojčica koje nisu dobijale hormon rasta zabeležen pad u SSDTV za 0,5 (82).

Prosečna telesna masa devojčica sa Tarnerovim sindromom na početku terapije je bila 22,8 (15,7-29,4) kg, SSDTM $-2,07 \pm 1,28$ uz postepeno povećanje tokom terapije hormonom rasta, TM nakon dve godine terapije 30,0 (21,0-39,2) kg, SSDTV $-1,27 \pm 1,46$. Prosečni indeks telesne mase dece rođene male za gestacionu dob na početku terapije je bio 17,0 (15,8-16,1) kg/m^2 , SSDITM $0,22 \pm 0,91$ bez povećanja tokom terapije hormonom rasta. Porast u telesnoj masi tokom terapije hormonom rasta uz inicijalni pad indeksa telesne mase i potom održavanje nižih vrednosti ITM pokazuju korisne efekte terapije hormonom rasta na telesnu kompoziciju pored uticaja na telesnu visinu, iako je dvogodišnji period možda suviše kratak da bi se ispoljili lipolitički efekti hormona rasta. Devojčice sa Tarnerovim sindromom kod kojih je terapija započeta u starijem uzrastu, pripadaju grupi prekomerno uhranjenih, i tokom terapije je evidentan porast SSDITM oko 9-10 godine, značajno izraženije nego kod zdravih devojčica prolaskom kroz pubertet

(77). Porast SSDITM nije samo pod uticajem hormona rasta već je deo procesa starenja i promena sastava tela kod devojčica sa Tarnerovim sindromom. Kao razlog se navodi i povećano delovanje adrenalnih androgena uz povećanje telesne mase u odnosu na telesnu visinu kao pokušaj postizanja kritične mase za menarhu. Kako ne dolazi do pojave menarhe, nadalje dolazi do porasta telesne mase, razvija se telesna disproporcija sa kraćim ekstremitetima u odnosu na rast trupa ili neka kombinacija ovih mehanizama. I druge studije su pokazale povećanje telesne težine kod devojčica sa Tarnerovim sindromom u adolescentnim godinama sa ili bez terapije hormonom rasta (77-79).

Praćenjem devojčica sa Tarnerovim sindromom dolazi do povećanja telesne visine, prosečna telesna visina na početku terapije je bila 117,0 (99,3-130,0) cm, SSDTV - 3,19±0,86 i nakon dve godine terapije, TM 135,0 (114,9-143,9) cm, SSDTV -2,06±0,77, ΔSSD TV 6 mes 0,41±0,20, ΔSSD TV 1 god 0,72±0,32, ΔSSD TV 2 god 1,13±0,48. Tokom terapije hormonom rasta kod devojčica sa Tarnerovim sindromom uočeno je značajno povećanje telesne visine, tako da 42,9% postiže normalnu visinu (±2 SSDTV) posle samo dve godine terapije.

Studija koja je pratila terapiju hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta, kod dece sa višestrukim hipofiznim nedostatkom, idiopatskim niskim rastom i devojčica sa Tarnerovim sindromom u trajanju četiri godine, prosečnog uzrasta 14 godina a koštane starosti 11,7 godina. Kod devojčica sa Tarnerovim sindromom SSDTV bazalno je bio -3, pred postizanje adultne visine -1,8, a 65,8 % devojčica postiže normalnu telesnu visinu (±2 SSDTV) u odraslom dobu. Potvrđena je negativna korelacija uzrasta na početku terapije i SSDTV kod oba pola što govori za značaj što mlađeg uzrasta na početku terapije hormonom rasta. Ipak i kod dece koja dosta kasnije započnu terapiju hormonom rasta većina postiže normalnu adultnu telesnu visinu (80). U ovoj populaciji dece starijeg uzrasta, postignut je zadovoljavajući linearni rast iako nije došlo do ubrzanja koštanog sazrevanja. Primećen je porast SSDIGF-1 nakon prve godine terapije u svim etiološkim kategorijama i potom se održavao konstantnim. Rezultat da nakon četiri godine terapije hormonom rasta kod devojčica sa Tarnerovim sindromom i kasnijim početkom terapije, 66% dostiže normalnu adultnu telesnu visinu je manji kada se poredi sa ostalim indikacijama (79-88%), ali je uobičajen kao i drugim studijama koje su pratile devojčice sa Tarnerovim sindromom (81-83).

Studija koja je pratila terapiju hormonom rasta kod devojčica sa Turnerovim sindromom sa ranijim početkom pre 12 godina i kasnijim početkom, nakon 12 godina, uz praćenje do postizanja adultne telesne visine. Hormon rasta može da poboljša adultnu telesnu visinu čak i ako se kasnije krene sa terapijom hormonom rasta, jer je postignuta adultna telesna visina ista bez bitnijeg uticaja ranijeg početka terapije. Ipak je značajno ranije započeti terapiju hormonom rasta zbog mogućnost pravovremenog uvođenja estrogenske supstitucije. U odgovoru na terapiju hormonom rasta značajano je individualno reagovanje i korišćenjem deskriptivnih prediktivnih modela koji ne uzimaju u obzir uzrast na početku terapije se ista može modifikovati i predvideti (84).

Tokom terapije hormonom rasta kod devojčica sa Turnerovim sindromom dolazi do porasta prosečne vrednosti insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF-1), na početku terapije je IGF-1 bio 129,0 (90,3-278,0) ng/ml, SSDIGF-1 $-1,13 \pm 0,87$ i nakon dve godine terapije 505,0 (403,0-703,0) ng/ml, SSD IGF-1 $11,48 \pm 1,68$, Δ SSDIGF-1 6 mes $1,46 \pm 1,18$, Δ SSDIGF-1 1 god $1,56 \pm 1,29$, Δ SSDIGF-1 2 god $2,61 \pm 1,44$. Takođe je utvrđen porast prosečne vrednosti trećeg vezujućeg proteina insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGFBP-3) i vrednosti IGFBP-3 i odnosa IGF-1/IGFBP-1 je teže porediti sa literaturnim navodima jer je procenat validnih observacija nepotpun.

Ispitivan je uticaj hormona rasta i kombinacije hormona rasta i niskih doza estrogena kod devojčica sa Turnerovim sindromom uzrasta 5-12 godina. Primećeno je povećanje SSDTV u obe grupe, a povećanje adultne telesne visine je veće kombinovanom primenom hormona rasta sa estrogenima nego samo primena hormona rasta. Studija je pokazala da hormon rasta dovodi do povećanja adultne telesne visine, ali dobijeni rezultati sugerišu da kombinovana terapija niskih doza estrogena sa hormonom rasta mogu da poboljšaju rast uz druge potencijalno dobre efekte estrogenske supstitucije, kognitivne, verbalne/neverbalne, motorne sposobnosti i poboljšanje slike o sebi. Nije utvrđena razlika u nivou IGF-1 u ove dve grupe, ali kombinovana terapija ima uticaja na bolju osetljivost na IGF-1 i posrednog delovanjem niskih doza estrogena na delovanje hormona rasta na epifizne pukotine (85).

Devojčice sa Turnerovim sindromom su rasle prosečnom brzinom rasta tokom prvih šest meseci terapije 8,8 (7,2-11,0) cm/godišnje, tokom prve godine terapije 8,2 (7,5-9,0) cm/godišnje i tokom druge godine terapije 6,5 (5,6-7,7) cm/godišnje uz primenu standardnih doza hormona rasta. Nije bilo neželjenih delovanja hormona rasta.

Tokom terapije hormonom rasta primećeno je ubrzanje koštanog sazrevanja kod devojčica za Turnerovim sindromom. Prosečna koštana starost (KS) na početku terapije je bila 8,42 (4,0-11,0) godina, razlika koštane starosti i hronološkog uzrasta na početku terapije (KS-HU) je bila $-1,45 \pm 1,27$. Koštana starost nakon godinu dana terapije hormonom rasta je bila 9,0 (5,2-11,5) godina, a nakon dve godine terapije hormonom rasta 11,0 (7,66-12,9) godina, Δ KS 1 god $1,19 \pm 0,79$, Δ KS 2 god $2,50 \pm 1,19$.

U studiji koja je pratila ispitanike sa niskim rastom koji je uslovljen SHOX deficijencijom i devojčice sa Turnerovim sindromom tokom sedam godina terapije hormonom rasta, prosečnog uzrasta na početku terapije 7,6 godina, primećeno je zaostajanje koštanog sazrevanja $-0,8$. Takođe je zabeležen porast SSDTV za 1,32 od početka lečenja do postizanja adultne telesne visine uz prirast u telesnoj visini od 40 cm. Inicijlno je SSDTV $-3,7$ do postizanja adultne telesne visine, SSDTV $-2,35$ uz značajno povećanje SSDTV u prve dve godine terapije, a nadalje bez većih promena. Tokom prve tri godine terapije hormonom rasta primećeno je blago ubrzanje koštanog sazrevanja, više od hronološkog uzrasta, a nadalje bez ubrzanja koštanog sazrevanja (86).

Uspešnost terapije hormonom rasta

U istraživanom uzorku, dvogodišnjim praćenjem terapije hormonom rasta je postignut dobar odgovor na terapiju, među decom sa nedostatkom hormona rasta je 71,5% postiglo normalnu telesnu visinu (± 2 SSDTV) posle dve godine terapije hormonom rasta, 79,2% dece rođene male za gestacionu dob i 42,9% devojčica sa Turnerovim sindromom.

Značajna zastupljenost dece prepubertetskog uzrasta na početku terapije hormonom rasta, među decom sa nedostatkom hormona rasta 77,2%, među decom rođenom malom za gestacionu dob 79,1% i među devojčicama sa Turnerovim sindromom 90,5% što je značajno uticalo na uspešnost terapije. Među devojčicama sa Turnerovim sindromom, dve devojčice koje su bile pubertetskog uzrasta na početku terapije hormonom rasta su postigle normalnu telesnu visinu nakon dve godine terapije i dobijale su estrogensku terapiju uz terapiju hormonom rasta. Među decom sa nedostatkom hormona rasta, od dece koja su bila pubertetskog uzrasta na početku terapije hormonom rasta, samo jedno dete nije postiglo normalnu telesnu visinu, dok među decom rođenom malom za gestacionu dob koja su terapiju hormonom rasta započela u pubertetskom uzrastu, dvoje dece nije postiglo normalnu telesnu visinu nakon dve godine terapije hormonom rasta.

U grupi dece sa nedostatkom hormona rasta je značajna zastupljenost muškog pola, sa početkom terapije hormonom rasta u uzrastu $9,80 \pm 3,18$ godina, dok je među decom rođenom malom za gestacionu dob podjednaka zastupljenost među polovima uz mlađi uzrast na početku terapije hormonom rasta $7,93 \pm 3,64$ godine uz procentualno više dece prepubertetskog uzrasta. Početak terapije hormonom rasta kod devojčica sa Turnerovim sindromom je bio u uzrastu $9,02 \pm 3,95$ godina sa značajno više devojčica prepubertetskog uzrasta.

Odgovor na terapiju hormonom rasta je praćen brzinom rasta i promenom SSDTV i postignuto je značajno povećanje i brzine rasta i SSDTV. Svi ispitanici (ukupan/prepubertetski uzrast) su imali nizak SSDTV na početku terapije hormonom rasta, kod dece sa nedostatkom hormona rasta $-2,68 \pm 1,23 / -2,75 \pm 1,39$, kod dece rođene male za gestacionu dob $-2,95 \pm 1,05 / -2,87 \pm 0,84$ i najizraženije kod devojčica sa Turnerovim sindromom $-3,19 \pm 0,86 / -3,17 \pm 0,90$. Tokom dvogodišnje terapije hormonom rasta je došlo do postepenog značajnog povećanja SSDTV kod sve tri grupe ispitanik što je opisano u literaturi (104-109). Kod dece sa nedostatkom hormona rasta SSDTV nakon 6 meseci terapije $-2,22 \pm 1,06 / -2,25 \pm 1,19$, SSDTV nakon godinu dana terapije $-1,90 \pm 1,00 / -1,93 \pm 1,11$ i SSDTV nakon dve godine terapije $-1,37 \pm 0,98 / -1,46 \pm 1,05$. Kod dece rođene male za gestacionu dob SSDTV nakon 6 meseci terapije $-2,54 \pm 1,04 / -2,43 \pm 0,83$, SSDTV nakon godinu dana terapije $-2,13 \pm 1,02 / -1,96 \pm 0,73$ i SSDTV nakon dve godine terapije $-1,67 \pm 1,05 / -1,51 \pm 0,84$. Kod devojčica sa Turnerovim sindromom SSDTV nakon 6 meseci terapije $-2,78 \pm 0,95 / -2,79 \pm 0,98$, SSDTV nakon godinu dana terapije $-2,47 \pm 0,71 / -2,49 \pm 0,73$ i SSDTV nakon dve godine terapije $-2,06 \pm 0,77 / -2,09 \pm 0,79$. Dakle Δ SSDTV kod dece sa nedostatkom hormona rasta nakon 6 meseci terapije $0,46 \pm 0,37 / 0,50 \pm 0,38$, nakon godinu dana terapije $0,78 \pm 0,53 / 0,82 \pm 0,55$ i nakon dve godine terapije $1,30 \pm 0,75 / 1,28 \pm 0,79$. Kod dece rođene male za gestacionu dob Δ SSDTV nakon 6 meseci terapije $0,41 \pm 0,28 / 0,44 \pm 0,31$, nakon godinu dana terapije $0,81 \pm 0,41 / 0,91 \pm 0,39$ i nakon dve godine terapije $1,27 \pm 0,56 / 1,36 \pm 0,48$. Kod devojčica sa Turnerovim sindromom Δ SSDTV nakon 6 meseci terapije $0,41 \pm 0,20 / 0,38 \pm 0,15$, nakon godinu dana terapije $0,72 \pm 0,43 / 0,68 \pm 0,42$ i nakon dve godine terapije $1,13 \pm 0,48 / 1,07 \pm 0,47$. Brzina rasta tokom terapije je bila naviša tokom prve godine sa postepenim smanjenjem nadalje, kod dece sa nedostatkom hormona rasta $10,2$ cm/god tokom prvih 6 meseci terapije, $9,3$ cm/god tokom prve godine terapije i $8,3$ cm/god tokom druge godine terapije. Kod dece rođene male za gestacionu dob $10,5$ cm/god tokom prvih 6 meseci terapije, $9,7$ cm/god tokom prve godine terapije i $8,05$ m/god

tokom druge godine terapije hormonom rasta. Devojčice sa Turnerovim sindromom su imale 8,8cm/god brzinu rasta tokom prvih 6 meseci terapije, 8,2cm/god tokom prve godine i 6,5 cm/god tokom druge godine terapije hormonom rasta. Tokom terapije hormonom rasta je primećen porast nivoa IGF-1 u serumu u sve tri grupe ispitanika (ukupan/prepubertetski), kod dece sa nedostatkom hormona rasta Δ SSDIGF-1 6 mes $1,55 \pm 1,75 / 1,40 \pm 1,19$, Δ SSDIGF-1 1 god $2,53 \pm 2,57 / 2,08 \pm 1,96$, Δ SSDIGF-1 2 god $2,17 \pm 2,63 / 1,76 \pm 2,22$. Kod dece rođene male za gestacionu dob Δ SSDIGF-1 6 mes $1,43 \pm 1,73 / 1,71 \pm 1,78$, Δ SSDIGF-1 1 god $2,08 \pm 1,52 / 2,12 \pm 1,48$, Δ SSDIGF-1 2 god $2,32 \pm 1,41 / 2,19 \pm 1,18$. Kod devojčica sa Turnerovim sindromom Δ SSDIGF-1 6 mes $1,46 \pm 1,18 / 1,24 \pm 0,82$, Δ SSDIGF-1 1 god $1,56 \pm 1,29 / 1,56 \pm 1,36$, Δ SSDIGF-1 2 god $2,61 \pm 1,44 / 2,60 \pm 1,52$. Sve tri grupe ispitanika su dobijale uobičajene doze hormona rasta. Primećeno je ubrzanje koštanog sazrevanja kod sve tri grupe ispitanika (ukupan/prepubertetski), tokom dve godine terapije hormonom rasta, kod dece sa nedostatkom hormona rasta Δ KS 1god $1,45 \pm 0,87 / 1,59 \pm 0,88$, Δ KS 2god $2,74 \pm 1,14 / 3,02 \pm 1,14$, kod dece rođene male za gestacionu dob Δ KS 1god $1,55 \pm 1,37 / 1,73 \pm 1,47$, Δ KS 2god $2,70 \pm 1,34 / 2,99 \pm 1,32$ i kod devojčica sa Turnerovim sindromom Δ KS 1god $1,19 \pm 0,79 / 1,25 \pm 0,80$, Δ KS 2god $2,50 \pm 1,19 / 2,68 \pm 1,09$. Tokom terapije hormonom rasta se opisuje ubrzanje koštanog sazrevanja u različitim etiološkim kategorijama (110-121).

U studiji ANSWER Program (American Norditropin Studies: Web-enabled Research) je tokom dve godine praćeno 1002 dece sa poremećajima rasta, deficitom hormona rasta, višestrukim hipofiznim nedostatkom hormona rasta, idiopatskim niskim rastom, Turnerovim sindromom i SGA tokom terapije hormonom rasta. Postepeno povećanje Δ SSDTV je uočeno u svim dijagnostičkim kategorijama i istraživani su prediktivni faktori za Δ SSDTV. Utvrđeno je da je kod dece mlađeg uzrasta postignuta veća brzina rasta i veći Δ SSDTV uz niži bazalni SSDIGF-1 kod dece sa nedostatkom hormona rasta nego kod dece rođene male za gestacionu dob i devojčica sa Turnerovim sindromom. Najveća brzina rasta je tokom prve godine terapije hormonom rasta, potom postepeno opada, kod dece sa nedostatkom hormona rasta 9,57 cm/god, a kod devojčica sa Turnerovim sindromom 7,97 cm/god (34).

Studija trogodišnjeg praćenja dece na terapiji hormonom rasta kod nedostatka hormona rasta i idiopatskog niskog rasta. Tokom prve godine terapije je utvrđen značajno bolji dogovor na terapiju, Δ SDSTV 0,92 za decu sa nedostatkom hormona rasta, 0,50 za

dece sa idiopatski niskim rastom i 0,46 kod dece sa porodično niskim rastom. Sve vreme tokom tri godine terapije hormonom rasta je verifikovano zaostajanje koštanog sazrevanja. Lošiji odgovor na terapiju je primećen u grupi devojčica, iako je uzrast započinjanja terapije pre 6 godina, terapije je bila nižim dozama zbog mlađeg uzrasta. Kod dece sa nedostatkom hormona rasta je u drugoj godini terapije postignuta normalna telesna visina, Δ SSD TV 0,92 za prvu godinu terapije i 0,32 za drugu godinu terapije (95).

Dvogodišnje praćenje dece sa nedostatkom hormona rasta i dece sa idiopatski niskim rastom (77% dečaka) kod kojih su doze hormona rasta modifikovane prema nivou IGF-1, godinama i polu. Bazalne vrednosti SSDTV -2,64, SDSIGF-1 -3,56. Verifikovano je zaostajanje koštanog sazrevanja 2 godine. Zabeleženo su bolji rezultati u Δ SSDTV nakon dve godine terapije primenom doza modifikovanih prema nivou IGF-1. Nakon dve godine terapije 7% nivoa IGF-1 je bilo iznad +2 SD kada su doze titrisane spram nivoa IGF-1, a 30% konvencionalnim doziranjem (96). Početni nadoknađujući rast bi se mogao poboljšati titriranjem doza hormona rasta prema malo slobodnijim nivoima IGF-1 do +2 - +3SD, pa potom održavanje nivoa IGF-1 do +2SD. Ima dosta problema oko standardizacije IGF-1 analiza i referentnih vrednosti, ali i varijabilnosti individualnog reagovanja na hormon rasta u vidu različitih nivoa IGF-1 (97-103).

U praćenju terapije hormonom rasta i komplijanse, pored rasta, prate se i parametri koji su pod uticajem hormona rasta kao što je IGF-1. Nivoi IGF-1 u serumu mogu ukazati na nepravilnosti pridržavanja terapije, mada još uvek nije jasno koji se nivoi IGF-1 očekuju u pojedinim indikacijama (89). Kao parametar za praćenje bezbednosti terapije hormonom rasta se koriste nivoi IGF-1 seruma, ali je još uvek nejasno koja je granica; +2, 2,5 ili 3 SDS IGF-1 (87,88). Koliko dugo se može tolerisati povišenje nivoa IGF-1 i svakako treba izbegavati višegodišnje povišenje nivoa IGF-1. Takođe treba da se razjasni uloga nosećih proteina u tumačenju negativnih uticaja IGF-1. I dalje je nejasno da li modifikacija doza prema nivou IGF-1 kod nedostatka hormona rasta i drugih indikacija je potpuno optimalna u smislu bezbednosti (60,61,90). Potrebno je pokušati utvrditi individualne ciljne nivoe IGF-1, merenje nivoa prilikom započinjanja terapije hormonom rasta kao i IGF-1 *generation test*, merenjem u prve 4 nedelje terapije, a po tom na 3-6 meseci, a možda i češće (91,92,93). Poboljšanje komplijanse nije uvek optimalno i na tome se mora raditi, pažljivo upititi pacijenta i porodicu na početku terapije o svim aspektima terapije, realnim očekivanjima, kratkoročnim i dugoročnim prognozama, predikciji, suboptimalnom odgovoru na terapiju, mogućnostima prekida terapije, o tome razgovarati i na početku i više

puta tokom terapije, a smanjenje broja poseta na 1x godišnje zbog troškova svakako neće pomoći u obezbeđivanju optimalnog pridržavanja terapije. Nove informatička pomagala u smislu praćenja terapije, predikcije svakako mogu biti od pomoći. U praćenju rasta, razlike u sazrevanja u prepubertetskom uzrastu se mogu posmatrati preko koštanog sazrevanja, ali ne postoji dokumentovani podaci koji bi omogućili da se ovo ubaci u sistem za praćenje terapije hormonom rasta. IGF-1 je povezan sa odgovorom na terapiju hormonom rasta, posebno sa dozom, kao i odgovor na dozu, kvantitativni odnos doza-odgovor između hormona rasta i IGF-1 zavisi od dijagnoze, takođe postoji snažna veza sa porastom nivoa IGF-1. Nije u potpunosti razjašnjeno da li je korelacija odgovora na terapiju hormonom rasta sa porastom nivoa IGF-1, maksimalnim odgovorom IGF-1 ili oba. Da bi postao jasan odnos doza, rast, IGF-1 se mora svakako jasno izmeriti sve komponente IGF sistema i postojanje referentnih vrednosti specifičnih za pol i uzrast. $\Delta \text{SSD IGF-1} < 1$ je nedovoljan odgovor za prvu godinu terapije hormonom rasta (89).

Komparativna statistika

U ovom istraživanju je ispitivana povezanost vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta i koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta. Pirsonovim koeficijentom korelacije je testirana prva hipoteza i dobijena je statistički značajna negativna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta za prvu i drugu godinu terapije hormonom rasta, dok za prvih šest meseci nije dobijena statistički značajna korelacija. Negativna korelacija nivoa IGF-1 i boljeg odgova na terapiju hormonom rasta su predmet brojnih istraživanja(122-127), ali testiranjem negativne korelacije po grupama ispitanika nije dobijena statistički značajna negativna korelacija bazalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta tip 1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta. Kod dece rođene male za gestacionu dob dobijena je statistički značajna negativna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta tokom prvih šest meseci terapije hormonom rasta. Nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta za prvu i drugu godinu terapije hormonom rasta. Kod devojčica sa Tarnerovim sindromom nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta. Spirmanovim koeficijentom takođe nije dobijena statistički značajna negativna korelacija bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta ni kod dece sa nedostatkom hormona rasta, niti kod dece rođene male za gestacionu dob. Kod devojčica sa Tarnerovim sindromom dobijena je statistički značajna negativna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IGF-1 i

brzine rasta tokom druge godine terapije hormonom rasta. Nije dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta za prvih šest meseci i prvu godinu terapije hormonom rasta.

Pirsonovim koeficijentom korelacije za ceo uzorak i posebno za tri grupe pacijenata, decu sa nedostatkom hormona rasta, decu rođenu malu za gestacionu dob i devojčice za Turnerovim sindromom nije dobijena statistički značajna korelacija između nivoa promene IGF-1 i brzine rasta za ceo uzorak, kao ni po grupama.

Takođe nije dobijena statistički značajna korelacija između nivoa promene IGF-1 i ubrzanja koštanog sazrevanja za ceo uzorak i za tri grupe pacijenata, decu sa nedostatkom hormona rasta, decu rođenu malu za gestacionu dob i devojčice za Turnerovim sindromom. Ubrzanje koštanog sazrevanje je statistički značajno tokom prve dve godine terapije hormonom rasta, međutim ne postoji korelacija ubrzanja koštanog sazrevanja i promene nivoa IGF-1.

U ovom istraživanju poređene su brzine rasta kod sve tri grupe ispitanika. Kruscal-Wallis ANOVA testom i Testom medijana testirana je hipoteza da je najveća brzina rasta tokom terapije hormonom rasta je kod dece sa deficitom hormona rasta. Oba testa za period šest meseci su pokazala da nema statistički značajnih razlika među grupama ($p > 0,05$). Za period prve i druge godine terapije, oba testa su pokazala da postoji statistički značajna razlika među grupama ($p < 0,05$). Dodatnim testom poređenja srednjih vrednosti rangova utvrđeno je da je brzina rasta kod devojčica za Turnerovim sindromom statistički značajno manja i od brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta ($p < 0,05$), i od brzine rasta kod dece rođene male za gestacionu dob ($p < 0,05$). Među decom sa nedostatkom hormona rasta i dece rođene male za gestacionu dob nema statistički značajne razlike u brzini rasta ($p > 0,5$). Istraživanja drugih autora su pokazala da je brzina rasta veća kod dece sa nedostatkom hormona rasta, nego kod dece rođene male za gestacionu dob (34), uprkos kasnijem početku terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta, dok u našem uzorku nije bilo statistički značajne razlike u brzini rasta među decom sa nedostatkom hormona rasta i decom rođenom malom za gestacionu dob.

Višestruka linearna regresiona analiza

Višestruka linearna regresiona analiza je upotrebljena za konstrukciju matematičkog modela za predikciju odgovora na terapiju hormona rasta. Da bi se došlo do dobrog

prognostičkog modela odgovora na terapiju hormonom rasta, mnogi istraživači su pokušali da odgovor pronađu među kliničko-aukuloškim informacijama o pacijentu (28-31, 38,39), podacima o terapiji, kao i među biohemijskim pokazateljima (34-37). Napredak u genetskim ispitivanjima donosi još pokazatelja koji nam mogu pomoći u predikciji odgovora na terapiju hormonom rasta. Ispitivan je polimorfizam IGF-1, kao samostalan ili u kombinaciji sa polimorfizmom receptora hormona rasta i IGFBP-3 i njihov uticaj na odgovor na terapiju hormonom rasta (40). Ovakav prediktivni model bi pomogao u individualnom planiranju terapije hormonom rasta i prilagođavanju terapije na osnovu ranog odgovora na terapiju. Tokom terapije hormonom rasta se mora uzeti u obzir i moguć loš odgovor na terapiju kao posledica emotivno- socijalno-psiholoških problema, kao tehničke poteškoće prilikom primene hormona rasta (41, 128-130).

Višestrukom linearnom regresionom analizom je napravljeno više prediktivnih modela odgovora na terapiju hormonom rasta koji su svi statistički veoma značajni i u visokom procentu mogu predvideti odgovor na terapiju hormonom rasta. Zbog malog obima uzorka nije rađena eksterna valuacija modela, te su zbog toga prikazane performanse nešto bolje nego sto objektivno jesu.

Model za predikciju SSD TV nakon 6 meseci terapije hormonom rasta je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,968 objašnjava 93,7% varijabilnosti odgovora na terapiju hormonom rasta. Tri najznačajnija prediktora su redom SSDTV na početku terapije hormonom rasta, razlika GP i početne telesne visine GP-PTV i SSDPM.

Model za predikciju SSD TV nakon godinu dana terapije hormonom rasta je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,918 objašnjava 84,3% varijabilnosti odgovora na terapiju hormonom rasta. Tri najznačajnija prediktora su redom SSDTV na početku terapije hormonom rasta, SSD TM na početku terapije hormonom rasta i SSD PM.

Model za predikciju SSD TV nakon dve godine terapije hormonom rasta je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,855 objašnjava 73,1% varijabilnosti odgovora na terapiju hormonom rasta. Tri najznačajnija prediktora su redom SSDTV na početku terapije hormonom rasta, SSD TM na početku terapije hormonom rasta i SSD PM.

U cilju poboljšanja prediktivnog modela urađena je analiza i predikcija SSD TV posle godinu i dve godine terapije hormonom rasta na osnovu intermedijalnih parametara i dobijena su dva korigovana prediktivna modela. Za predikciju posle godinu dana, pojedini polazni parametri su zamenjeni vrednostima utvrđenim posle 6 meseci terapije hormonom rasta. Za predikciju posle dve godine, pojedini polazni parametri su zamenjeni vrednostima utvrđenim posle 12 meseci terapije hormonom rasta.

Korigovani model za predikciju SSD TV nakon godinu dana terapije hormonom rasta je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,961 objašnjava 92,3% varijabilnosti odgovora na terapiju hormonom rasta, tj. za 8% više u odnosu na početni model. Izdvojilo se pet najznačajnijih prediktora, sledećim redom SSDTV nakon šest meseci terapije, SSDIGF-1 nakon 6 meseci terapije, SSDTM nakon 6 meseci terapije hormonom rasta, dijagnoza i SSDPM.

Korigovani model za predikciju SSD TV nakon dve godine terapije hormonom rasta je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,95 objašnjava 90,3% varijabilnosti odgovora na terapiju hormonom rasta, što je za 17,2% više od početnog modela. Najznačajniji prediktori su redom SSDTV nakon godinu dana terapije, doza nakon godinu dana terapije, SSD PM, brzina rasta nakon godinu dana terapije, SSD PD, dijagnoza i SSD TM nakon godinu dana terapije hormonom rasta.

U studiji ANSWER Program (American Norditropin Studies: Web-enabled Research) je tokom dve godine praćeno 1002 dece sa poremećajima rasta, deficitom hormona rasta, višestrukim hipofiznim nedostatkom hormona rasta, idiopatskim niskim rastom, Turnerovim sindromom i SGA tokom terapije hormonom rasta. Identifikovani su prediktivni faktori za Δ SSDTV. Postepeno povećanje Δ SSDTV je uočeno u svim dijagnostičkim kategorijama, prediktivni faktori su rangirani po značaju za prve dve godine terapije: brzina rasta nakon 4 meseca terapije, uzrast pre početka terapije, SSDTV pre početka terapije, SSDITM (skor standardne devijacije za indeks telesne mase) pre početka terapije, SSDIGF-1 pre početka terapije. Brzina rasta nakon 4 meseca terapije i SSDITM pre početka terapiju su bili u pozitivnoj korelaciji, dok su uzrast, SSDTV i SSDIGF-1 su negativnoj korelaciji sa Δ SSDTV (34).

U drugom istraživanju koje je obuhvatilo 162 prepubertetske dece sa nedostatkom hormona rasta (80%) i dece rođene male za gestacionu dob (20%), uzrasta 8,3 god, od čega je 19% bilo devojčica. Primenjena je uobičajena doza hormona rasta, 33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$,

Δ SSDTV za prvu godinu terapije je bio 0,72, za drugu godinu 1,15, dok je SSDIGF-1 na početku terapije je bio -0,6. Na osnovu podataka, auksoloških parametara na početku i nakon prve godine terapije, predložen je prediktivni model na osnovu kojeg se sa greškom ispod 0,1SDS/god može predvideti odgovor na terapiju hormonom rasta u prvih sedam godina terapije. Ovo je od velikog kliničkog značaja kao i visina na početku puberteta koji imaju uticaj na adultnu telesnu visinu. U kliničkoj praksi se odgovor na terapiju hormonom rasta koristi u modifikaciji doza i može poboljšati prirast tokom prepubertetskih godina. Korištena je individualna ocena reagovanja na terapiju hormonom rasta nakon godinu dana i može se izračunati kod svakog deteta na osnovu promene u SSDTV tokom određenog perioda. Posebno je značajno ukoliko nedostaju podaci iz porođajne i porodične anamneze (94).

U cilju što boljeg predviđanja odgovora na terapiju hormonom rasta ispituju se se i parametri metabolizma kosti i njihove promene tokom primene hormona rasta i mogu uvrstiti u prediktivne modele (131).

Boljim razumevanjem fiziologije rasta se mogu bolje prilagoditi terapijski režimi, grupa istraživača je pokazala da rast zdrave dece ima periode ubrzanja rasta koji se smenjuju sa periodima usporenja, čak stagnacije rasta. Iste principe su pokazali i kod nižih organizama nematode *Caenorhabditis elegans*. Merenjem koncentracije hormona rasta u urinu su pokazali da postoje značajne varijacije sekrecije hormona rasta tokom 2-4 nedelje, i da različiti režimi terapije primenjeni kod patuljastih pacova (1/3 viša doza tokom nedelju dana i potom 1/3 niža doza tokom nedelju dana, poređeno sa uobičajenim doznim režimom i nasumičnim doznim režimom, dobijeni su značajno bolje rezultati, porast TM, dužine femura, TM organa pacova uz porast IGF-1 i IGFBP3). Možda bi nove hemijske formulacije hormona rasta mogle to da ponude. Iste principe ubrzanja i usporenja-stagniranja rasta imaju i deca sa poremećajima rasta, mada obrasci zavise od etiologije, deca sa nedostatkom hormona rasta imaju niske amplitude prirasta u visinu, povećanje vremena trajanja perioda stagniranja. Devojčice sa Turnerovim sindromom imaju povećano vreme trajanja perioda stagniranja. Deca rođena mala za gestacionu dob imaju smanjenje amplitude i dužine faza ubrzanja rasta. U toku terapije hormonom rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta se povećavaju amplitude ubrzanja rasta i smanjuje vreme faza stagniranja. Varijabilnost hormona rasta je važnija odrednica normalnog rasta od samog nivoa hormona rasta (132.).

Postoje izražene sezonske varijacije rasta kod dece na terapiji hormonom rasta, koje koreliraju sa brojem sunčanih sati kojim je dete izloženo. Stopa rasta je jednaka među decom sa područja iste geografske širine, ali mehanizmi još uvek nisu razjašnjeni. Efekat na rast je umeren i najizraženiji u prvoj godini terapije hormonom rasta. Dinamika rasta kod zdrave dece a i dece na terapiji hormonom rasta je promenljiva tokom godine. To još jednom podseća da stopa rasta nije konstantna tokom godine (133).

Istraživanja terapije hormona rasta i kod odraslih su pokazala da su bazalni i Δ SSDIGF-1 dobri prediktori odgovora na terapiju hormonom rasta, više nego skok hormona rasta tokom stimulacionih testova (134, 135).

Studija koja je pratila u kolikoj meri se pacijenti pridržavaju redovnosti terapije hormonom rasta je pokazala da je komplijanska izuzetno važna i da je u grupi sa lošom komplijansom prisutan i nezadovoljavajuć odgovor na terapiju hormonom rasta. Rezultati su pokazali pozitivnu korelaciju Δ SSDIGF-1 i brzine rasta, kod dece sa odličnom i dobrom komplijansom i viši IGF-1 i bolju komplijansu kod dečaka. Kod lošeg odgovora na terapiju se uvek mora misliti i o ovom problem (136).

Značajna varijabilnost u odgovoru na terapiju hormonom rasta kod dece sa istim ili različitim oblicima niskog rasta zahteva donošenje odluka da li započinjati terapiju hormonom rasta, kada, u kojoj dozi, koliko dugo i postavlja se pitanje kakav odgovor možemo očekivati (28-31). Da bi se došlo do dobrog prognostičkog modela odgovora na terapiju hormonom rasta, mnogi istraživači su pokušali da odgovor pronađu među kliničko-aukološkim informacijama o pacijentu (28-31, 38,39), podacima o terapiji, kao i među biohemijskim pokazateljima (34-37) i genetskim analizama (40). Prediktivni model može pomoći u individualnom planiranju terapije hormonom rasta i prilagođavanju terapije na osnovu ranog i kasnijeg odgovora na terapiju, sa ciljem dostizanja visine koja što više odgovara genetskom potencijalu. U ovom istraživanju je praćenjem auskoloških i laboratrijskih parametara tokom dvogodišnje primene hormona rasta konstruisan matematički model za predviđanje odgovora na terapiju hormona rasta. Očekuje se da bi dobijeni rezultati mogli pomoći u predviđanju odgovora na terapiju hormonom rasta, da na osnovu kratkog inicijalnog odgovora na terapiju hormonom rasta bi bilo moguće modifikovati terapijski režim, a sve u cilju što boljeg terapijskog odgovora. Ovakav prediktivni model bi pomogao u individualnom planiranju terapije hormonom rasta i prilagođavanju terapije na osnovu ranog i kasnijeg odgovora na terapiju, boljem praćenju dece na terapiji hormonom rasta i smanjenju terapijskih nuspojava na najmanju meru. Individualno prilagođavanje terapije hormonom rasta svakako bi imalo uticaja na planiranje i smanjenje troškova lečenja.

7. ZAKLJUČAK

U istraživanom uzorku, dvogodišnjim praćenjem terapije hormonom rasta je postignut dobar odgovor na terapiju, među decom sa nedostatkom hormona rasta je 71,5% postiglo normalnu telesnu visinu (± 2 SSDTV) posle dve godine terapije hormonom rasta, 79,2% dece rođene male za gestacionu dob i 42,9% devojčica sa Tarnerovim sindromom.

Značajna zastupljenost dece prepubertetskog uzrasta na početku terapije hormonom rasta, među decom sa nedostatkom hormona rasta 77,2%, među decom rođenom malom za gestacionu dob 79,1% i među devojčicama sa Tarnerovim sindromom 90,5%, je značajno uticala na uspešnost terapije.

U grupi dece sa nedostakom hormona rasta je značajna zastupljenost muškog pola, sa početkom terapije hormonom rasta u uzrastu $9,80 \pm 3,18$ godina, dok je među decom rođenom malom za gestacionu dob podjednaka zastupljenost među polovima uz raniji početak terapije hormonom rasta $7,93 \pm 3,64$ godine uz procentualno više dece prepubertetskog uzrasta.

Tokom terapije hormonom rasta je utvrđeno povećanje brzine rasta i SSD TV kod sve tri grupe ispitanika.

U sve tri grupe ispitanika je tokom terapije hormonom rasta utvrđen porast nivoa IGF-1 seruma i SSDIGF-1 i ubrzanje koštanog sazrevanja tokom terapije hormonom rasta.

Sve tri grupe ispitanika su dobijale uobičajene doze hormona rasta.

U ovom istraživanju je dobijena statistički značajna negativna korelacija ($p < 0,05$) bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta za prvu i drugu godinu terapije hormonom rasta za ceo uzorak. Nije dobijena statistički značajna korelacija za prvih šest meseci terapije hormonom rasta, niti je dobijena statistički značajna korelacija bazalne vrednosti IGF-1 i brzine rasta tokom terapije hormonom rasta u ispitivanim grupama, kod dece sa nedostatkom hormona rasta, kod dece rođene male za gestacionu dob i devojčica sa Tarnerovim sindromom.

Za prvih šest meseci terapije nema statistički značajnih razlika među grupama u brzini rasta ($p > 0,05$), dok je za period prve i druge godine terapije hormonom rasta utvrđeno da postoji statistički značajna razlika među grupama ($p < 0,05$), da je brzina rasta

kod devojčica za Turnerovim sindromom statistički značajno manja i od brzine rasta kod dece sa nedostatkom hormona rasta ($p < 0,05$), i od brzine rasta kod dece rođene male za gestacionu dob ($p < 0,05$). Među decom sa nedostatkom hormona rasta i dece rođene male za gestacionu dob nema statistički značajne razlike u brzini rasta ($p > 0,5$).

Nije dobijena statistički značajna korelacija između nivoa promene IGF-1 i brzine rasta za ceo uzorak, kao ni za decu sa nedostatkom hormona rasta, decu rođenu malu za gestacionu dob i devojčice za Turnerovim sindromom.

Nije dobijena statistički značajna korelacija između nivoa promene IGF-1 i ubrzanja koštanog sazrevanja za ceo uzorak i za tri grupe pacijenata, decu sa nedostatkom hormona rasta, decu rođenu malu za gestacionu dob i devojčice za Turnerovim sindromom.

Ubrzanje koštanog sazrevanje je statistički značajno tokom prve dve godine terapije hormonom rasta, međutim ne postoji korelacija ubrzanja koštanog sazrevanja i promene nivoa IGF-1.

U ovom istraživanju je praćenjem aukuoloških i laboratorijskih parametara tokom dvogodišnje primene hormona rasta, konstruisano više matematičkih modela za predviđanje odgovora na terapiju hormona rasta. Višestrukom linearnom regresionom analizom je konstruisano više prediktivnih modela za predviđanje odgovora nakon šest meseci, godinu i dve godine terapije hormonom rasta.

Jedan od najznačajnijih je model za predviđanje odgovora nakon dve godine terapije hormonom rasta. Ovaj prediktivni model za predviđanje terapije hormonom rasta nakon dve godine terapije je statistički veoma značajan ($p \approx 0$), sa koeficijentom višestruke linearne korelacije 0,95 objašnjava 90,3% varijabilnosti odgovora na terapiju hormonom rasta. Najznačajniji prediktori su redom SSDTV nakon godinu dana terapije, doza hormona rasta nakon godinu dana terapije, SSDPM, brzina rasta nakon godinu dana terapije, SSDPD, etiološka dijagnoza niskog rasta i SSDTM nakon godinu dana terapije hormonom rasta.

8. LITERATURA

1. Živić S, Vlaški J. Rast. 1st ed. Niš: Prosveta; 2000.
2. Zdravković D, Vlaški J, Sajić S, Živić S, Katanić D, Šaranac Lj, et al. Nizak rast u detinjstvu i adolescenciji. Vodič za otkrivanje, dijagnostiku i lečenje dece i adolescenata niskog rasta. 2nd ed. Beograd: Udruženje pedijatara Srbije; 2011.
3. Brenner DJ, Reiter OR. Acquired abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis leading to growth impairment. In: Brook C, Clayton P, Brown R. Brook's Clinical pediatric endocrinology, editors. Oxford: Blackwell; 5th ed. 2005:124-52.
4. Brook C, Brown R. Problems of Growth in Childhood. In: Brook C, Brown R. Handbook of Clinical Paediatric Endocrinology, editors. Oxford: Blackwell; 1st ed. 2008:33-52.
5. Rosenbloom AL, Lancon Connor E. Hypopituitarism and Other Disorders of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor- I Axis. In: Lifshitz F. Pediatric Endocrinology, editors. New York: Informa Healthcare; 5th ed. 2007: 65-90.
6. Holt RIG, Hanley NA. The Hypothalamus and Pituitary Gland. In: Holt RIG, Hanley NA. Essential Endocrinology and Diabetes, editors. Oxford: Wiley-Blackwell; 6th ed. 2012: 65-98.
7. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Secretion and Action. In: Sperling MA. Pediatric Endocrinology, editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 4th ed. 2014: 292-404.
8. Woods KA, Rosenfeld RG. Physiology of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis. In: Pescovitz OH, Eugster EA. Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 151-71.
9. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. Mol Pathol 2001; 54(5): 311-6.
10. Reh CS, Geffner ME. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. Clin Pharmacol 2010; 2: 111–22.

11. Elmlinger MW, Kuhnel W, Webr MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med* 2004;42(6):654-64.
12. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2002;23:824-54.
13. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Growth Horm IGF Res* 2001;11:137-65.
14. Guyda H. Four Decades of Growth Hormone Therapy for Short Children: What Have We Achieved? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (12):4307-16.
15. Collett-Salberg PF. Update in Growth Hormone Therapy of Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (3): 573-9.
16. Cook MD, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary.* 2012;15(3):301-10.
17. Cohen P, Bright GM, Rogal AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG: Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:90-8.
18. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
19. Ranke MB, Lindberg A, Ferrandez Longas A, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Dunger D, et al. KIGS International Board. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediatr Res* 2007;61(1):105-10.
20. van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3584-90.
21. Phillip M, Lebenthal Y, Zuckerman-Levin N, Korpai-Szczyrska M, Sales Marques J, Steensberg A, et al. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009; 71:52-9.

22. Cutfield WS, Jackson WE, Jefferies C, Robinson EM, Breier BH, Richards GE, et al. Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *J Pediatr* 2003; 142:113-6.
23. Bannink E, Djurhuus CB, Christensen T, Jons K, Hokken-Koelega A. Adult height and health-related quality of life after growth hormone therapy in small for gestational age subjects. *J Med Econ* 2010;13:221-7.
24. Park P, Cohen P. Insulin-like growth factor I (IGF-I) measurements in growth hormone (GH) therapy of idiopathic short stature (ISS). *Growth Horm IGF Res* 2005;15:13-20.
25. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al.: Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143(4):415-21.
26. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. *Endocr Pract* 2003; 9(1):64-76.
27. Kristrom B, Carlsson B, Rosberg S, Carlsson LMS, Albertsson-Wikland K. Short-Term Changes in Serum Leptin Levels Provide a Strong Metabolic Marker for the Growth Response to Growth Hormone Treatment in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8):2735-41.
28. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124(e):519–31.
29. Crabbe R, von HM, Engrand P, Chatelain P. Recombinant human growth hormone for children born small for gestational age: meta-analysis confirms the consistent dose-effect relationship on catch-up growth. *J Endocrinol Invest* 2008;31:346–51.
30. Ranke MB, Lindberg A. KIGS International Board. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr* 2010;74:259–66.
31. Sas TC, de Ridder MA, Wit JM, Rotteveel J, Oostdijk W, Reeser HM, et al. Adult height in children with growth hormone deficiency: a randomized, controlled, growth hormone dose-response trial. *Horm Res Paediatr* 2010;74:172–81.

32. Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, et al. Serum Free Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), Total IGF-I, and IGF-Binding Protein-3 Concentrations in Normal Children and Children with Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):82-9.
33. Ranke MB, Martin DD, Eehalt S, Schwarze CP, Serra F, Wollmann HA, et al. Short children with low birth weight born either small for gestational age or average for gestational age show similar growth response and changes in insulin-like growth factor-1 to growth hormone treatment during the first prepubertal year. *Horm Res Paediatr* 2011;76(2):104-12.
34. Lee PA, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program®. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2011(1): 6.
35. Beserra ICR, Ribeiro MG, Collett-Solberg PF, Vaisman M, Guimaraes MM. IGF-I and IGF Binding Protein-3 Generation Tests and Response to Growth Hormone in Children with Silver-Russell Syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 546854.
36. Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):3902-8.
37. Wacharasindhu S, Supornsilchai V, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S. Diagnosis and growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency: experience in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2007;90(10):2047-52.
38. 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(1):42-6.
39. Fujieda K, Tanaka T, Takano K, Chihara K, Seino Y, Irie M. Adult height after growth hormone treatment in Japanese children with idiopathic growth hormone deficiency: analysis from the KIGS Japan database. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(7-8):457-62.
40. Costalonga EF, Antonini SR, Guerra-Junior G, Coletta RR, Franca MM, Braz AF, et al. Growth hormone pharmacogenetics: the interactive effect of a microsatellite in the IGF1 promoter region with the GHR-exon 3 and -202 A/C IGFBP3 variants on

- treatment outcomes of children with severe GH deficiency. *Pharmacogenomics J* 2011; [Epub ahead of print]
41. Haverkamp F, Gasteyer C. A review of biopsychosocial strategies to prevent and overcome early-recognized poor adherence in growth hormone therapy of children. *J Med Econ* 2011;14(4):448-57.
 42. National Center for Health Statistics (NCHS), National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2000 CDC Growth Charts. <http://www.who.int/childgrowth/en>.
 43. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd edition. Stanford, Calif, USA: Stanford University Press; 1959.
 44. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. 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.
 45. 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): 2050–56.
 46. Rose SR, Shulman DI, Larsson P, Wakley LR, Wills S, Bakker B. Gender does not influence prepubertal growth velocity during standard growth hormone therapy—analysis of United States KIGS data. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18 (11):1045–51.
 47. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9):5247–53.
 48. Hughes IP, Choong CS, Cotterill A, Harris M, Davies PSW. Gender bias in children receiving growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (3): 1191–98.
 49. Lee PA, Säwendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Snajderova M, et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012:22.

50. Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M, Pozzobon G, Ghizzoni L, Ubertini MG, et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2900–5.
51. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. 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.
52. Alan D, Rogol AD, Cohen P, Weng W, Kappelgaard AM, Germak JA. Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency Treated for Four Years with Growth Hormone Experience Dose-Dependent Increase in Height, but Not in the Rate of Puberty Initiation. *Horm Res Paediatr* 2013; 2-10.
53. Roemmich JN, Huerta MG, Sundaresan SM, Rogol AD. Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone-deficient prepubertal children during growth hormone therapy. *Metabolism* 2001; 50: 537–47.
54. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, 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):70–3.
55. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156 (3):230–40.
56. Cardoso DF, Martinelli CE, Campos VC, Gomes ES, Rocha IES, Oliveira CRP, et al. Comparison between the growth response to growth hormone (GH) therapy in children with partial GH insensitivity or mild GH deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58 (1) 23-9.
57. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. 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.
58. Stevens A, Clayton P, Tato L, Yoo HW, Rodriguez-Arno MD, Skorodok J, et al. Pharmacogenomics of insulin-like growth factor-I generation during GH treatment in

- children with GH deficiency or Turner syndrome. *Pharmacogenomics J* 2014; 14: 54 – 62.
59. Park P, Cohen P. The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children. *Horm Res* 2004; 62(Suppl 1): 59–65.
 60. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2089–98.
 61. Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2480–6.
 62. Tai S, Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, et al. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome. *Endocr J* 2013; 60 (1): 57-64.
 63. Darendeliler F, Ranke MB, Bakker B, Lindberg A, Cowell CT, Albertsson-Wikland K, et al. Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res* 2005; 63(1):40-7.
 64. Kristrom B, Stefan Aronson S, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, et al. Growth Hormone (GH) Dosing during Catch-Up Growth Guided by Individual Responsiveness Decreases Growth Response Variability in Prepubertal Children with GH Deficiency or Idiopathic Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2):483–90.
 65. Ranke MB, Lindberg A. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak* 2011; 11:38.

66. Tanaka T, Yokoya S, Fujieda K, Seino Y, Tada H, Mishina J, et al. Efficacy and Safety of Up to 8 Years of Long-term Growth Hormone Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age in Japan: Analysis of the Subpopulation According to the Japanese Guideline. *Clin Pediatr Endocrinol* 2012; 21(4): 57-68.
67. Carel JC, Chantelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in Adult Height after Growth Hormone Treatment in Adolescents with Short Stature Born Small for Gestational Age: Results of a Randomized Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1587–93.
68. Argente J, Gracia R, Ibanez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. Improvement in Growth after Two Years of Growth Hormone Therapy in Very Young Children Born Small for Gestational Age and without Spontaneous Catch-Up Growth: Results of a Multicenter, Controlled, Randomized, Open Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3095–101.
69. de Zegher F, Du Caju MVL, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, et al. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1558 –61.
70. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005; 115:458 –62.
71. Boguszewski MCS, Karlsson H, Wollmann HA, Wilton P, Dahlgren J. Growth Hormone Treatment in Short Children Born Prematurely—Data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6):1687–94.
72. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJPCM, Mulder JC, et al. Adult Height in Short Children Born SGA Treated with Growth Hormone and Gonadotropin Releasing Hormone Analog: Results of a Randomized, Dose-Response GH Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11):4096 – 105.
73. Lem AJ, Jobse I, van der Kaay DC, de Ridder MA, Raat H, HokkenKoelega AC. Health-related quality of life in short children born small for gestational age: effects of growth hormone treatment and postponement of puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77:170–9.

74. Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P. Short Children Born Small for Gestational Age and Treated with Growth Hormone for Three Years Have an Important Catch-Down Five Years after Discontinuation of Treatment. *Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1234–39.
75. Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N. The natural history of the Silver-Russell syndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatr Res* 1975; 9:611-23.
76. Davies PSW, Valley R, Preece M. Adolescent growth and pubertal progression in the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63:130–35.
77. Blackett PR, Rundle AC, Frane J, Blethen SL. Body mass index (BMI) in Turner Syndrome before and during growth hormone (GH) therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2): 232-35.
78. Corel LJA, Van den Broeck J, Rongen-Weterlaken C, Massa G, Wit JM. Body weight in children with Turner syndrome treated with growth hormone. *Int J Obes* 1996;20:957-62.
79. Rongen-Westerlaken C, Corel L, van den Broeck J, Massa G, Karlberg J. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. *Acta Paediatr* 1997;86:937-42.
80. Ross JL, Lee PA, Gut R, Germak J. 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.
81. Ross JL, Lee PA, Gut R, Germak J. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2011;76:392–9.
82. Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr* 1999;88(433):118–21.
83. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3406–16.
84. Bettendorf M, Inta IM, Doerr HG, Hauffa BP, Mehls O, Ranke MB. Height gain in Ullrich-Turner syndrome after early and late growth hormone treatment start: results from a large retrospective German study and potential basis for an individualized treatment approach. *Horm Res Paediatr* 2013;80(5):356-62.

85. Ross JL, Quigley CA, Dachuang Cao BS, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth Hormone plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1230-42.
86. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, et al. GH Treatment to Final Height Produces Similar Height Gains in Patients With SHOX Deficiency and Turner Syndrome: Results of a Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 1383-92.
87. Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res* 2000; 10: 297- 305.
88. Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* 2011; 152: 2546-51.
89. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, Geffner ME, Tanaka T, Cutfield WS, et al. Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51-67.
90. Baron J. Editorial: growth hormone therapy in childhood: titration versus weight-based dosing? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2436-8.
91. Pawlikowska-Haddad A, Cohen P, Cook DM. How useful are serum IGF-I measurements for managing GH replacement therapy in adults and children? *Pituitary* 2012; 15:126- 134.
92. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5176-83.
93. Ranke MB, Traunecker R, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, Binder G: IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age. *Horm Res* 2005; 64:68-76.
94. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AFM, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2009; 9:1.
95. Hughes IP, Harris M, Choong CS, Ambler G, Cutfield W, Hofman P, et al. Growth hormone regimens in Australia: analysis of the first 3 years of treatment for idiopathic

- growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 62–71.
96. Cohen P, Weng W, Rogol AD, Rosenfeld RG, Kappelgaard A, Germak J. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clin Endocrinol* 2014; 81: 71–6.
 97. Higham CE, Jostel A, Trainer PJ. IGF-I measurements in the monitoring of GH therapy. *Pituitary* 2007; 10: 159–63.
 98. Pawlikowska – Haddal A, Cohen P, Cook DM. How useful are serum IGF-I measurements for managing GH replacement therapy in adults and children? *Pituitary*, 2011; 15: 126–34.
 99. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J, et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3653–60.
 100. Cabrol S, Perin L, Colle M, Coutant R, Jésuran-Perelroizen M, Le Bouc Y, Czernichow P. Evolution of IGF-1 in children born small for gestational age and with growth retardation, treated by growth hormone adapted to IGF-1 levels after 1 year. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 419–27.
 101. Feigerlova E, Diene G, Oliver I, Gennero I, Salles J, Arnaud C, et al. Elevated insulin like growth factor-I values in children with Prader-Willi syndrome compared with growth hormone (GH) deficiency children over two years of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4600–8.
 102. Chihara K, Kato Y, Kohno H, Takano T, Tanaka A, Teramoto A, et al. Safety and efficacy of growth hormone (GH) during extended treatment of adult Japanese patients with GH deficiency (GHD). *Growth Horm IGF Res* 2008; 18; 307–17.
 103. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem* 2011; 57: 555–9.

104. Kristrom B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AFM, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2009; 9:1.
105. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child* 2009; 89: 1024–27.
106. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 925–31.
107. Dahlgren J, Kristrom B, Niklasson A, Nierop AFM, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2007; 7: 40.
108. Ranke, MB, Lindberg A. 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: 1229–37.
109. Cutfield WS, Lundgren F. Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, turner syndrome and born small for gestational age. *Horm Res* 2009; 71: 39– 45.
110. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Säwendahl L, van Rijn RR, Fricke O, et al. The use of bone age in clinical practice – part 1. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 1–9. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, van Rijn RR, Fricke O, Weather G, et al. The use of bone age in clinical practice – part 2. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 10–6.
111. Arends NJT, Boonstra VH, Mulder PGH, Odink RJH, Stokvis-Brantsma WH, RongenWesterlaken C, et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol* 2003; 59:779–87.

112. Jung H, Land C, Nicolay C, De Schepper J, Blum WF, Schoenau E. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: the OPTIMA study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:149.
113. de Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, Albertsson-Wikland K, Jonsson B. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr* 1997; 423: 207.
114. Park E, Bailey JD, Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. *Pediatr Res* 1983;17:1.
115. Acheson RM, Zampa GA. Skeletal maturation in ovarian dysgenesis and Turner's syndrome. *Obstetr Gynecol Surv* 1961;16:683.
116. Webber M, Puck MH, Maresh MM, Goad WB, Robinson A. Skeletal maturation of children with sex chromosome abnormalities. *Pediatr Res* 1982;16: 343.
117. Ranke MB, Pf lüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 81–8.
118. Schwarze CP, Arens D, Haber HP, Wollmann HA, Binder G, Mayer EIE, Ranke MB. Bone age in 116 untreated patients with Turner's syndrome rated by a computer-assisted method (CASAS). *Acta Paediatr* 1998; 87:1146–50.
119. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc, Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2439–45.
120. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3039.
121. Nabhan ZM, DiMeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2009–14.

122. Kriström B, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Growth response to growth hormone (GH) treatment relates to serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-3 in short children with various GH secretion capacities. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2889–98.
123. Schwarze CP, Wollmann HA, Binder G, Ranke MB. Short-term increments of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 predict the growth response to growth hormone (GH) therapy in GH-sensitive children. *Acta Paediatr* 1999; 88: 200–8.
124. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, et al. Relevance of IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-2 measurements during GH treatment of GH-deficient and non-GH-deficient children and adolescents. *Horm Res* 2001; 55: 115-24.
125. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem* 2011;57:555–9.
126. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2534–42.
127. Ranke MB. Insulin-like growth factor 1 levels in patients within the KIGS database. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO. *Growth Hormone Therapy in Pediatrics –20 Years of KIGS*, editors. Basel: Karger; 2007: 83– 92.
128. Renehan AG, Solomon M, Zwahlen M, Morjaria R, Whatmore A, Audi L, et al. Growth Hormone Receptor Polymorphism and Growth Hormone Therapy Response in Children: A Bayesian Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 1-11.
129. Clayton P, Bonnemaire M, Dutailly P, Maisonobe P, Naudin L, Pham E, et al. Characterizing Short Stature by Insulin-like Growth Factor Axis Status and Genetic Associations: Results From the Prospective, Cross-sectional, Epidemiogenetic EPIGROW Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1122–E1130.

130. Alvarez-Nava F, Lanes R, Quintero JM, Miras M, Fideleff H, Marcano H, et al. Effect of the parental origin of the X-chromosome on the clinical features, associated complications, the two-year-response to growth hormone (rhGH) and the biochemical profile in patients with turner syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013:10.
131. Andersson B, Swolin-Eide D, Magnusson P, Albertsson-Wikland K. Short-term changes in bone formation markers following growth hormone (GH) treatment in short prepubertal children with a broad range of GH secretion. *Clin Endocrinol* 2015; 82: 91–9.
132. Clayton PE, Gill MS, Tillmann V, Westwood M. Translational Neuroendocrinology: Control of Human Growth. *J Neuroendocrinol*, 2014; 26: 349–55.
133. Shulman DI, Frane J, Lippe B. Is there “seasonal” variation in height velocity in children treated with growth hormone? Data from the National Cooperative Growth Study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013:2.
134. Feldt-Rasmussen U, Brabant G, Maiter D, Jonsson B, Toogood A, Koltowska-Haggstrom M, et al. Response to GH treatment in adult GH deficiency is predicted by gender, age, and IGF1 SDS but not by stimulated GH-peak. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:733-43.
135. Rhee N, Oh KY, Yang EM, Kim CJ. Growth Hormone Responses to Provocative Tests in Children with Short Stature. *Chonnam Med J* 2015;51:33-8.
136. Aydin BK, Aycan Z, Siklar Z, Berberoglu M, Ocal G, Cetinkaya S, et al. Adherence to Growth Hormone Therapy: Results of a Multicenter Study. *Endocr Pract* 2014;20:46-51.