

Hanna Magnuszewska

**„Korzyści i ryzyko stosowania
ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu
u pacjentek z rozpoznaniem zespołu Turnera.”**

Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Praca naukowa finansowana ze środków budżetowych na naukę
w latach 2010-2013 jako projekt badawczy.

Promotor Prof. dr hab. med. Krzysztof Sworczak

Gdańsk 2013

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów użytych w pracy.....	3
I Wstęp.....	5
II. Cel pracy.....	19
III. Materiał i metody.....	20
III.1 Charakterystyka badanej grupy.....	20
III.2 Metodyka badań.....	23
III.3 Metody analizy statystycznej.....	33
IV. Wyniki.....	34
V. Dyskusja.....	67
VI. Wnioski.....	94
Streszczenie w języku polskim.....	95
Streszczenie w języku angielskim.....	98
Piśmiennictwo.....	101
Spis tabel i rycin.....	114

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

AI	- (<i>atherogenic index</i>) - indeks aterogenny
ASI	- (<i>aortic size index</i>) - wskaźnik wielkości aorty
AUC Glc	- (<i>area under the curve of glucose level</i>) - pole pod krzywą glikemii
AUC Ins	- (<i>area under the curve of insulin level</i>) - pole pod krzywą insulinemii
BAV	- (<i>bicuspid aortic valve</i>) - dwupłatkowa zastawka aorty
BMI	- (<i>body mass index</i>) - wskaźnik masy ciała
BSA	- (<i>body surface area</i>) - powierzchnia ciała
DI	- (<i>disposition index</i>) - wskaźnik podatności
Dio	- (<i>disposition index- oral</i>) wskaźnik podatności po obciążeniu doustną glukozą
FH	- (<i>final height</i>) - wzrost ostateczny
FT3	- (<i>free triiodothyronine</i>) - wolna trijodotyronina
FT4	- (<i>free tetraiodothyronine</i>) - wolna tyroksyna
GH	- (<i>growth hormone</i>) - hormon wzrostu
HOMA-β	- (<i>Homeostasis Model Assessment β-cell function</i>)- wskaźnik HOMA- β
HOMA-IR	- (<i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>)- wskaźnik HOMA- IR
hSDS	- (<i>height standard deviation score</i>) - odchylenie standardowe dla wzrostu
HV	- (<i>height velocity</i>) - szybkość wzrastania
IFG	- (<i>impaired fasting glucose</i>) - nieprawidłowa glikemia na czczo
IGF-1	- (<i>insulin-like growth factor 1</i>) insulinopodobny czynnik wzrostu 1
IGFBP3	- (<i>insulin-like growth factor binding protein 3</i>) białko 3 wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu
IGT	- (<i>impaired glucose tolerance</i>) - nieprawidłowa tolerancja glukozy
ISSI – 2	- (<i>The insulin secretion-sensitivity index-2</i>) - indeks wydzielania insuliny do insulinowrażliwości
IVGTT	- (<i>intravenous glucose tolerance test</i>) - test dożylnego obciążenia glukozą
MPH	- (<i>mid parental height</i>) - odchylenie standardowe dla wzrostu rodziców
MRI	- (<i>magnetic resonance imaging</i>) - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

NADH	- (<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>) - zredukowana forma fosforanu dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego
NFZ	- Narodowy Fundusz Zdrowia
OGTT	- (<i>oral glucose tolerance test</i>) - test obciążenia doustną glukozą
PAH	- (<i>predicted adult height</i>) - prognozowany wzrost ostateczny
QUICKI	- (<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>) - wskaźnik QUICKI
rGH	- (<i>recombined growth hormone</i>) - rekombinowany hormon wzrostu
RHD	- (<i>remaining height deficit</i>) - pozostający deficyt wzrostu
SD	- (<i>standard deviation</i>) - odchylenie standardowe
SGA	- (<i>small for gestational age</i>) - niska masa urodzeniowa w stosunku do wieku ciążowego
SMR	- (<i>standardized mortality ratio</i>) - standaryzowany wskaźnik ryzyka zgonu
TH	- (<i>target height</i>) - wzrost docelowy
TSH	- (<i>thyroid - stimulating hormone</i>) - hormon tyreotropowy
WHO	- (<i>World Health Organization</i>) - Światowa Organizacja Zdrowia
WHR	- (<i>waist to hip ratio</i>) - współczynnik obwodu talii do obwodu bioder
ZT	- zespół Turnera
ZW	- zysk wzrostowy

Oznaczenia **0**, **1**, **2** na końcu skrótów hSDS i BMI Z-score odpowiadają wartości danego parametru:

0 – przed leczeniem

1 – po 1 roku leczenia

2 – w momencie analizy

Oznaczenia **30** i **120** na końcu skrótów AUC Ins i AUC Glc oznaczają wartość danego parametru w czasie OGTT:

30 – w ciągu pierwszych 30 minut OGTT

120 – w ciągu pierwszych 120 minut OGTT

I. WSTĘP

1. O zespole Turnera ogólnie

Na obraz kliniczny zespołu Turnera (ZT) składają się: niskorosłość, niedomoga jajników, charakterystyczne cechy dysmorficzne: pletwiasta szyja, nisko osadzone, dysplastyczne uszy, antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych, puklerzowata klatka piersiowa z szeroko rozstawionymi brodawkami sutkowymi a także anomalie kostne takie jak: koślawość łokci, skrócenie czwartej i piątej kości śródreżca, deformacja Madelunga. ZT wiąże się również ze zwiększoną częstością wrodzonych i nabytych anomalii układu sercowo - naczyniowego, zwiększoną częstością wad układu moczowego oraz podwyższonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych, zarówno lipidowych jak i węglowodanowych [1, 2]. ZT występuje wyłącznie u kobiet, a jego podłoże stanowi częściowa lub całkowita utrata jednego z chromosomów X. Możliwe warianty kariotypu obejmują monosomię chromosomu X, wg różnych autorów występującą u około 50 % pacjentek, kariotypy mozaikowe występujące u około 20-35% pacjentek oraz różnorodne aberracje strukturalne chromosomu X. Linia komórkowa zawierająca chromosom Y jest stwierdzana w 5 % przypadków przy rutynowej ocenie kariotypu, ale jej częstość jest dwukrotnie wyższa po zastosowaniu techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [1].

Większość pacjentek z ZT ma prawidłowy potencjał intelektualny, chociaż u niektórych są opisywane specyficzne trudności w uczeniu pozawerbalnym.

W historycznych opisach ZT akcentowano zarówno niskorosłość, infantylnizm płciowy, jak i opisane powyżej cechy dysmorficzne. Obecnie jednak wiadomo, że stygmatyzujące cechy wyglądu występują u mniej niż połowy pacjentek. Zdecydowanie częściej występuje natomiast wyróżniający niedobór wzrostu (około 90 % pacjentek) i niedomoga jajników [2]. Współczesna terapia oferowana pacjentkom z ZT w wieku rozwojowym koncentruje się między innymi na tych zaburzeniach [3].

2. Wzrastanie, oporność osi GH-IGF-1-IGFBP3.

Upośledzenie wzrastania w ZT rozpoczyna się już w okresie płodowym. Proces ten można podzielić na 4 fazy: fazę wewnątrzmacicznego upośledzenia wzrastania, fazę relatywnej poprawy wzrastania w okresie od

urodzenia do osiągnięcia wieku kostnego odpowiadającego wiekowi 3 lat, następnie fazę spowolnienia wzrastania do około 14 roku życia. W okresie gdy fizjologicznie występuje pokwitaniowy skok wzrostu, tj od 10 do 14 roku życia obserwuje się istotne pogłębienie niedoboru wzrostu. Ostatnia faza wzrostu to faza przedłużonego wzrastania trwająca od 14 do 19-20 roku życia [4]. Wg innych autorów [5] w ZT spowolnienie wzrastania widoczne jest również w okresie niemowlęcym, a wolne tempo wzrastania utrzymuje się przez cały okres dzieciństwa. Wzrost ostateczny osiągnięty przez nieleczone pacjentki z ZT wynosi wg różnych autorów od 142,9 cm [6] do 146 cm [4,7].

Przyczyny zaburzonego wzrastania w ZT nie są do końca poznane. Wśród nich wymienia się haploidalność genu *SHOX* znajdującego się w pseudoautosomalnym regionie chromosomu X i będącego jednym z ważniejszych czynników regulujących proces wzrastania. W okresie embriogenezy gen *SHOX* odpowiada za rozwój kończyn oraz struktur wywodzących się z I i II łuku skrzelowego takich jak: łuki szczęki, żuchwy, kosteczki słuchowe, przewód słuchowy zewnętrzny. Mutacja lub delecja genu *SHOX* skutkuje niedoborem wzrostu [1]. Innym czynnikiem wpływającym na upośledzenie wzrastania jest obniżona wrażliwość na hormon wzrostu (GH, *growth hormone*) i/lub insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). W pierwszych doniesieniach o zaburzeniach osi GH-IGF-1 w ZT opisywano obniżoną bioaktywność IGF-1, co wiązano ze zwiększoną proteolizą białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP3, *insulin-like growth factor binding protein 3*) [8]. W innej pracy dotyczącej tego zagadnienia, poza obniżoną pulą biodostępnego IGF-1 postulowano zaburzenie osi GH-IGF-1-tkanki docelowej; hipotezę tą potwierdzono w nowszej publikacji. Zaburzenie to być może jest powiązane z dysfunkcją szlaku sygnałowego uruchamianego przez IGF-I, co skutkowałoby opornością organów docelowych na IGF-1 [9,10]. Wyżej wymienione mechanizmy leżące u podłoża upośledzonego wzrastania obserwowanego w ZT wyjaśniają konieczność zastosowania wyższych dawek rekombinowanego hormonu wzrostu (rGH) celem uzyskania poprawy wzrastania w tej grupie chorych.

3. Niedomoga jajników

U około 90% pacjentek z ZT stwierdza się niedomogę jajników oraz opóźnione dojrzewanie [11]. Dojrzewanie spontaniczne obserwuje się u 14 % pacjentek z monosomią chromosomu X i 32 % z mozaikowym kariotypem, z obecnością linii komórkowych zawierających więcej niż jeden chromosom X [1]. U pacjentek miesiączkujących samoistnie często obserwowane jest przedwczesne wygasanie funkcji jajników.

U pacjentek z ZT nie dojrzewających spontanicznie konieczna jest indukcja pokwitania, która powinna być rozpoczęta odpowiednio wcześnie, optymalnie w okresie fizjologicznego początku dojrzewania. Leczenie hormonami płciowymi, poza rozwojem drugorzędowych cech płciowych, ma szereg innych dobroczynnych efektów. Poprawia skład ciała, profil lipidów w surowicy, warunkuje osiągnięcie prawidłowej szczytowej masy kostnej. Ma korzystny wpływ na funkcję osi GH-IGF1, co pociąga za sobą poprawę odpowiedzi na leczenie rGH [1].

4. Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Wrodzone i nabyte anomalie układu sercowo-naczyniowego stanowią bardzo istotny problem u pacjentek z ZT i wiążą się z przedwczesną śmiertelnością w tej grupie chorych. Częstość wrodzonych wad serca szacowana jest na około 30% przypadków (23-45%). Zastosowanie łącznie dwóch technik obrazowania, badania echokardiograficznego i badania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), pozwoliło na wykrycie wyższego odsetka wad serca. Najczęstsze są wady lewej połowy serca, dwupłatkowa zastawka aorty występuje z częstością około 16%, a koarktacja aorty około 11%. Opisywana jest również dysplazja zastawki aortalnej bez obecności zastawki dwupłatkowej. Często są nieprawidłowości spływu żylnego płucnego bądź systemowego, występujące u 13% chorych. Na podstawie MRI opisano odmienności w budowie łuku aorty charakterystyczne dla ZT, w tym nietypowe zagięcie i wydłużenie łuku aorty, tzw. wydłużony poprzeczny łuk aorty. W/w anomalie łuku aorty występują u prawie 50% pacjentek z ZT [12].

Wady lewego serca niosą za sobą określone implikacje kliniczne. Koarktacja aorty w 50% przypadków wymaga leczenia operacyjnego.

Dwupłatkowa zastawka aorty, chociaż często bezobjawowa, wiąże się z podwyższonym ryzykiem infekcyjnego zapalenia wsierdza oraz postępującym zaburzeniem funkcji zastawki aortalnej, prowadząc do jej stenozы bądź niedomykalności. Dwupłatkowa zastawka aorty często współistnieje z nieprawidłowościami ściany aorty, włączając w to poszerzenie aorty wstępującej i rozwój jej tętniaka. Znaczenie kliniczne anomalii łuku aorty pozostaje nadal niejasne [3, 12].

Nabyte nieprawidłowości aortalne to poszerzenie aorty, stwierdzane na całym jej przebiegu, opisywane w piśmiennictwie jako uogólniona aortopatia, występująca u 22-39% pacjentek z ZT. Niekiedy, poszerzenie aorty rozciąga się na naczynia dystalne, w tym tętnice szyjne i ramienne. Podłoże morfologiczne opisywanej waskulopatii stanowi pogrubienie warstwy środkowej tętnicy szyjnej oraz nieprawidłowa podatność ściany aorty; zmiany histologiczne podobne do stwierdzanych w zespole Marfana. W przypadkach dokonanego rozwarstwienia aorty w badaniu histopatologicznym zarówno w ZT jak i zespole Marfana opisywano martwicę torbielowatą warstwy środkowej aorty. Poszerzenie aorty wstępującej postępuje z wiekiem, szczególnie przy współistnieniu dwupłatkowej zastawki aorty [12,13,14,15].

Charakterystyczny dla ZT jest zwiększony odsetek pacjentek z nadciśnieniem tętniczym. Około 25 % dorastających pacjentek ma rozpoznane nadciśnienie tętnicze, a u dorosłych chorych ten odsetek rośnie do 40-60%. Nadciśnienie tętnicze jest zazwyczaj samoistne, aczkolwiek ze względu na częste nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego oraz moczowego konieczne jest wykluczenie powyższych przyczyn. Typowy jest brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego w ambulatoryjnym całodobowym pomiarze ciśnienia oraz zwiększona częstość rytmu serca wynikająca z zaburzonej regulacji układu autonomicznego [12, 16].

Najgroźniejszym powikłaniem ze strony układu sercowo-naczyniowego jest rozwarstwienie aorty występujące w tej grupie chorych w stosunkowo młodym wieku, średnio w 35 roku życia. Stanowi ono przyczynę zgonów u 2-8 % pacjentek z ZT. Uznane czynniki ryzyka tego powikłania to poszerzenie aorty, dwupłatkowa zastawka aorty, koarktacja aorty oraz nadciśnienie tętnicze, aczkolwiek w 10% przypadków nie zidentyfikowano żadnego z powyższych czynników [1, 12].

5. Powikłania metaboliczne

W obraz ZT wpisane są zaburzenia metabolizmu węglowodanów i lipidów. Wiadomo, że ryzyko cukrzycy typu 2 bądź 1, a także zgonu z powodu cukrzycy w tej jednostce chorobowej jest wielokrotnie wyższe, aczkolwiek patomechanizm zwiększonej podatności na cukrzycę nie został ostatecznie wyjaśniony. Stwierdzono zwiększoną częstość nieprawidłowej tolerancji glukozy, szacowaną na 36-42% pacjentek [17, 18]. Powikłania metaboliczne wiązano z otyłością i odmiennym składem ciała, które wynikają między innymi z niedomogi jajników.

Odmienny skład ciała w ZT opisano w licznych pracach. Pacjentki mają skłonność do otyłości, BMI jest istotnie wyższe w tej grupie chorych, wyższa jest procentowa zawartość tkanki tłuszczowej, przy czym jej rozkład jest nieprawidłowy [17]. Stwierdza się zwiększoną masę tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia, dotyczy to zarówno tkanki tłuszczowej podskórnej, trzewnej jak i wątrobowej [19,20]. Powyższy fenotyp wiąże się z ryzykiem rozwoju powikłań zarówno metabolicznych, w tym insulinooporności, dyslipidemii wraz z obniżonym stężeniem cholesterolu HDL, jak i powikłań sercowo-naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu [19].

W badaniach dotyczących insulinooporności uzyskiwano początkowo rozbieżne wyniki. W części prac opisano obniżoną insulinooporność, należy jednak zaznaczyć że w pracach tych porównywano pacjentki z ZT z grupą kontrolną niedobraną pod względem BMI i składu ciała [21, 22]. W pracach, w których starannie dobrano grupę kontrolną pod względem składu ciała, nie stwierdzano różnic w insulinooporności [17, 18].

W ostatnich doniesieniach opisano upośledzenie I fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na obciążenie glukozą, przy czym u młodych pacjentek nie obserwowano jednoczesnego obniżenia insulinooporności. Przemawia to za nieprawidłową funkcją komórek β -wysp trzustki [17, 18, 23, 24]. Stopniowo, wraz z rozwojem otyłości i rosnącym wiekiem pacjentek, odnotowuje się narastającą insulinooporność, co w połączeniu z pogarszającą się funkcją wydzielniczą komórek β wysp trzustkowych doprowadza do zaburzonej tolerancji glukozy a następnie do cukrzycy. Fenotyp cukrzycy w ZT jest zbliżony do cukrzycy MODY, średni wiek zachorowania to 30-40 lat, a jej przebieg jest łagodny. Prawdopodobne podłoże genetyczne stanowi

haploidalność genów włączonych w percepcję glikemii przez komórki β -wysp trzustki. Na podstawie ostatnich badań podejrzewa się, że są to geny zlokalizowane w pseudoautosomalnym regionie chromosomu X, regionie PAR1 na dystalnym odcinku Xp, nie podlegającym inaktywacji analogicznie do pozostałych regionów chromosomu X. Ryzyko cukrzycy jest zwiększone również u pacjentek, u których w kariotypie stwierdzono izochromosom Xq. Sądzi się, że trisomia genów zlokalizowanych w obrębie Xq ma związek z nasileniem procesów z autoagresji i tym samym przyczynia się do uszkodzenia komórek β -wysp trzustki [23].

Zaburzenia lipidowe obserwowane w ZT to zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, stwierdzone u dorastających pacjentek, niezależne od BMI i kariotypu, obecne jeszcze przed wdrożeniem terapii rGH i przed indukcją pokwitania [1]. Stężenie cholesterolu koreluje dodatnio z wiekiem pacjentek [25]. W innej pracy zaobserwowano dodatkowo zwiększone stężenie triglicerydów u dorastających pacjentek [15]. U dorosłych chorych z ZT opisano wyższe stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów. Pełna charakterystyka aterogennego profilu lipidowego stwierdzanego w ZT obejmuje również mniejsze cząsteczki lipoprotein, zarówno cholesterolu frakcji LDL jak i HDL. Powyższy profil lipidów jest zbliżony do obserwowanego u mężczyzn [26]. W niektórych pracach nie stwierdzano zaburzeń lipidowych u pacjentek z ZT [17, 27, 28].

6. Śmiertelność w ZT i problemy psychologiczne.

Liczne problemy zdrowotne, z którymi borykają się pacjentki z ZT warunkują wyższy współczynnik ryzyka zgonu w tej grupie chorych. Standaryzowany wskaźnik ryzyka zgonu (SMR) łącznie z powodu wszystkich przyczyn w tej grupie chorych jest 2,86-3 razy wyższy niż w populacji ogólnej. Główne przyczyny zwiększonej umieralności to choroby układu krążenia. Ryzyko zgonu z powodu tętniaka rozwarstwiającego aorty jest 23,6 razy wyższe, a z powodu choroby zastawkowej aorty 17,9 razy. Wpływa na to także zwiększony odsetek nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, w tym choroby niedokrwiennej serca. Inną grupę przyczyn zwiększonej umieralności stanowią schorzenia endokrynologiczne, w tym cukrzyca, a ryzyko zgonu z powodu tej jednostki chorobowej jest zwiększone 11 razy. SMR jest istotnie wyższy u

chorych z monosomią chromosomu X oraz u pacjentek u których rozpoznanie ZT ustalono w młodszym wieku, co wiąże się z silniej wyrażonym fenotypem choroby. U pacjentek z kariotypem z obecnością linii komórkowej i(Xq) odnotowano zwiększoną umieralność z powodu cukrzycy. SMR łącznie z powodu wszystkich przyczyn w odniesieniu do populacji ogólnej jest wyższy w młodszej grupie wiekowej, stopniowo z wiekiem pacjentek relatywnie obniża się, ale w okresie całego życia pozostaje istotnie wyższy [29, 30].

Funkcjonowanie psychospołeczne pacjentek z ZT nie jest zaburzone, aczkolwiek stwierdza się u nich zwiększone ryzyko izolacji, niedojrzałości emocjonalnej i podwyższonego poziomu lęku. U niektórych pacjentek z ZT obserwuje się obniżoną samoocenę, pacjentki niżej oceniają swój wygląd zewnętrzny, sprawność fizyczną i stan zdrowia. W badaniu epidemiologicznym dotyczącym zdrowia psychicznego pacjentek z ZT stwierdzono wyższy odsetek chorych z zaburzeniami psychicznymi powiązanych z depresją i lękiem. Przyczyny tych zaburzeń to między innymi wyróżniający niski wzrost, stygmatyzujący wygląd i niedomoga jajników. Według ostatnich badań najtrudniejszym problemem dla pacjentek jest przedwczesne wygasanie funkcji jajników i niepłodność [3]. Problemy psychospołeczne pacjentek z ZT rzutują na ich funkcjonowanie w życiu dorosłym, przekładają się na trudności w założeniu rodziny oraz w uzyskaniu satysfakcjonującej pracy. Szacuje się, że w Polsce około 50 % kobiet z ZT pozostaje bez pracy i utrzymuje się z rent socjalnych, pomimo poziomu wykształcenia nieodbiegającego od populacji ogólnej [31].

Dla kształtowania się samooceny i późniejszej samorealizacji w życiu, krytyczny wydaje się być okres adolescencji [31]. Dlatego też skuteczne leczenie pacjentek z ZT, od dzieciństwa poprzez okres dorastania, odgrywa istotną rolę, decydującą o późniejszej jakości ich życia. Główne cele leczenia dziewcząt z ZT to poprawa wzrastania i uzyskanie prawidłowego rozwoju płciowego. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko umieralności z powodu chorób sercowo- naczyniowych i metabolicznych, niemniej istotna jest optymalizacja stosowanej terapii pod kątem jej odległego wpływu na stan zdrowia pacjentek. Systematyczna opieka wielospecjalistyczna, zarówno w dzieciństwie, jak i w dorosłości jest konieczna celem wczesnego rozpoznania możliwych powikłań ze strony układu krążenia a także powikłań

metabolicznych. Należy także monitorować inne potencjalne problemy zdrowotne wpisane w obraz ZT.

7. Leczenie – historia, informacja o obecnym schemacie leczenia

Obecny standard leczenia ZT obejmuje terapię ludzkim rGH, która powinna być wdrożona niezwłocznie po ujawnieniu się niedoboru wzrostu [3]. Optymalny wiek rozpoczęcia terapii nie został arbitralnie określony. W praktyce klinicznej średni wiek w którym dotychczas rozpoczynana jest terapia rGH wynosi w Europie i w USA około 9 roku życia [32]. Obecnie trwa badanie oceniające efektywność i bezpieczeństwo w/w terapii w grupie pacjentek z ZT, które rozpoczęły leczenie w wieku od 9 miesięcy do 4 lat, a wstępne wyniki tego projektu są zachęcające [33]. Wyniki leczenia wdrożonego poniżej 4 roku życia oceniono również pozytywnie w innej publikacji [34]. Stosowana dawka rGH różni się w zależności od kraju, w Europie najczęściej stosowana jest dawka 0,35 mg/kg/tydzień, a w USA 0,36-0,46 mg/kg/tydzień. W Polsce, zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), dopuszczalna jest dawka 0,33-0,47 mg/kg/tydzień, indywidualnie w zależności od odpowiedzi na stosowane leczenie [35].

Główne cele leczenia promującego wzrost to jak najwcześniejsze osiągnięcie prawidłowego wzrostu. Odpowiednia pozycja wzrostowa powinna zostać osiągnięta na tyle wcześnie, żeby nie było konieczności opóźniania indukcji pokwitania celem wydłużenia procesu wzrastania. Celem ostatecznym jest uzyskanie prawidłowego, niewyróżniającego wzrostu końcowego [3].

Indukcja pokwitania u pacjentek z potwierdzonym hipogonadyzmem hipergonadotropowym powinna być prowadzona od 12 roku życia. Historycznie celowo opóźniano terapię estrogenami żeby zmaksymalizować wzrost poprzez opóźnienie zamknięcia przynasad kostnych. Obecnie jednak zaleca się zastosowanie estrogenów w wieku zbliżonym do czasu fizjologicznego dojrzewania, na początku w monoterapii przez około 2 lata, a następnie w ramach pełnej hormonalnej terapii zastępczej [3].

8. Wyniki leczenia rGH

➤ wpływ na wzrastanie

Udowodniono, że leczenie ludzkim rGH w grupie chorych z ZT poprawia tempo wzrastania i wzrost ostateczny. Osiągnięty zysk wzrostowy oceniany jest różnie przez poszczególnych badaczy. W pionierskiej pracy autorów amerykańskich opisującej wpływ leczenia rGH stosowanym w monoterapii lub w połączeniu z Oxandrolonem odnotowano zysk wzrostowy odpowiednio 5,6 lub 10,4 cm, w stosunku do wzrostu prognozowanego bez leczenia [36]. W kolejnych pracach uzyskiwano różne wyniki. Najmniej zachęcające wyniki przedstawiono w pracy szkockiej, gdzie osiągnięto zysk wzrostowy 0,6 cm [37]. W pracy autorów skandynawskich, w grupie pacjentek które stosunkowo późno rozpoczęły leczenie, w wieku 11,7-14,6 lat, zysk wzrostowy wyniósł zaledwie 3 cm, chociaż i w tej grupie ponad 25 % pacjentek osiągnęło zysk wzrostowy przekraczający 5 cm [38]. W innych pracach zysk wzrostowy wahał się i wynosił 4,6 cm [39, 40], 5,7 cm [41], 6,4 cm [42], 8,4 cm [43], 8,5 cm [44] a nawet 10,6 cm w pracy francuskiej w której modyfikowano dawkę rGH w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi [45]. Najwyższy zysk wzrostowy: 12,5 cm; 14,5 cm i 16 cm uzyskali badacze holenderscy, którzy zastosowali leczenie rGH w zróżnicowanej dawce, przy czym przy podwyższeniu dawki powyżej 0,067 mg/kg/ dobę (0,47 mg/kg/tydzień) nie odnotowano dalszego zwiększenia efektywności leczenia [46]. W nielicznych pracach odnoszono wzrastanie do grupy kontrolnej nieleczonych chorych z ZT [43, 47]. Wzrost ostateczny w porównaniu z grupą pacjentek nieleczonych rGH był o 7,2-7,4 cm wyższy.

Duże rozbieżności uzyskiwanych wyników wpływają z odmienności zastosowanych protokołów leczenia, w poszczególnych pracach stosowano różne dawki rGH oraz na wiele sposobów prowadzono indukcję pokwitania. Wiek pacjentek rozpoczynających leczenie oraz rozkład kariotypów był zróżnicowany.

Wiadomo obecnie, że jest wiele czynników determinujących poprawę wzrastania pod wpływem leczenia rGH w grupie chorych z ZT. Decydujące są: wiek rozpoczęcia terapii, czas jej trwania oraz zastosowana dawka rGH [44, 48]. Opóźnienie indukcji pokwitania ma minimalny wpływ na wzrost końcowy

[44]. Wg innych autorów istotne są również: odpowiedź na leczenie w pierwszym roku terapii, wiek rozpoczęcia dojrzewania, średnia wzrostu rodziców, wzrost na początku terapii oraz urodzeniowa masa ciała [49]. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy rodzajem kariotypu a uzyskaną poprawą wzrastania. Prawdopodobnie uzyskana odpowiedź zależy głównie od wariantu polimorficznego genu dla receptora GH oraz polimorfizmu genu dla IGFBP3 [50, 51, 52].

Wyłonienie czynników warunkujących uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie promujące wzrost stało się bodźcem do wypracowania optymalnego modelu leczenia rGH. Opracowano kryteria odpowiedzi na leczenie w pierwszym roku terapii oraz matematyczne modele prognozujące wzrastanie leczonych pacjentek [53, 54, 55, 56, 57]. Dane te stanowią podstawę do indywidualizacji dawkowania rGH w przypadku uzyskania niezadawalającej odpowiedzi na stosowane leczenie.

W najnowszych pracach trwa dyskusja na temat terapii łączonej rGH i oxandrolonem a także modelu leczenia hormonami płciowymi w grupie chorych z ZT. Oxandrolon był w przeszłości lekiem stosowanym w monoterapii w celu poprawy wzrastania. Jednak ze względu na jego androgenne działanie, w aktualnych rekomendacjach zastosowanie oxandrolonu ograniczono do leczenia skojarzonego z rGH u pacjentek kwalifikowanych do leczenia promującego wzrost powyżej 9 roku życia lub w przypadkach bardzo głębokiego niedoboru wzrostu [3]. Indeks korzyści i ryzyka leczenia oxandrolonem pozostaje niejasny. W ostatnich pracach udowodniono wprowadzie dodatkowy zysk wzrostowy po łącznym zastosowaniu oxandrolonu oraz rGH, ale opisano również zaburzony przebieg dojrzewania płciowego pod postacią spowolnienia rozwoju piersi oraz objawów wirylizacji [58, 59]. Spektrum obserwowanych działań niepożądanych jest przedstawiane różnie przez poszczególnych autorów [58, 59, 60]. Dołączenie oxandrolonu, dzięki dodatkowemu zyskowi wzrostowemu, pozwala jednak na wcześniejsze włączenie estrogenów, bez utraty potencjału wzrostowego pacjentek, które późno rozpoczynają leczenie promujące wzrost [60]. Łączona terapia wydaje się być bezpieczna u pacjentek w okresie przedpokwitaniowym lub u

pacjentek z prawidłowo przebiegającym spontanicznym dojrzewaniem, które słabo odpowiadają na leczenie rGH [59].

Współczesny model leczenia hormonami płciowymi, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, obejmuje włączenie estrogenów w stopniowo zwiększanej dawce od 12 roku życia, a następnie, po około 2 latach estrogenizacji, dołączenie progesteronu [3]. W przeszłości opóźniano indukcję pokwitania nawet do 15 roku życia, celem optymalizacji potencjału wzrostowego. W licznych pracach wykazano, że takie postępowanie nie ma uzasadnienia, o ile leczenie rGH jest rozpoczęte odpowiednio wcześnie [61, 62, 63, 64]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzystnym wpływie łączenia rGH i ultra niskich dawek estrogenów już od wczesnego dzieciństwa, a następnie kontynuacji indukcji pokwitania u pacjentek z potwierdzoną niedomogą jajników zgodnie z wytycznymi, tj od 12 roku życia [65].

W oparciu o wyniki publikowanych prac model leczenia promującego wzrost oraz leczenia hormonami płciowymi w grupie chorych z ZT nadal ewoluuje.

Obiektem zainteresowania badaczy stały się również odległe wyniki leczenia rGH, uwzględniające szersze spektrum jego działania, nie tylko poprawę wzrastania, ale również liczne efekty metaboliczne oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

➤ *wpływ na skład ciała i status metaboliczny*

Wśród efektów działania rGH odnotowanych w grupie chorych z ZT wymienić należy dobroczynny wpływ na skład ciała. W kilku pracach opisano obniżenie zawartości procentowej tkanki tłuszczowej w organizmie, w tym tkanki tłuszczowej trzewnej a efekt ten utrzymywał się również po zakończeniu leczenia rGH [66, 67]. Odnotowano także korzystną zmianę profilu lipidów, w trakcie leczenia obniżało się stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL a rosło stężenie cholesterolu frakcji HDL [68, 69]. Po zakończeniu terapii występowała tendencja do ponownego wzrostu cholesterolu całkowitego, ale nadal rosło stężenie cholesterolu HDL, tym

samym obniżał się indeks aterogeny [70, 71]. W niektórych pracach nie opisano istotnych zmian w profilu lipidów [72, 73].

Odległy wpływ rGH na metabolizm węglowodanów u pacjentek z ZT pozostaje niejasny. Wiadomo, że w trakcie leczenia początkowo narasta insulinooporność [66, 68, 72, 73, 74, 75]. Jednak w okresie miesięcy po zakończeniu leczenia, stężenia insuliny w surowicy, zarówno na czczo, jak i po obciążeniu glukozą, powracają niemalże do wartości z przed terapii rGH [70]. Zastanawiano się, czy długo trwający hiperinsulinizm obserwowany w trakcie leczenia rGH może mieć negatywne następstwa w przyszłości. Autorzy włoscy nie zaobserwowali jego niekorzystnego wpływu na metabolizm węglowodanów w kolejnych latach po zakończeniu terapii [76]. Wg autorów duńskich insulinooporność będąca wynikiem leczenia rGH utrzymuje się przez lata [71]. Warto jednak podkreślić, że niewiele jest prac oceniających gospodarkę węglowodanową po dłuższym okresie od zakończenia leczenia rGH. W szczególności brakuje publikacji w tym zakresie w porównaniu z grupą pacjentek z ZT nieleczonych rGH. W oparciu o pracę autorów amerykańskich, uwzględniającą grupę kontrolną nieleczonych chorych z ZT, można wnioskować, że terapia rGH trwale poprawia insulinowrażliwość, co koreluje ze zmniejszeniem ilości tkanki tłuszczowej trzewnej [67]. W żadnej z dostępnych prac nie opisano natomiast istotnego zwiększenia częstości występowania nieprawidłowej tolerancji glukozy czy cukrzycy.

➤ *wpływ na układ sercowo-naczyniowy*

Inny aspekt leczenia rGH to jego wpływ na układ krążenia. Jest to aspekt szczególnie ważny w grupie pacjentek z ZT, z uwagi na zwiększone ryzyko zgonu z powodów sercowo- naczyniowych u tych chorych.

Zastosowanie ponadfizjologicznych dawek rGH u osób zdrowych powoduje przerost lewej komory wraz z remodelingiem jej ściany, tzw. kardiomiopatię akromegaliczną. W dostępnych badaniach pacjentek z ZT nie stwierdzono jednak przerostu lewej komory pod wpływem leczenia rGH [77, 78]. Według jednej z nowszych prac [79] u pacjentek po zakończonym leczeniu rGH obserwowano mniejsze wymiary lewej komory serca oraz tachykardię. Oba te efekty były niezależne od stosowanej dawki i

prawdopodobnie niezależne od leczenia rGH. W tym samym badaniu stwierdzono opóźnione napełnianie lewej komory, niemniej w naturalną historię ZT jest wpisana nieprawidłowa relaksacja i napełnianie lewej komory prowadzące ostatecznie do jej dysfunkcji skurczowej. Podobnie przyspieszona akcja serca występuje w tej grupie chorych od okresu płodowego, jako następstwo dysregulacji układu współczulnego. Spoczynkowa tachykardia skutkuje również zwiększeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale nie ma związku z terapią rGH.

Leczenie rGH w wysokich dawkach może też potencjalnie prowadzić do zmian strukturalnych aorty. Pod uwagę brany jest bezpośredni wpływ rGH na ścianę aorty oraz pośrednie oddziaływanie poprzez zwiększony rzut serca. Dane odnośnie wpływu leczenia rGH na aortopatię wpisaną w ZT są skąpe. Autorzy duńscy, na podstawie obserwacji pacjentek z ZT leczonych rGH w zróżnicowanej dawce sugerują ochronny wpływ stosowanej terapii na ścianę aorty. Odnotowali oni poprawę podatności aorty wraz ze wzrostem stosowanej dawki rGH, przy czym obserwacje te poczynili bez odniesienia do grupy porównawczej nieleczonych chorych z ZT [80]. W innej pracy, z uwzględnieniem grupy kontrolnej nieleczonych pacjentek, nie stwierdzono różnic w poszerzeniu aorty pod wpływem stosowanej terapii [81]. Leczenie rGH nie miało również związku z postępem poszerzenia aorty obserwowanym z biegiem lat [14].

Niewątpliwie korzystny jest wpływ leczenia rGH w grupie chorych z ZT na wartości ciśnienia tętniczego. Opisano obniżenie ciśnienia rozkurczowego utrzymujące się również po zakończeniu terapii [70, 77, 82].

➤ *Profil bezpieczeństwa- ocena nie obejmuje szczegółowych badań*

W jedynym dostępnym w piśmiennictwie badaniu oceniającym na szerszą skalę bezpieczeństwo terapii rGH w grupie pacjentek z ZT, na podstawie analizy danych 5220 leczonych chorych, stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań typowych dla tej jednostki chorobowej, ale niezależnych od stosowanego leczenia. W szczególności nie zaobserwowano zwiększonej częstości rozwarstwienia i pęknięcia aorty w porównaniu do dotychczasowych

danych epidemiologicznych. Zaznaczyć należy, że autorzy bazowali na zgłoszonych zdarzeniach, nie wykonywali natomiast badań dodatkowych [83].

Na obecnym etapie wydaje się więc, że leczenie rGH w grupie chorych z ZT jest bezpieczne i niesie za sobą liczne korzyści. Niemniej jednak, z uwagi na nieliczne prace uwzględniające grupę kontrolną nieleczonych pacjentek z ZT oraz stosunkowo wysoką dawkę rGH aplikowaną w warunkach polskich, potrzebne są dalsze badania. Celem tych obserwacji jest ocena odległych wyników terapii rGH, zwłaszcza w aspekcie wzajemnych powiązań pomiędzy odpowiedzią wzrostową, wpływem na parametry metaboliczne oraz układ krążenia.

Obserwacja pacjentek z ZT leczonych rGH trwa już na świecie ponad 20 lat. W Polsce terapia ludzkim rGH w tej jednostce chorobowej jest finansowana ze środków publicznych, a więc powszechnie dostępna od 1999 roku i coraz większa jest grupa chorych gdzie można ocenić odległy efekt leczenia rGH. Jednocześnie rozwój nowych technik diagnostycznych (badanie składu ciała poprzez badanie bioimpedancji elektrycznej, metody szczegółowej analizy laboratoryjnej parametrów lipidowych i węglowodanowych, rozwój technik echokardiograficznych wraz z badaniem dopplerowskim) umożliwia obecnie szczegółowe obserwacje chorych objętych terapią rGH.

II. CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była ocena potencjalnych korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem rGH u pacjentek z ZT. Cel pracy był realizowany w oparciu o:

- Ocenę poprawy tempa wzrastania w trakcie leczenia rGH, a także ocenę osiągniętego efektu końcowego (wzrostu ostatecznego), w stosunku do wzrostu prognozowanego bez leczenia rGH.
- Ocenę potencjalnego ochronnego wpływu leczenia rGH na rozwój nadwagi czy otyłości.
- Ocenę wpływu leczenia rGH na skład ciała (na zawartość procentową tłuszczu w stosunku do beztłuszczowej masy ciała).
- Ocenę częstości występowania zaburzeń metabolizmu węglowodanów i lipidów po zakończeniu leczenia rGH w stosunku do częstości w/w zaburzeń w grupie pacjentek nieleczonych rGH.
- Ocenę częstości występowania nabytych anomalii strukturalnych serca u dziewcząt z ZT - w odniesieniu do stosowanej terapii rGH.

Kolejnym celem pracy było poszukiwanie czynników, które mogłyby mieć wpływ na rozwój ewentualnych powikłań metabolicznych i ze strony układu sercowo - naczyniowego oraz ustalenie związku tych zaburzeń ze stosowaną terapią rGH.

III. MATERIAŁ I METODY

III.1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

Badaniami objęto 86 pacjentek z potwierdzonym rozpoznaniem ZT. Do badań zaproszono chore pozostające obecnie lub w przeszłości pod opieką Poradni Endokrynologicznej dla dzieci przy Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii GUMed oraz pacjentki u których rozpoznanie ZT ustalono na podstawie badania genetycznego wykonanego w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki GUMed, a które z różnych względów nie trafiły pod opiekę Poradni Endokrynologicznej. Na wykonanie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej. Pacjentki biorące udział w badaniu wyraziły świadomą, pisemną zgodę na przeprowadzenie badań wg poniższego protokołu.

Pacjentki zaszeregowano do 3 grup:

Grupa 1: chore, które zakończyły leczenie rGH, n=37.

Grupa 2: chore, u których proces wzrastania został zakończony, a które nie otrzymywały leczenia promującego wzrost (rGH, Oxandrolonu ani innych sterydów anabolicznych), n=16.

Grupa 3: chore aktualnie leczone rGH, n=28.

Z przebadanej grupy wykluczono cztery chore, u których stwierdzono niewyrównaną niedoczynność lub nadczynność tarczycy oraz jedną z ustalonym wcześniej rozpoznaniem cukrzycy.

Ostatecznie do dalszej analizy zakwalifikowano 81 pacjentek. Liczebność grup oraz rozkład wieku w poszczególnych grupach przedstawia tabela 1.

Tabela 1: Liczebność oraz wiek pacjentek w poszczególnych grupach

Parametr	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Liczebność	<i>n=37</i>	<i>n=16</i>	<i>n=28</i>
Wiek (lata) <i>średnia (SD)</i>	20,87 (3,69)	23,16 (5,8)	12 (2,96)
Zakres wieku (lata) <i>min- max</i>	15,3-32,0	15,8-32,8	4,8-17,08

Średnia wieku pacjentek w grupie 1 i 2 nie różniła się statystycznie.

W całej przebadanej grupie pacjentek zaobserwowano różne warianty kariotypu leżącego u podłoża ZT. Odsetek chorych z monosomią chromosomu X w grupach 1, 2 i 3 wyniósł odpowiednio: 40,54%; 31,25%; 60,71%. Pacjentki z kariotypem mozaikowym w grupach 1, 2, 3 stanowiły odpowiednio 43,24%; 62,5% i 28,58%. Najmniej liczne były aberracje chromosomu X: ich odsetek wyniósł 16,22; 6,25 i 10,71% odpowiednio w grupach 1, 2 i 3.

Szczegółowy rozkład kariotypów wszystkich chorych z ZT przedstawia tabela 2. Osobno wyszczególniono pacjentki z monosomią chromosomu X, osobno z kariotypem mozaikowym, w tym jako podgrupy pacjentki z kariotypem mozaikowym 45,X/46,XX, z kariotypem mozaikowym zawierającym materiał genetyczny chromosomu Y, z kariotypem mozaikowym zawierającym linię komórkową z aberracjami chromosomu X predysponującymi do zaburzeń metabolicznych, tj z izochromosomem ramion q chromosomu X (mos,45,X/46,X,i(X)(q10)) lub delecją ramion krótkich chromosomu X (46,X,del Xp). Osobno wyodrębniono pacjentki z aberracjami chromosomu X bez towarzyszącego mozaicyzmu, w tym jako podgrupę pacjentki z wymienionymi powyżej aberracjami chromosomu X niosącymi ze sobą zwiększone ryzyko zaburzeń metabolicznych.

Tabela 2. Rozkład kariotypów

	Kariotyp	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
1	45,X	15 (40,54%)	5 (31,25%)	17 (60,71%)
2	Kariotyp mozaikowy	16 (43,24%)	10 (62,5%)	6 (28,58%)
2a	mos 45,X/46,XX	5	4	0
2b	mos 45,X/46,X,i(X)(q10) mos 45,X/46,X,del(X)(p11)	2	2	1
2c	mos 45,X/46,XY (kariotyp mozaikowy zawierający linię komórkową z obecnością materiału genetycznego chromosomu Y)	5	2	1
2d	pacjentki z kariotypem mozaikowym innym niż wyszczególnione w punktach 2a,2b i 2c.	4	2	4
3	Aberracje strukturalne chromosomu X	6 (16,22%)	1 (6,25%)	3 (10,71%)
3a	46,X,i(X)(q10) 46,X,del(X)(p11)	3	1	3
3b	Aberracje strukturalne chromosomu X inne niż wyszczególnione w punkcie 3a	3	0	0

III.2. METODYKA BADAŃ

1. *Analiza kariotypu* - na podstawie dokumentacji - uwzględniono wynik badania wykonanego w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki GUMed
2. *Analiza wywiadów* (wywiad okołoporodowy, urodzeniowa masa ciała, rozwój fizyczny do momentu rozpoznania ZT, czas i okoliczności ustalenia rozpoznania ZT, powikłania ZT, inne schorzenia). Wywiad obejmował dodatkowo ankietę zawierającą szczegółowe pytania odnośnie zwyczajów żywieniowych oraz trybu życia, z uwzględnieniem czasu przeznaczonego na aktywność fizyczną.
3. *Analiza danych odnośnie leczenia rGH* (wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, czas trwania terapii, odstęp od zakończenia leczenia do czasu analiz), na podstawie wpisów w dokumentacji Poradni Endokrynologicznej dla dzieci. U pacjentek u których dokumentacja nie była dostępna lub kontynuowano terapię w innych ośrodkach bazowano na kartach informacyjnych lub informacji ustnej.
4. *Analiza danych odnośnie przebiegu dojrzewania lub indukcji pokwitania* (na podstawie wpisów w dokumentacji Poradni Endokrynologicznej dla dzieci, na podstawie kart informacyjnych lub informacji ustnej- jw.)
5. *Analiza wywiadu rodzinnego* (wzrost rodziców, obciążenie otyłością, cukrzycą wśród krewnych I i II stopnia). Wyliczono odchylenie standardowe dla wzrostu rodziców (MPH, *mid parental height*) wg wzoru:

$$MPH = \frac{hSDS_{ojca} + hSDS_{matki}}{1,61} [49]$$

6. *Badania antropometryczne*

a) *Wzrost*: w grupie 1 i 3 oceniano tempo wzrastania w pierwszym roku i kolejnych latach leczenia rGH (retrospektywnie na podstawie danych z kart Poradni Endokrynologicznej). W grupie 1 i 2 oceniono dodatkowo wzrost ostateczny (FH, *final height*). Mierzono go przy użyciu stadiometru Harpenden z dokładnością do 0,1 cm.

Celem zobiektywizowania uzyskanych wartości wzrostu wyrażono go w odchyleniach standardowych (hSDS, *height standard deviation score*). Parametr ten wyliczono wg wzoru :

$$hSDS = \frac{\text{zmierzony wzrost} - \text{średnia wzrostu dla danego wieku wg norm}}{SD \text{ wzrostu dla danego wieku wg norm}}$$

gdzie SD (*standard deviation*) to odchylenie standardowe.

Do wyliczenia hSDS pacjentek i ich rodziców zastosowano normy opracowane przez Palczewską i Niedźwiecką dla populacji dzieci warszawskich [84]. Wiek pacjentek zaokrąglono do pełnych lat i miesięcy. W normach dostępne są jedynie wartości średniej wzrostu i SD wzrostu w przypadku osób o wieku metrykalnym odpowiadającym ukończonym pełnym latom kalendarzowym. Z tego względu posłużono się metodą interpolacji liniowej celem uzyskania wartości pośrednich dla poszczególnych lat i miesięcy, zarówno średniej wzrostu, jak i SD wzrostu. Dla pacjentek w wieku powyżej 18 lat zastosowano normy odpowiadające wiekowi 18 lat.

W grupach leczonych rGH, tj. grupie 1 i 3, wyliczano hSDS na początku leczenia oraz po 1 roku (odpowiednio $hSDS_0$ i $hSDS_1$). Następnie obliczano różnicę hSDS po pierwszym roku leczenia oraz różnicę pomiędzy hSDS w momencie badania a $hSDS_0$. Przyjęto, że pacjentki, które w pierwszym roku terapii rGH uzyskały przyrost hSDS większy lub równy 0,5, dobrze odpowiadały na leczenie rGH.

W grupie 1 i 3 dodatkowo wyliczano hSDS z użyciem siatek centylowych dla pacjentek z ZT opracowanych przez Lyona [6]. W w/w grupach wyliczano metodą Lyona [6] prognozowany wzrost ostateczny (PAH, *predicted adult height*) na podstawie wzrostu w momencie wdrożenia leczenia rGH. Ponadto dla wszystkich badanych grup określano wzrost docelowy (TH, *target height*), bazując na potencjale wzrostowym odziedziczonym po rodzicach.

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

W grupie pacjentek, które zakończyły leczenie rGH wyliczono osiągnięty zysk wzrostowy (ZW) wg następującego wzoru

$$ZW = FH - PAH$$

W grupach 1 i 2 wyliczano także pozostający deficyt wzrostu (RHD, *remaining height deficit*):

$$RHD [cm] = FH - TH$$

W grupach 1 i 2 wyliczono dodatkowo różnicę pomiędzy zobiektywizowanym wzrostem w momencie ostatniej obserwacji (hSDS₂) a MPH.

b) *Masa ciała* [kg], z dokładnością do 0,1 kg.

c) *BMI*- wyliczono wg wzoru :

$$BMI = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{(\text{wzrost [cm]})^2}$$

Celem przeanalizowania zmian wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) u pacjentek leczonych rGH od momentu rozpoczęcia terapii, poprzez kolejne lata jej trwania aż do chwili badania, wystandaryzowano BMI wyliczając BMI Z-score metodą LMS, korzystając ze wzoru podanego przez Cole'a [85], w oparciu o tabele opracowane przez Rolland-Cachera i wsp. [86]. Z uwagi na to, że nie znaleziono odpowiednich norm dla populacji polskiej wykorzystano wartości L, M i S opracowane dla populacji francuskiej dla wieku od 0 do 87 lat.

$$BMI \text{ Z-score} = \frac{\left[\frac{BMI}{M}\right]^L - 1}{LS}$$

W grupach 1 i 3 wyliczano BMI Z-score w momencie rozpoczęcia terapii rGH, a następnie po pierwszym roku leczenia (odpowiednio BMI Z-score₀ i BMI Z-score₁). We wszystkich grupach wyliczano BMI Z-score w chwili wykonania badań (BMI Z-score₂)

d) *Obwód talii i bioder* [cm]

Współczynnik obwodu talii do obwodu bioder (WHR, *waist to hip ratio*) wyliczano wg wzoru:

$$WHR = \frac{\text{obwód talii [cm]}}{\text{obwód bioder [cm]}}$$

7. *Badanie składu ciała*

Skład ciała oceniano metodą analizy bioimpedancji elektrycznej. Zmierzono bioimpedancję całego ciała za pomocą aparatu z systemem czteroelektrodowym w układzie przeciwstronnym ręka - stopa (Bodystat 1500), przy użyciu prądu pomiarowego o amplitudzie 0,8 mA i częstotliwości 50 kHz. Metodę tę wybrano z uwagi na jej dokładność oraz powtarzalność wyników [87]. Pomiar wykonywano na czczo, po 12 godzinnej przerwie w jedzeniu. Przed badaniem pacjentki pozostawały w pozycji leżącej przez 5 minut. Mierzono procentową zawartość tłuszczu, beztłuszczowej masy ciała oraz zawartość wody w organizmie. Oceniano także impedancję całkowitą.

8. *Badania biochemiczne*

W skład badań biochemicznych weszły: test obciążenia doustną glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), HbA1c, lipidogram, profil hormonów tarczycy. W grupie 1 i 3 badania te były wykonywane przed wdrożeniem terapii rGH, następnie w trakcie leczenia były okresowo powtarzane. Wyniki w/w badań zostały poddane analizie retrospektywnej na podstawie kart poradnianych.

Dodatkowo w grupie 1 wykonano wszystkie w/w badania po zakończeniu terapii rGH. W grupie 2 badania biochemiczne - jw. wykonywanych jednorazowo.

- OGTT. Podawano doustnie 1,75g glukozy/kg masy ciała (maksymalnie 75 g glukozy) w 200 ml wody. Oznaczenia glikemii i insulinemii wykonywano na czczo oraz w 30, 60,90,120 i 150 minucie testu.

Stężenie glukozy w surowicy oznaczano metodą enzymatyczną, w której przy użyciu heksokinazy w obecności trójfosforanu adenozyiny i jonów magnezu powstaje glukozo 6-fosforan, a następnie przy użyciu dehydrogenazy glukozo 6-fosoforanu uzyskuje się zredukowaną formę fosforanu dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADH). Stężenie produktu jest następnie określane metodą spektrofotometrii.

Stężenie insuliny w surowicy oznaczano za pomocą jednostopniowego testu immunochemicznego z użyciem znacznika chemiluminescencyjnego i

mikrocząsteczek opłaszczonych przeciwciałami przeciwko insulinie. Odczyt wykonano metodą chemiluminescencji.

- Hemoglobina glikowana, oznaczenie wykonywano przy użyciu ciekłej chromatografii wysokociśnieniowej.
- Lipidogram z oceną cholesterolu całkowitego oraz poszczególnych frakcji cholesterolu: LDL, HDL, triglicerydów.

Stężenie cholesterolu całkowitego oceniano metodą enzymatyczną z wykorzystaniem esterazy cholesterolowej. Pomiar wykonano metodą spektrofotometrii.

Stężenie triglicerydów oznaczano metodą enzymatyczną wieloetapową z wykorzystaniem lipazy lipoproteinowej. Powstający w pierwszym etapie glicerol przy obecności trójfosforanu adenozyiny i kinazy glicerolowej był przekształcany do glicerolo-3-fosforanu, a następnie przy użyciu oksydazy glicerolofosforanowej do nadtlenku wodoru. Uzyskany produkt brał udział w reakcji barwnej, a jego stężenie oceniano za pomocą absorbancji.

Stężenie cholesterolu frakcji HDL oznaczano metodą enzymatyczną z użyciem detergentu rozpuszczającego cząsteczki HDL. Pomiar wykonywano spektrofotometrycznie.

Stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczano według wzoru Friedewalda:

$$LDL = \text{cholesterol całkowity} - HDL - \frac{\text{Triglicerydy}}{5}$$

- Profil hormonalny tarczycy z uwzględnieniem oznaczeń hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej tyroksyny (FT4) i wolnej trijodotyroniny (FT3).

Stężenie TSH oznaczano za pomocą testu ARCHITECT TSH, dwustopniową metodą immunochemiczną, z użyciem mikrocząsteczek opłaszczonych przeciwciałami przeciwko TSH oraz znacznika chemiluminescencyjnego. Pomiar wykonywano metodą chemiluminescencji.

Stężenie FT4 w surowicy oznaczano za pomocą testu ARCHITECT Free T4, również dwustopniową metodą immunochemiczną z użyciem mikrocząsteczek opłaszczonych przeciwciałami anty-T4 i znacznika chemiluminescencyjnego. Pomiar wykonywano metodą chemiluminescencji.

Stężenie FT3 w surowicy oznaczano za pomocą testu ARCHITECT Free T3, metodą podobną do wykorzystywanej do oznaczenia FT4 tj

dwustopniową metodą immunochemiczną z użyciem mikrocząstek opłaszczonych przeciwciałami anty T3 i znacznika chemiluminescencyjnego. Pomiar wykonywano metodą chemiluminescencji.

- Adipokiny: oznaczano stężenia adiponektyny, omentyny, obestatyny i wisfatyny w grupie 1 i 2.

Stężenie adiponektyny oznaczano za pomocą zestawu Quantikine Human Total Adiponectin Immunoassay firmy R&D Systems, metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem monoklonalnych przeciwciał przeciwko adiponektynie oraz reakcji barwnej. Pomiar wykonano metodą kolorymetrii.

Stężenie omentyny oznaczano przy użyciu zestawu Biovendor Human Omentin-1 ELISA, metodą immunoenzymatyczną kompetycyjną, z wykorzystaniem przeciwciał poliklonalnych przeciwko omentynie 1. Pomiar wykonano metodą absorbancji.

Stężenie obestatyny mierzono za pomocą zestawu Human Obestatin, OB ELISA Kit firmy Wuhan EIAab science, metodą immunoenzymatyczną kompetycyjną, z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko obestatynie. Pomiar wykonano metodą spektrofotometrii.

Stężenie wisfatyny oznaczano przy użyciu zestawu Human Visfatin ELISA Kit firmy Wuhan EIAab Science, metodą immunoenzymatyczną kompetycyjną, z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko wisfatynie. Pomiar wykonano metodą spektrofotometrii.

Wszystkie adipokiny oznaczano jednorazowo w grupie 1 (po zakończeniu leczenia rGH) oraz w grupie 2.

Badania biochemiczne, z wyjątkiem oznaczeń stężeń adipokin, zostały wykonane w Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego. Stężenia adipokin oznaczano w laboratorium Zakładu Dietetyki Ogólnej Katedry Żywienia Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

9. *Indeks aterogeny* wyliczono wg wzoru :

$$AI = \frac{\text{cholesterol całkowity} \left[\frac{mg}{dl} \right]}{HDL \left[\frac{mg}{dl} \right]}$$

10. Wskaźniki insulinooporności, insulinooporności i funkcji komórek β wysp trzustkowych

Wyliczono następujące wskaźniki w oparciu o glikemię i insulinemię na czczo oraz glikemię i insulinemię w teście OGTT. Uwzględniono wskaźniki wykorzystywane powszechnie w publikacjach: HOMA-IR, (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*), HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment β -cell function*), QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) oraz indeks Matsudy.

Wskaźnik HOMA-IR odzwierciedla insulinooporność, a ze względu na jego prostotę jest wykorzystywany w dużych badaniach epidemiologicznych. Wg Matsudy odwrotność HOMA-IR uwzględnia przede wszystkim insulinooporność wątrobową i nie jest wiarygodnym wskaźnikiem zwłaszcza u pacjentów, u których dominuje upośledzenie insulinooporności obwodowej [88]. Wg innych autorów wskaźnik HOMA dobrze koreluje z parametrami ocenianymi na podstawie klamry euglikemicznej hiperinsulinemicznej i pozostaje w hiperbolicznej zależności z wskaźnikami niosącymi informację na temat funkcji komórek β wysp trzustkowych [89,90].

Wskaźnik QUICKI jest miarą insulinooporności, zbliżoną do HOMA-IR, wyliczaną po przekształceniu logarytmicznym i uwzględnieniu odwrotności stężeń glukozy i insuliny na czczo. Z uwagi na skośność rozkładu insulinemii na czczo, lepiej niż HOMA koreluje z parametrami wyliczonymi w oparciu o klamrę euglikemiczną hiperinsulinemiczną, zarówno u pacjentów z prawidłową masą ciała jak i u osób otyłych oraz z cukrzycą typu 2. Nie zależy od zachowanej zdolności wydzielania insuliny, cechuje się wysoką powtarzalnością [91].

Indeks Matsudy, odzwierciedlający insulinooporność na podstawie glikemii i insulinemii w teście OGTT, z uwagi na uwzględnienie zarówno insulinemii na czczo jak i zmieniającej się insulinemii w warunkach poabsorpcyjnych, jest złożoną miarą wątrobowej i tkankowej oporności na insulinę. Jest porównywalny i silnie koreluje z opornością całego ciała ocenianą na podstawie klamry euglikemicznej [88].

Wskaźnik HOMA- β jest miarą insulinooporności, odzwierciedla funkcję komórek β wysp trzustki. Wiarygodność tego wskaźnika jest różnie oceniana

przez poszczególnych badaczy. Hermans stwierdził, że HOMA- β jest estymatorem funkcji komórek β wysp trzustki o dokładności zbliżonej do wskaźników wyliczonych na podstawie klamry hiperglikemicznej, zwłaszcza u chorych o różnym stopniu nietolerancji glukozy [92]. Natomiast Retnakaran podważył wartość HOMA- β , ponieważ nie wykazał korelacji pomiędzy HOMA- β a wskaźnikiem podatności wyliczonym na podstawie testu OGTT [9]. Wg Herzbeg-Schafer, analizującego przydatność różnych miar insulinosekrecji do oceny genetycznie uwarunkowanego upośledzenia funkcji komórek β wysp trzustki, HOMA- β jest najmniej wiarygodnym spośród 12 analizowanych wskaźników. Pozostałe, wyliczone na podstawie OGTT, w tym AUC Ins₃₀/AUC Glc₃₀, AUC Ins₁₂₀/AUC Glc₁₂₀, IGI 1, IGI 2 są istotnie bardziej miarodajne niż HOMA- β . Korelują one dobrze z wydzielaniem insuliny w fazie wczesnej w teście dożylnego obciążenia glukozą (IVGTT, *intravenous glucose tolerance test*) podczas gdy HOMA- β wykazuje bardzo słabą korelację [94]. W dużym badaniu populacyjnym za najbardziej wiarygodne w ocenie insulinosekrecji uznano AUC Ins₃₀/AUC Glc₃₀ (AUC Ins – pole pod krzywą insulinemii, *area under the curve*, AUC Glc – pole pod krzywą glikemii) oraz AUC Ins₁₂₀/AUC Glc₁₂₀, przy czym pierwszy z tych wskaźników koreluje silnie z wydzielaniem insuliny w fazie wczesnej w IVGTT, a drugi z całkowitym wydzielaniem insuliny w tym teście [95, 96].

Dodatkowo wyliczono wskaźniki niedawno opracowane, będące miarą funkcji komórek β wysp trzustki w zależności od aktualnej insulinowrażliwości (DI₀, ISSI-2), będące produktem miar insulinowrażliwości ($1/\text{Ins}_0$, Matsuda index) i insulinosekrecji (IGI, $\frac{\text{AUC ins } 120}{\text{AUC glc } 120}$).

Regulacja homeostazy glukozy jest oparta na zdolnościach kompensacyjnych komórek β wysp trzustki. W odpowiedzi na zmiany w insulinowrażliwości organizmu, w mechanizmie sprzężenia zwrotnego następuje zmiana w wydzielaniu insuliny. Matematycznie zależność tą odzwierciedla funkcja hiperboliczna. Najbardziej wartościowym narzędziem do oceny zintegrowanej kompensacji przez komórki β wysp trzustki jest wskaźnik podatności wyliczony na podstawie IVGTT, pozwala on na ocenę insulinosekrecji w kontekście aktualnej insulinowrażliwości. Z uwagi na brak

możliwości wykonania dożylnego testu obciążenia doustną glukozą bazowano jednak na analogicznych wskaźnikach wyliczanych na podstawie OGTT.

Obliczano wskaźnik podatności po obciążeniu doustną glukozą (DI_0), który pozwala na identyfikację osób z upośledzoną zdolnością kompensacyjną komórek β wysp trzustkowych, w tym na wyodrębnienie różnic pomiędzy poszczególnymi stadiami nietolerancji glukozy. DI_0 umożliwia oszacowanie ryzyka rozwoju cukrzycy. Wiarygodność DI_0 potwierdzono poprzez wykazanie hiperbolicznej zależności pomiędzy wskaźnikami insulinosekrecji i insulinowrażliwości w oparciu o które jest on wyliczany [97].

Ponadto wyliczano indeks wydzielania insuliny do insulinowrażliwości (ISSI-2, *The insulin secretion-sensitivity index-2*), który jest kolejną miarą funkcji komórek β wysp trzustki wyliczaną na podstawie testu OGTT. Również w przypadku tego wskaźnika wykazano hiperboliczną zależność pomiędzy wskaźnikiem insulinosekrecji $\frac{AUC_{ins\ 120}}{AUC_{glc\ 120}}$ a wskaźnikiem insulinowrażliwości (Indeks Matsudy), które stanowią podstawę do wyliczenia tego parametru. ISSI-2 dobrze koreluje ze wskaźnikiem podatności (DI) wyliczonym na podstawie IVGTT. ISSI-2 jest lepszą miarą funkcji komórek β wysp trzustki, preferuje się go zwłaszcza w badaniach wykonywanych na niezbyt licznych grupach, z uwagi na mniejszą zmienność jego składowych niż składowych DI_0 [93, 98].

Poniżej zamieszczono wzory na podstawie których wyliczano wymienione wskaźniki insulinowrażliwości i insulinosekrecji.

- $HOMA-IR = \frac{Ins\ 0 \times Glc\ 0}{22,5}$; (Ins [μ U/ml], Glc [mmol/l]) [99].
- $QUICKI = \frac{1}{\log(Ins\ 0) + \log(Glc\ 0)}$; (Ins [μ U/ml], Glc [mg/dl])[91].
- $Matsuda\ index = \frac{10\ 000}{\sqrt{Glc\ 0 \times Ins\ 0 \times Glc\ mean \times Ins\ mean}}$; (Ins [μ U/ml], Glc [mg/dl]) [88].
- $HOMA-\beta = \frac{20 \times Ins\ 0}{Glc\ 0 - 3,5}$; (Ins [μ U/ml], Glc [mmol/l]) [99].
- $Współczynnik\ insulinogenny,\ IGI\ (Insulinogenic\ index) = \frac{\Delta Ins\ 0-30}{\Delta Glc\ 0-30}$; (Ins [pmol/l], Glc [mmol/l])[100].
- $\frac{AUC\ Ins\ 30}{AUC\ Glc\ 30}$; Ins [pmol/l], Glc [mmol/l])[96].
- $\frac{AUC\ Ins\ 120}{AUC\ Glc\ 120}$; (Ins [pmol/l], Glc [mmol/l])[96].

- *Oral disposition index (DI_o)* = $\frac{\Delta Ins_{0-30}}{\Delta Glc_{0-30}} \times \frac{1}{Ins_0}$ [97].
- *Indeks wydzielania insuliny do insulinowrażliwości, ISSI-2 (The insulin secretion-sensitivity index-2)* wg wzoru:

$$ISSI-2 = \frac{AUC_{Ins\ 120}}{AUC_{Glc\ 120}} \times Matsuda\ index\ [93].$$

11. Nazewnictwo stanów hiperglikemicznych

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2011 r. [101] przyjęto następujące nazewnictwo stanów hiperglikemicznych:

- nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*):
stężenie glukozy na czczo 100-125 mg/dl.
- nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*):
stężenie glukozy w 120 minucie OGTT 140-199 mg/dl (według Światowej Organizacji Zdrowia, WHO, *World Health Organization*).
- cukrzyca - jedno z następujących kryteriów:
2-krotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg/l.
Glikemia w 2 godzinie OGTT według WHO ≥ 200 mg/dl.
Objawy hiperglikemii i glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl.

12. Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonano aparatem Vivid 7, sondami 3,5 i 7 MHz. Wykorzystano techniki M-mode, technikę dwuwymiarową, technikę Dopplera i kolorowego Dopplera. Oceniono strukturę serca pod kątem obecności wady serca i/lub kardiomiopatii. Wykonano dokładną ocenę aorty, zmierzono szerokość opuszki aorty w najszerszym miejscu, w projekcji przymostkowej, w osi długiej lewej komory, w czasie skurczu serca. Zmierzono szerokość aorty wstępującej, pomiar był wykonywany w projekcji przymostkowej, w osi długiej lewej komory lub w projekcji z dołka jarzmowego na łuk aorty. Uzyskane pomiary odniesiono do powierzchni ciała. Powierzchnię ciała (BSA, *body surface area*) wyliczono korzystając ze wzoru DuBois & DuBois [102]:

$$BSA\ (m^2) = 0,20247 \times wzrost\ [m]^{0,725} \times masa\ ciała\ [kg]^{0,425}$$

III.3. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ

Przed przystąpieniem do analizy przeprowadzono walidację i procedurę czyszczenia danych.

W pierwszym etapie analizy sporządzono standardowe statystyki opisowe badanych zmiennych. Niektóre zmienne antropometryczne (BMI, wzrost) przedstawiano w postaci standaryzowanej. Do standaryzacji BMI wykorzystano metodę LMS. Pole pod krzywą glikemii i insulinemii wyznaczano metodą krzywych sklepanych trzeciego stopnia (ang. *cubic splines*). Zgodność z rozkładem normalnym oceniano poprzez ocenę histogramu oraz ocenę skośności i kurtozy, nie przeprowadzając formalnych testów zgodności. Zmienne, których rozkład znacznie odbiegał od normalności, zostały poddane transformacji lub analizowane były przy użyciu metod nieparametrycznych.

Do oceny różnic międzygrupowych zastosowano test t-Studenta, test U Manna-Whitneya lub analizę wariancji (ANOVA) z testami post-hoc (założenia analizy wariancji weryfikowano standardowymi metodami). Korelacje pomiędzy zmiennymi badano przy użyciu metody Spearmana. Zależności pomiędzy zmiennymi skategoryzowanymi oceniano przy pomocy testu χ^2 .

Do oceny odpowiedzi klinicznej na terapię rGH wykorzystano także metodę analizy przeżycia (analizy historii zdarzeń). Badaniem zdarzeniem było osiągnięcie $hSDS \geq -2$. Przebieg krzywych przeżycia pomiędzy grupami porównano testem log-rank.

Za minimalny poziom istotności przyjęto 0.05. Obliczenia i ryciny wykonano przy użyciu komputera osobistego i oprogramowania Stata 12.0 firmy StataCorp (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej).

Obliczenia zostały przeprowadzone przez lek. Piotra Wiśniewskiego z Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUMed.

IV. WYNIKI

U przebadanych pacjentek stwierdzono typowe zaburzenia należące do obrazu ZT. Częstość wrodzonych wad i nabytych anomalii serca wyniosła 34,3; 37,5 i 42,8 % odpowiednio w grupach 1, 2 i 3. W najwyższym odsetku występowały wady aorty i zastawki aortalnej (koarktacja aorty, dwupłatkowa zastawka aorty, które występowały łącznie lub oddzielnie, oraz stenoz aortalna), następnie wady zastawki mitralnej (niedomykalność mitralna, wypadanie płątka zastawki mitralnej). Ponadto w grupie 1 u jednej pacjentki rozpoznano tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej, a u innej kardiomiopatię przerostową. W grupie 2 stwierdzono jeden przypadek przetrwałego przewodu tętniczego. W grupie 3 u jednej pacjentki występowała złożona wada serca (ubytek przegrody międzykomorowej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, hypoplastyczny łuk aorty, koarktacja aorty). Częstość poszczególnych wad serca przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Częstość wrodzonych wad i nabytych anomalii serca.

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Koarktacja aorty	4 (11%)	0	7(25%)
Dwupłatkowa zastawka aorty	1(3%)	1(6,25%)	5(17,8%)
Stenoza aortalna	2(6%)	0	1(3,6%)
Niedomykalność mitralna lub niedomykalność mitralna i wypadanie płątka zastawki dwudzielnej	3(8%)	4(25%)	0
Inne	2(6%)	1(6,25%)	1(3,6%)
Łącznie	12 (34,28%)	6(37,5%)	12(42,8%)

Wady układu moczowego również występowały w wysokim odsetku, odpowiednio 24 % w grupie 1 i 28 % w grupie 3. W grupie 2 nie udokumentowano wad układu moczowego, być może iż u niektórych pacjentek tej grupy bazowano

wyłącznie na informacji ustnej podanej w trakcie wywiadu lekarskiego. Niemniej, żadna z chorych w grupie 2 nie wymagała opieki nefrologicznej.

Najliczniej występujące anomalie układu moczowego to: nerka podkowiasta (u 4 pacjentek z grupy 1 i u 4 pacjentek w 3), jedno lub obustronne zdwojenie układu kielichowo – miedniczkowego (odpowiednio u 5 i u 2 pacjentek w grupie 1 i 3). U 1 pacjentki w grupie 1 rozpoznano zdwojenie nerki, u 1 pacjentki w grupie 3 nerkę zrotowaną oraz u 1 chorej w grupie 3 asymetrię nerek. U wszystkich przebadanych parametry wydolności nerek były prawidłowe.

5 pacjentek w grupie 1 i 1 w grupie 2 chorowało na nadciśnienie tętnicze, spośród nich wszystkie przyjmowały leki hipotensyjne, uzyskując zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego.

We wszystkich grupach odnotowano pacjentki z pierwotną niedoczynnością tarczycy, 13 (54%), 6 (37,5%) i 9 (32%) odpowiednio w grupie 1, 2 i 3. Wszystkie otrzymywały suplementację L-tyroksyny i w momencie badań były w stanie eutyreozy, a ich profil hormonów tarczycy w surowicy był prawidłowy.

W całej przebadanej grupie 27% pacjentek dojrzewało samoistnie, u pozostałych prowadzono indukcję pokwitania. W grupie 1, historycznej, znalazło się wiele pacjentek, które późno rozpoczęły leczenie rGH, gdyż w Polsce jest ono refundowane w ZT dopiero od 1999 roku. Stąd u niektórych pacjentek z grupy 1 opóźniano włączenie terapii estrogenami aby wydłużyć czas leczenia rGH. U pacjentek kwalifikowanych do leczenia rGH w młodszym wieku (poniżej 10 roku życia), a także u wszystkich pacjentek z grupy 3, leczenie estrogenami rozpoczynano po stwierdzeniu wieku kostnego odpowiadającego wiekowi metrykalnemu 12 lat. Terapię rozpoczynano od niskich dawek estradiolu tj 0,5 mg/dobę, doustnie. Następnie stopniowo zwiększano dawkę estrogenów, by po czasie około 1 roku, po uzyskaniu dostatecznego rozwoju macicy oraz rozwoju trzeciorzędowych cech płciowych, włączyć terapię estrogenowo- progesteronową.

U pacjentek w grupie 2, które nie dojrzewały samoistnie, substytucję hormonów płciowych rozpoczynano po ustaleniu rozpoznania ZT.

W grupie 3 było 6 pacjentek, które rozpoczęły dojrzewanie samoistne lub indukowane. Pozostałe chore w tej grupie były w okresie przedpokwitaniowym. Szczegółowe dane dotyczące pokwitania badanych pacjentek zawiera tabela 4.

Tabela 4. Odsetek pacjentek dojrzewających samoistnie i wiek początku pokwitania samoistnego/indukowanego.

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Pacjentki dojrzewające samoistnie	7 18,92%	7 43,75%	2 33,3%
Pacjentki u których prowadzono indukcję pokwitania	30 81,08%	9 56,25%	4 66,67%
Wiek początku estrogenizacji/ samoistnego dojrzewania <i>średnia (SD)</i>	14,18 (1,65)	13,97 (2,06)	13,27 (1,59)

Charakterystyka grup leczonych rGH.

Zarówno w grupie 1 jak i 3 pacjentki były kwalifikowane do leczenia rGH po ustaleniu rozpoznania ZT, jeżeli ich aktualny wzrost był niższy niż -2SD w odniesieniu do norm dla populacji ogólnej. Chore otrzymywały rGH w dawce 0,434 mg/kg/7 dni tj 0,062 mg/kg/24 godziny, w iniekcjach podskórnych, codziennie przed snem. Leczenie prowadzono do czasu zakończenia wzrastania, tj do czasu ukończenia wieku kostnego (wiek kostny ≥ 14 lat) lub do czasu zahamowania wzrastania (tempo wzrastania mniejsze niż 3 cm/rok).

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki przechodziły kompleksowe badania, w tym badania laboratoryjne z oceną gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz badanie kardiologiczne wraz z echokardiograficznym, a także badanie USG ze szczególnym uwzględnieniem układu moczowego.

Pacjentki w grupie 1 rozpoczęły leczenie rGH średnio w wieku 11,73 lat, a w grupie 3 w wieku 7,57 lat. Początek terapii w grupie 3 przypadł średnio 4,16 lat wcześniej ($p=0,00$). Czas leczenia w grupie 1 wyniósł średnio 4,83 lat, a w grupie 3 do chwili obserwacji 4,59 lat. Od zakończenia leczenia do czasu wykonania badań w grupie 1 upłynęło średnio 4,46 lat (tabela 5).

Tabela 5. Charakterystyka pacjentek leczonych rGH

Parametr	Grupa 1			Grupa 3		
	Średnia (SD)	min	max	Średnia (SD)	min	max
Wiek rozpoczęcia leczenia rGH (lata)	11,73 (2,76)	6,6	17,5	7,57 (2,62)	3,8	13,16
Czas terapii rGH (lata)	4,83 (2,65)	1,75	10	4,59 (2,01)	1,00	8,33
Odstęp od zakończenia leczenia do badań (lata)	-	-	-	4,46 (3,11)	0,3	14,0

We wszystkich przebadanych grupach oceniano potencjał wzrostowy odziedziczony po rodzicach. Wyliczono średni MPH oraz TH wszystkich pacjentek. W obu parametrach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami (tabela 6).

Tabela 6. Średnie odchylenie standardowe dla wzrostu rodziców (MPH) oraz wzrost docelowy (TH).

Parametr	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
MPH, <i>średnia (SD)</i>	-0,58 (0,75)	-0,67 (1,31)	-0,32 (1,23)
TH [cm], <i>średnia (SD)</i>	162,55 (3,76)	162,08 (6,61)	163,82 (6,2)

Przeanalizowano wywiad rodzinny pod kątem obciążenia zaburzeniami metabolicznymi. We wszystkich przebadanych grupach stwierdzono wysoki odsetek chorych z wywiadem rodzinnym cukrzycy i/lub otyłości. Łącznie, wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia, otyłość występowała w rodzinach 42 % pacjentek, zaś cukrzyca w rodzinach 50% pacjentek. Jednak po uwzględnieniu występowania otyłości i cukrzycy tylko wśród krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo) odsetek ten był znacznie niższy i wynosił 25 i 5,6 %, odpowiednio (tabela 7).

Tabela 7. Wywiad rodzinny występowania otyłości/ cukrzycy.

Parametr	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Otyłość u krewnych I ^o	7 (20%)	4 (30,77%)	7 (30,43%)
Otyłość u krewnych II ^o	7 (20%)	2 (15,38%)	3 (13,04%)
Cukrzyca u krewnych I ^o	3 (8,33%)	0	1 (4,76%)
Cukrzyca u krewnych II ^o	17 (47,22%)	8 (57,14%)	7 (33,33%)

Wpływ leczenia rGH na wzrastanie

Przeanalizowano odpowiedź na zastosowane leczenie rGH w kolejnych latach terapii. Pacjentki w grupie 1 wyjściowo charakteryzowały się wysokością ciała odpowiadającą wynikowi hSDS; -3,32, a w grupie 3; -2,74. Chore w grupie 1 były istotnie niższe. Po pierwszym roku leczenia liczba pacjentek poddanych obserwacji w grupie 1 zmniejszyła się do 30, ponieważ niektóre z nich przejściowo kontynuowały leczenie rGH w innych ośrodkach. Po pierwszym roku terapii rGH średni hSDS wyniósł -2,82 i -2,14, odpowiednio w grupie 1 i 3. W kolejnej ocenie odnotowano dalszy przyrost hSDS w obu grupach. Średni hSDS w trakcie ostatniej obserwacji w grupie 1 był równy -1,83, a w grupie 3 -1,64. Szczegółowe dane o wartościach hSDS w kolejnych punktach badania zamieszczono w tabeli 8. W trakcie pierwszego roku leczenia uzyskano przyrost hSDS odpowiednio 0,5 w grupie 1 i 0,6 w grupie 3. Wartości te nie różniły się statystycznie (tabela 9). Zmianę hSDS w trakcie pierwszego roku leczenia oraz pomiędzy pierwszym rokiem terapii a ostatnią obserwacją przedstawiają ryciny 1, 2 i 3. Prędkość wzrastania w pierwszym roku leczenia wyniosła średnio 7,48 ($\pm 1,59$) cm/rok w grupie 1 i 8,93 (1,49) cm/rok w grupie 3.

Tabela 8. hSDS wyjściowo, po 1 roku leczenia rGH oraz podczas ostatniej obserwacji.

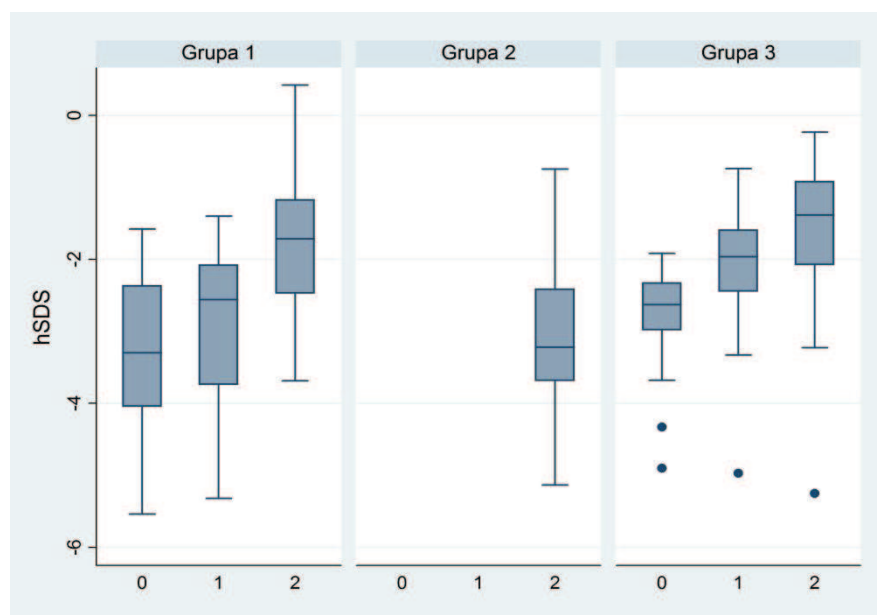
Parametr	Grupa 1			Grupa 3			p
	średnia (SD)	min	max	średnia (SD)	min	max	
hSDS ₀	-3,32 (0,96)	-5,54	-1,58	-2,74 (0,71)	-4,9	-1,92	0,011
hSDS ₁	-2,82 (0,99)	-5,32	-1,4	-2,14 (0,88)	-4,97	-0,74	0,008
hSDS ₂	-1,83 (1,00)	-3,69	0,42	-1,64 (1,04)	-5,25	-0,24	0,91

hSDS₀ - odchylenie standardowe dla wzrostu na początku terapii rGH,

hSDS₁ - odchylenie standardowe dla wzrostu po 1 roku leczenia,

hSDS₂ - odchylenie standardowe dla wzrostu w momencie ostatniej obserwacji (dla grupy 1 - odchylenie standardowe dla wzrostu ostatecznego, dla grupy 3 - odchylenie standardowe dla wzrostu w momencie wykonania badań, tj po 4,59 lat od początku leczenia rGH).

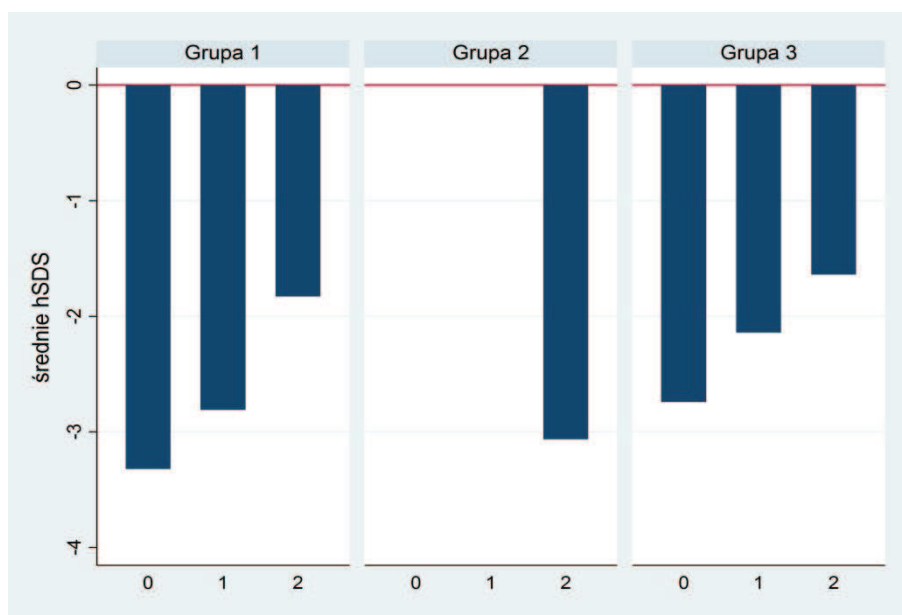
Rycina 1. Zmiana wartości hSDS w trakcie leczenia rGH.



Na osi X: punkt 0 odpowiada rozpoczęciu leczenia rGH, punkt 1 odpowiada obserwacji po pierwszym roku leczenia rGH, a punkt 2 wyznacza moment ostatniej obserwacji.

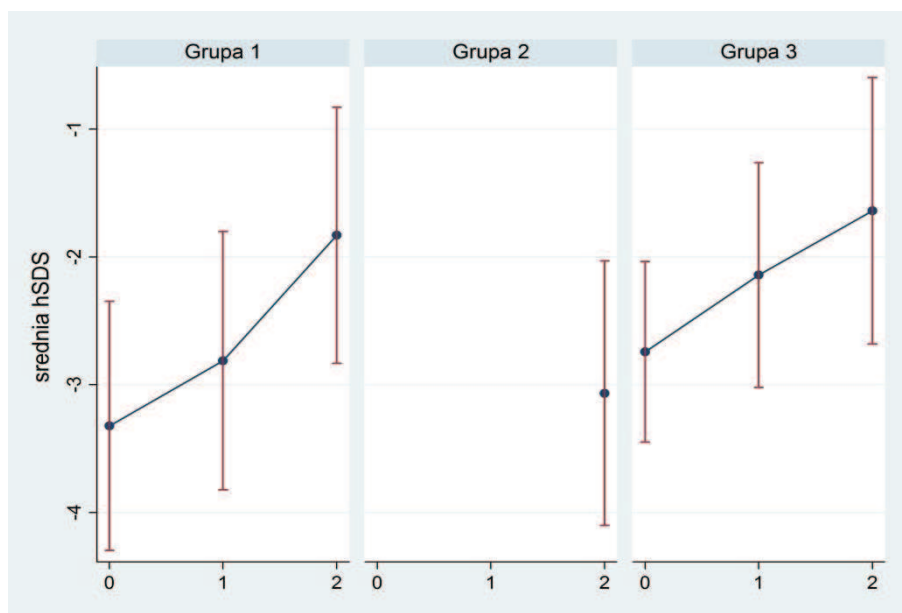
Na powyższej rycinie zaznaczono medianę hSDS, 1 i 3 kwartyli oraz wartość minimalną i maksymalną. Wartości znacznie odbiegające od pozostałych zaznaczono w postaci kropek.

Rycina 2. Wartość średniego hSDS w kolejnych punktach obserwacji.



Punkty na osi X: jak na ryc. 1

Rycina 3. Zmiana średniej wartości hSDS w trakcie leczenia rGH.



Punkty na osi X: jak na ryc. 1

Tabela 9. Zmiana hSDS w pierwszym roku leczenia

Parametr	Grupa 1			Grupa 3			p
	średnia (SD)	min	max	średnia (SD)	min	max	
Δ hSDS 1	0,5 (0,37)	-0,1	1,19	0,6 (0,38)	-0,07	1,63	0,289

Δ hSDS 1-zmiana hSDS w pierwszym roku leczenia

Tabela 10. Odsetek pacjentek spełniających kryteria dobrej odpowiedzi na leczenie rGH (odsetek pacjentek u których Δ hSDS w pierwszym roku leczenia wyniosła co najmniej 0,5 lub 0,3).

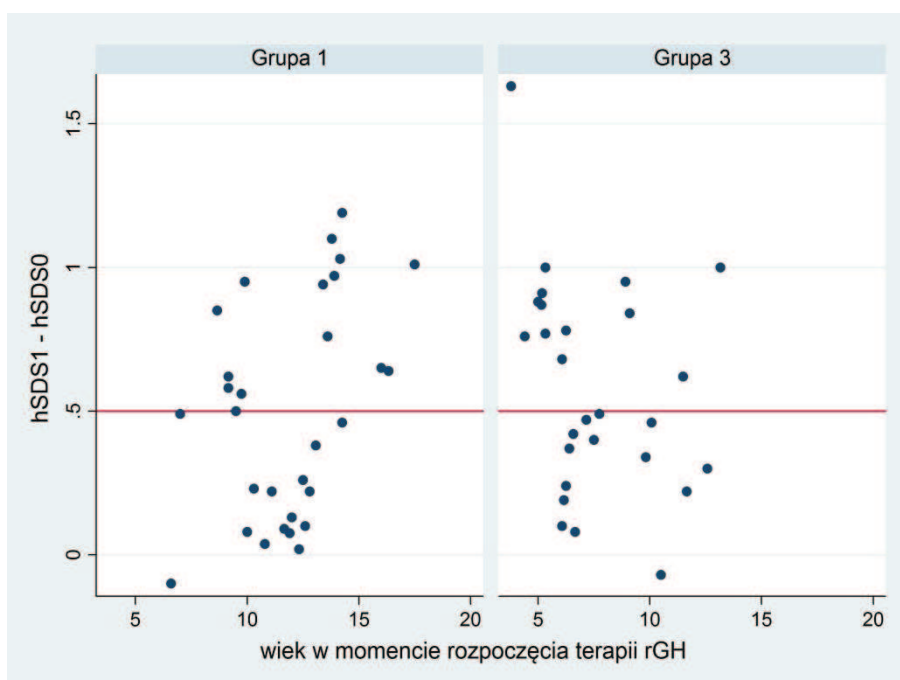
Parametr	Grupa 1	Grupa 3	p
Liczba chorych u których Δ hSDS 1 wyniosła co najmniej 0,5 SD; n(%)	15 (50%)	14 (50%)	>0,05
Liczba chorych u których Δ hSDS 1 wyniosła co najmniej 0,3 SD; n(%)	18 (60%)	22 (79%)	>0,05

Za kryterium dobrej odpowiedzi na leczenie przyjęto przyrost hSDS w pierwszym roku o co najmniej 0,5 SD (Δ hSDS 1 \geq 0,5). W obu grupach, 1 i 3 odsetek pacjentek z dobrą odpowiedzią na leczenie rGH wyniósł 50%. Po przyjęciu łagodniejszego kryterium tj zmiany hSDS w pierwszym roku leczenia o 0,3 SD odsetek ten zwiększył się istotnie (tabela 10). Liczba pacjentek dobrze odpowiadających na terapię rGH w grupie 3 korelowała ujemnie z wiekiem pacjentek w momencie rozpoczęcia leczenia rGH (współczynnik Spearmana -0,4189, $p=0,0296$, tabela 11, ryc. 4 i 5). Nie wykazano natomiast istotnej korelacji z hSDS w momencie startu terapii, MPH czy różnicą pomiędzy MPH a wysokością ciała pacjentek rozpoczynających leczenie. Przeciwnie, w grupie 1 nie wykazano korelacji pomiędzy liczbą chorych z dobrą odpowiedzią na rGH a wiekiem w momencie rozpoczęcia leczenia.

Tabela 11. Korelacje jednoczynnikowe dla odsetka osób dobrze odpowiadających na leczenie rGH w grupie 3.

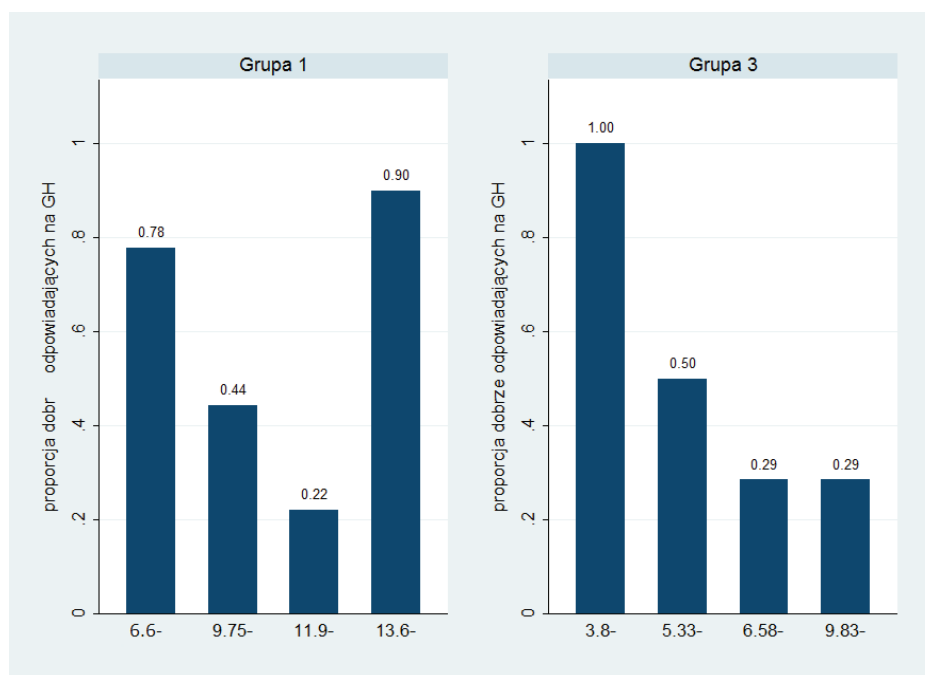
Parametr	Wiek w momencie rozpoczęcia terapii rGH	hSDS ₀	MPH	Δ MPH-hSDS ₀
Liczba osób dobrze odpowiadających na leczenie rGH, współczynnik Spearmana	-0,4189	0,2211	0,2255	0,1680
<i>p</i>	0,0296	0,2486	0,2486	0,3928

Rycina 4. Liczba osób z dobrą odpowiedzią na leczenie rGH (Δ hSDS $1 \geq 0,5$) w grupach 1 i 3, w zależności od wieku, w którym rozpoczęto terapię rGH.



Czerwoną linią zaznaczono wartość graniczną Δ hSDS $1=0,5$. Punkty mieszczące się powyżej w/w linii obrazują chore z dobrą odpowiedzią na leczenie rGH.

Rycina 5. Liczba osób z dobrą odpowiedzią na leczenia rGH ($\Delta h\text{SDS} \geq 0,5$) w zależności od wieku, w którym rozpoczęto leczenie rGH, po podziale na kwartyle wg wieku.



Na osi X zaznaczono wiek w chwili rozpoczęcia leczenia rGH [lata].

Szybkość wzrastania w pierwszym roku leczenia rGH wyniosła średnio 7,42 i 8,93 cm, odpowiednio w grupach 1 i 3.

W grupie 1; 59,5 % pacjentek osiągnęło wzrost prawidłowy, odpowiadający $h\text{SDS} \geq -2$. Spośród chorych leczonych w ośrodku gdańskim średni czas, który upłynął od początku leczenia do osiągnięcia prawidłowej wysokości ciała wyniósł 4,08 lat. W grupie 3; 67% pacjentek osiągnęło wzrost prawidłowy po upływie średnio 1,33 lat. Czas do osiągnięcia wzrostu prawidłowego różnił się pomiędzy grupą 1 i 3, przy granicznym poziomie istotności ($p=0,075$). W grupie 2 odsetek pacjentek z prawidłowym wzrostem wynosił 25% (tabela 12 i 13, rycina 6). Wzrost satysfakcjonujący tj 150 cm osiągnęło 78,4; 35,7 i 28,6% odpowiednio w grupie 1, 2 i 3. Zaznaczyć należy, że żadna z pacjentek w grupie 3 w trakcie ostatniej oceny nie zakończyła jeszcze wzrastania.

Tabela 12. Odsetek pacjentek, które osiągnęły wzrost prawidłowy (odsetek pacjentek charakteryzujących się wzrostem, który w odniesieniu do norm dla populacji ogólnej jest równy lub przekracza $hSDS = -2$) oraz odsetek pacjentek, które osiągnęły wzrost satysfakcjonujący (≥ 150 cm)

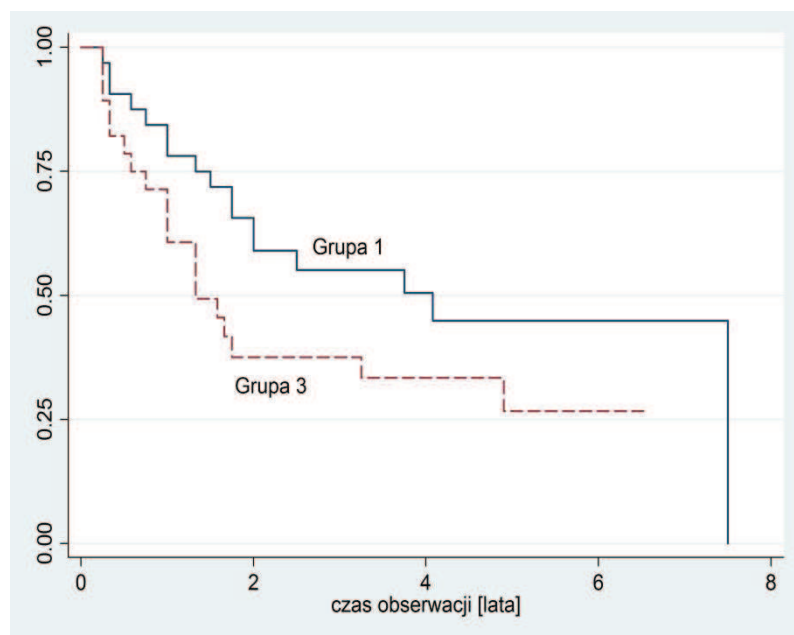
Parametr	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Liczba chorych z $hSDS \geq -2$; $n(\%)$	22/37 (59,5%)	4/16 (25%)	19/28 (67%)
Liczba chorych o wzroście ≥ 150 cm; $n(\%)$	29/37 (78,4%)	5/16 (35,7%)	8/28 (28,6%)

Tabela 13. Czas do osiągnięcia wzrostu prawidłowego ($hSDS \geq -2$).

Parametr	Grupa 1 ($n=32$)	Grupa 3 ($n=28$)	p
Czas do osiągnięcia $hSDS \geq -2$; [lata] <i>mediana (25c;75c)</i>	4,08 (1,33-7,5)	1,33 (0,58-)	0,075

Liczba chorych u których poczyniono obserwacje: grupa 1:32 osoby; grupa 3:28 osób, przy czym w grupie 3 żadna z osób nie zakończyła wzrastania w chwili badania.

Rycina 6. Zmniejszający się pod wpływem leczenia rGH odsetek chorych z niedoborem wzrostu (grupy 1 i 3).



Końcowy efekt leczenia.

W obu grupach, które osiągnęły FH, tj w grupie 1 i 2, obliczano różne parametry pozwalające na ocenę efektu końcowego leczenia rGH. Ostateczna wysokość ciała wyniosła 154,37 w grupie 1 i 146,82 cm w grupie 2, co odpowiada hSDS równemu -1,83 i -3,07. Różnice te były istotne statystycznie (Tabela 14). Celem odniesienia osiągniętego FH do potencjału genetycznego odziedziczonego po rodzicach, wyliczano różnicę pomiędzy hSDS w chwili ostatniej obserwacji i MPH. Różniła się ona istotnie pomiędzy tymi grupami. Obliczano również inny parametr bazujący na wzroście rodziców (RHD), nie stwierdzając znamiennej różnicy pomiędzy grupą 1 i 2 (tabela14).

W grupie 1 uzyskany przyrost hSDS przez cały okres leczenia rGH wyniósł średnio 1,45, zaś ZW będący różnicą FH i wzrostu prognozowanego na początku leczenia był równy średnio 4,36 cm. Szczegółowe wartości parametrów oceniających końcowy efekt leczenia rGH zamieszczono w tabeli 14 oraz przedstawiono na rycinach 7a, 7b i 7c.

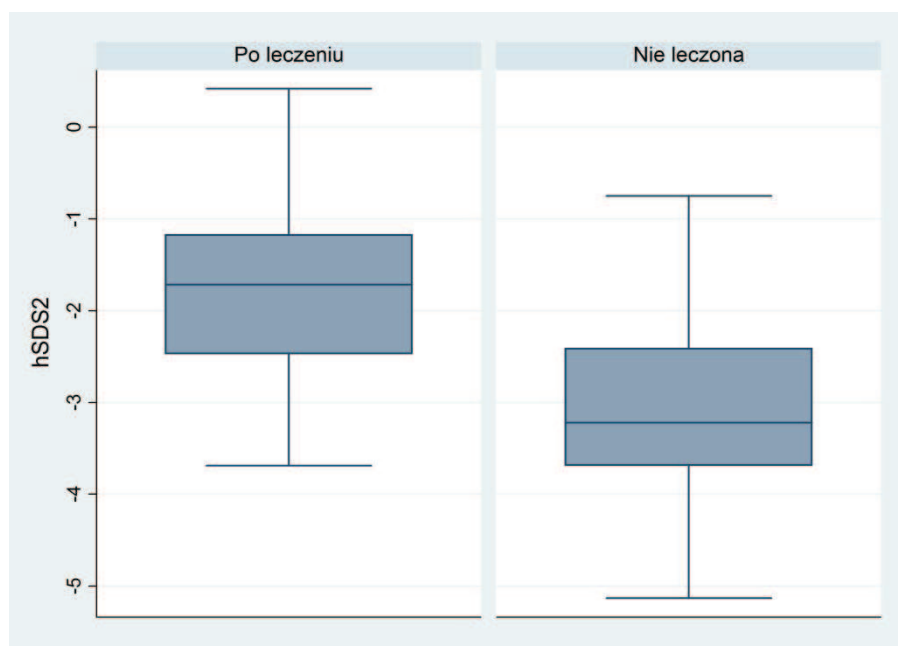
Tabela 14. Różne parametry oceniające końcowy efekt leczenia rGH.

Parametr	Grupa 1		Grupa 2		p
	średnia (SD)	mediana	średnia (SD)	mediana	
Wzrost ostateczny (FH) [cm]	154,37 (6,05)	155	146,82 (6,35)	146,00	0,049
hSDS ₂	-1,83 (1,00)	-1,72	-3,07 (1,04)	-3,22	0,002
Δ hSDS ₂ – hSDS ₀	1,45 (0,83)		-	-	
Δ hSDS ₂ – MPH	-1,27 (0,93)		-2,14 (0,83)		0,022
ZW [cm]	4,36 (6,93)	4,95	-	-	
RHD [cm]	-8,1 (5,42)	-7,5	-14,78 (4,25)	-15,2	0,213

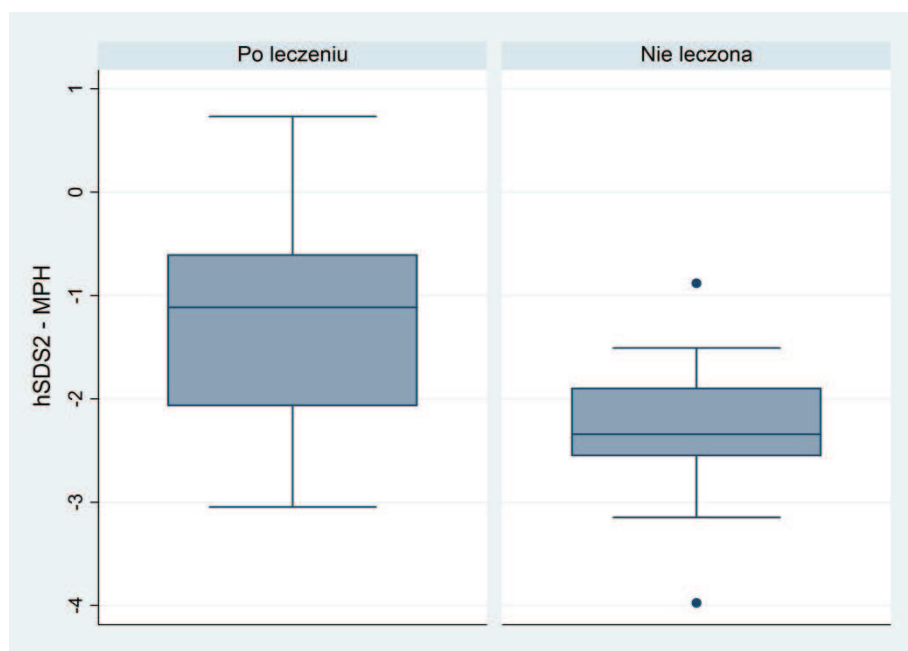
Rycina 7a. Końcowy efekt leczenia rGH: wzrost ostateczny (FH)



Ryc. 7b. Końcowy efekt leczenia rGH: hSDS 2



Ryc. 7c. Końcowy efekt leczenia rGH: wzrost ostateczny wyrażony w odchyleniach standardowych ($hSDS_2$) w odniesieniu do średniej rodzicielskiej.



Uzyskany FH korelował dodatnio z wartością $hSDS_0$, MPH, różnicą pomiędzy MPH a $hSDS_0$, a nie korelował z czasem leczenia rGH. Osiągnięty ZW wykazał ujemną korelację z $hSDS_0$ i MPH, a dodatnią z czasem leczenia rGH. RHD korelował

dotadnio z hSDS₀, i różnicą pomiędzy MPH a hSDS₀. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy RHD a czasem trwania terapii rGH (tabela 15).

Tabela 15. Korelacje jednoczynnikowe wybranych parametrów związanych z końcowym wynikiem leczenia rGH.

Parametr	Wiek ₀	hSDS ₀	MPH	ΔMPH-hSDS ₀	Czas leczenia rGH
Wzrost [cm]	-0,1859	0,6740*	0,4570*	0,6754*	0,1397
Współczynnik korelacji Spearmana(<i>p</i>)	(0,2705)	(0,000)	(0,0058)	(0,000)	(>0,05)
ZW	-0,4406*	-0,4075*	0,0450	0,0398	0,6755*
Współczynnik korelacji Spearmana (<i>p</i>)	(0,0131)	(0,0229)	(0,8135)	(0,8345)	(<0,05)
RHD	-0,1624	0,5712*	-0,1652*	0,9882*	0,1643
Współczynnik korelacji Spearmana (<i>p</i>)	(0,3511)	(0,0010)	(0,3429)	(0,0000)	(>0,05)

korelacje znamienne statystycznie ($p < 0,05$) oznaczono *

Wpływ leczenia rGH na inne parametry antropometryczne

Pacjentki w obu grupach leczonych rGH w momencie rozpoczęcia terapii miały prawidłowe BMI na tle norm dla populacji ogólnej, BMI Z score wyniosło średnio 0,63 i 1,05, odpowiednio w grupach 1 i 3. Po pierwszym roku leczenia rGH BMI Z-score w grupie 1 obniżyło się do 0,54, a w grupie 3 wzrosło do 1,13. Podczas ostatniej obserwacji BMI Z-score było równe średnio 0,87 i 1,1 odpowiednio w grupie 1 i 3. Zmiana wartości BMI Z-score w ciągu pierwszego roku leczenia nie była istotna. Różnica pomiędzy ostatnią obserwacją a wyjściową wartością BMI Z-score wyniosła 0,24 w grupie 1 i 0,04 w grupie 3, ale również nie cechowała się znamiennością statystyczną ($p = 0,746$ i $0,997$, odpowiednio) (tabele 16,17 i 18, ryc. 8, 9 i 10).

Tabela 16. Zmiana BMI Z-score z biegiem lat leczenia rGH.

Parametr	Grupa 1		Grupa 3	
	<i>średnia (SD)</i>	<i>mediana</i>	<i>średnia (SD)</i>	<i>mediana</i>
BMI Z-score ₀	0,63 (1,36)	0,66	1,05 (1,7)	0,69
BMI Z-score ₁	0,54 (1,14)	0,65	1,13 (1,46)	0,96
BMI Z-score ₂	0,87 (1,25)	1,0	1,1 (1,52)	1,1

BMI Z-score₀- BMI Z-score na początku leczenia,

BMI Z-score₁, -BMI Z-score po pierwszym roku leczenia

BMI Z-score₂- BMI Z-score w momencie ostatniej obserwacji

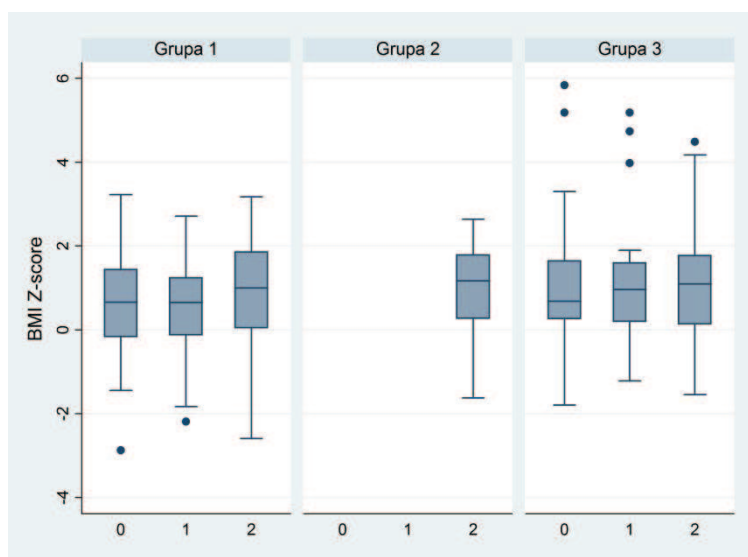
Tabela 17. Różnica wartości BMI Z-score pomiędzy poszczególnymi punktami obserwacji

Parametr	Grupa 1			Grupa 3		
	Średnia (SD)	min	max	Średnia (SD)	min	max
Δ BMI Z-score ₀₋₁	-0,09 (0,7)	-1,82	1,6	0,13 (0,8)	-1,21	2,01
Δ BMI Z-score ₁₋₂	0,33 (0,92)	-2,4	1,93	-0,03 (0,94)	-1,53	2,96
Δ BMI Z-score ₀₋₂	0,24 (0,93)	-2,51	2,03	0,04 (1,25)	-2,74	3,91

Tabela 18. Różnica wartości BMI Z-score pomiędzy poszczególnymi punktami obserwacji- analiza statystyczna.

	Grupa 1	Grupa 2
BMI Z-score ₁ vs BMI Z-score ₀	<i>p=0,961</i>	<i>p=0,98</i>
BMI Z-score ₂ vs BMI Z-score ₀	<i>p=0,746</i>	<i>p=0,997</i>

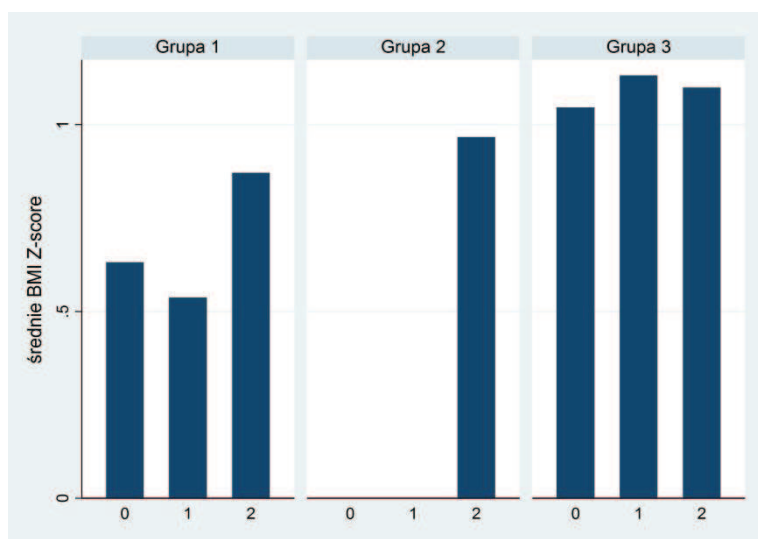
Ryc. 8. Zmiana wartości BMI Z-score z biegiem lat leczenia rGH.



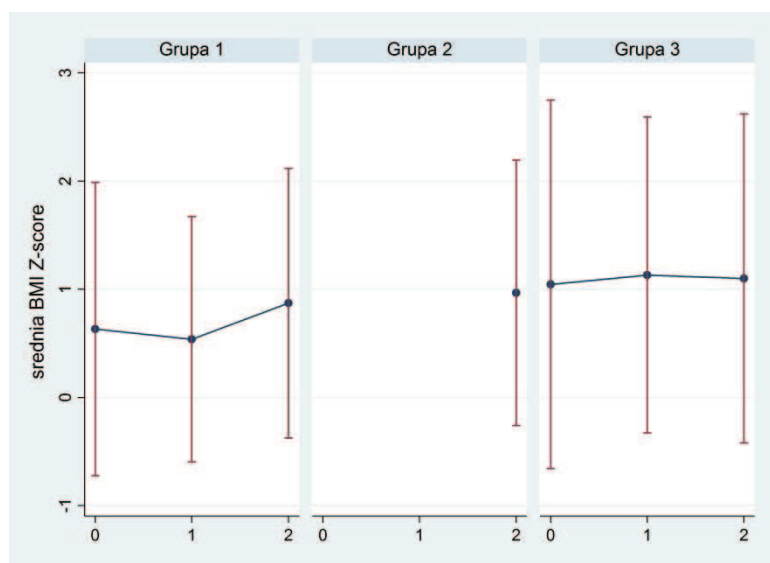
Na osi X: punkt 0 odpowiada chwili rozpoczęcia leczenia rGH, punkt 1 odpowiada obserwacji po pierwszym roku leczenia rGH, a punkt 2 wyznacza moment ostatniej obserwacji.

Na powyższej rycinie zaznaczono medianę BMI Z-score, 1 i 3 kwartyli oraz wartość minimalną i maksymalną. Wartości znacznie odbiegające od pozostałych zaznaczono w postaci kropek.

Ryc. 9. Wartość średniego BMI Z-score w kolejnych punktach obserwacji.



Ryc. 10. Zmiana średniej wartości BMI Z-score w trakcie leczenia rGH.



Po średnio 4,46 lat od zakończenia leczenia w grupie 1, a w momencie wykonania badań w grupie 2 średnie BMI wyniosło odpowiednio 23,62 i 24,65. Współczynnik WHR w grupie 1 był równy średnio 0,82, a w grupie 2 : 0,87. Średnie BMI i WHR nie różniły się istotnie pomiędzy grupami (tabela 19).

Tabela 19. Wartości współczynników BMI i WHR w chwili ostatniej obserwacji.

Parametr	Grupa 1		Grupa 2		p
	Średnia (SD)	mediana	Średnia (SD)	mediana	
BMI [kg/m ²]	23,62 (3,78)	23,88	24,65 (5,07)	24,3	0,85
WHR	0,82 (0,07)	0,81	0,87 (0,04)	0,73	0,139

Określono częstość występowania nadwagi i otyłości w grupie 1 i 2. Zgodnie z definicją WHO w grupie 1 było 32 % chorych z nadwagą i 2,7% otyłych, zaś w grupie 2 odpowiednio 31,25% pacjentek z nadwagą i 12,5% otyłych. Łącznie odsetek osób z nadmierną masą ciała wyniósł 35,16 i 43,8% odpowiednio w grupach 1 i 2 (tabela 20). Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,482$)

Tabela 20. Liczba pacjentek z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością.

BMI	Grupa 1	Grupa 2
<20	8 (21,6%)	2 (12,5%)
20-25	16 (43,24%)	7 (43,7%)
>25≤30	12 (32%)	5 (31,25%)
>30	1 (2,7%)	2 (12,5%)
% osób z nadmierną masą ciała	35,16 %	43,8 %

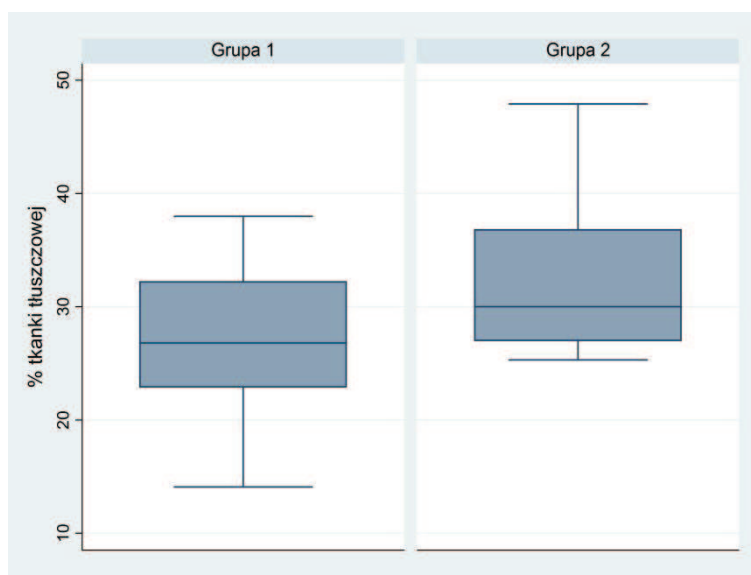
Wpływ leczenia rGH na skład ciała

Stwierdzono istotną statystycznie ($p < 0,033$) niższą zawartość tkanki tłuszczowej w grupie 1 w stosunku do grupy 2. Mediana tego parametru wyniosła średnio 26,8 i 30,0%, odpowiednio w grupach 1 i 2 (tabela 21, ryc. 11).

Tabela 21. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie.

Parametr	Grupa 1		Grupa 2		<i>p</i>
	Średnia (SD)	mediana	Średnia (SD)	mediana	
Zawartość tkanki tłuszczowej [%]	27,46 (5,66)	26,8	31,75 (6,22)	30,00	0,033

Ryc. 11. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej.



Wpływ leczenia rGH na parametry metaboliczne

We wszystkich grupach przeanalizowano odsetek chorych ze zdefiniowanymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów na początku, w trakcie i po zakończeniu leczenia rGH (tab.22). W grupie 1, w oparciu o test OGTT wykonany wyjściowo, IGT stwierdzono u 1 pacjentki. W trakcie kolejnych badań kontrolnych podczas leczenia liczba osób z IGT zwiększyła się w tej grupie do 4, ale zmiana ta nie była istotna statystycznie ($p=0,145$). Po zakończonym leczeniu rGH liczba pacjentek z IGT wyniosła 2.

W grupie 3 wyjściowo rozpoznano IGT u 4 osób, a w trakcie badań kontrolnych podczas leczenia rGH u 5 osób, i zmiana ta nie było znamienne ($p=0,616$). Pacjentki w grupie 3 w momencie ostatniej obserwacji były nadal leczone rGH.

W grupie 2 w momencie wykonania badań u 1 pacjentki stwierdzono IFG, a u innej rozpoznano cukrzycę (tab.22).

Tabela 22. Liczba pacjentek z zdefiniowanymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów (IGT, IFG, DM).

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
IGT przed leczeniem rGH	1/37 (2,7%)	-	4/26 (15,38%)
IGT W trakcie leczenia rGH	4/35 (11,43%)	-	5/24 (20,83%)
IGT po leczeniu rGH	2/36 (5,6%)	0	
IFG po leczeniu rGH	0	1/16 (6,25%)	
DM po leczeniu rGH	0	1/16 (6,25%)	

Wskaźniki insulinooporności i insulinowrażliwości wyliczone na podstawie glikemii i insulinemii na czczo (HOMA-IR, QUICKI), a także glikemii i insulinemii w teście OGTT (Indeks Matsudy) nie różniły się statystycznie pomiędzy grupami 1 i 2.

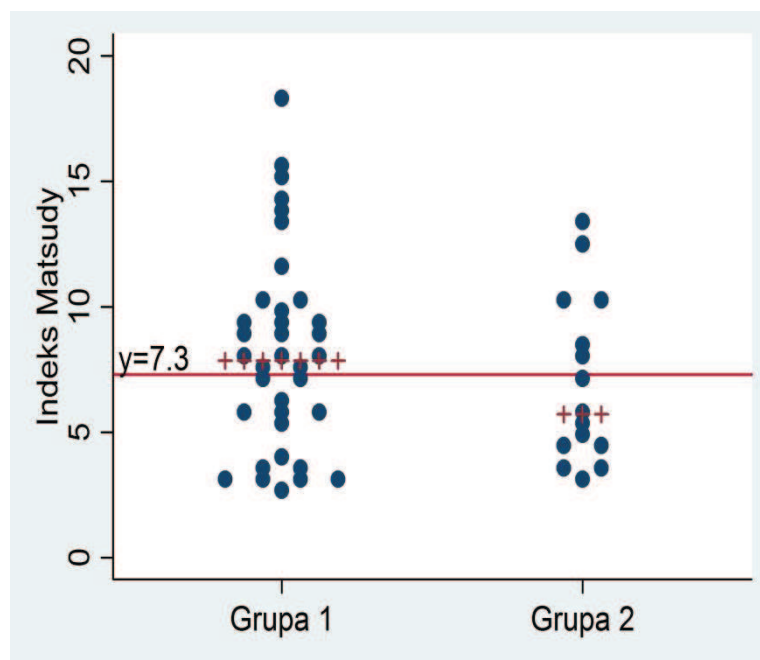
Podobnie nie stwierdzono znamienych różnic w wartościach wskaźników funkcji komórek β wysp trzustkowych, zarówno wyliczonych na podstawie stężeń glukozy i insuliny na czczo (HOMA- β), jak i odzwierciedlających wydzielanie insuliny w fazie wczesnej ($\frac{\Delta Ins\ 0-30}{\Delta Glc\ 0-30}$, $\frac{AUC\ Ins\ 30}{AUC\ Glc\ 30}$) oraz informujących o całkowitym wydzielaniu insuliny w trakcie OGTT ($\frac{AUC\ Ins\ 120}{AUC\ Glc\ 120}$). Wskaźniki insulinosekrecji w relacji do aktualnej insulinowrażliwości (DI_o , ISSI-2) także nie różniły się istotnie (tabela 23).

Tabela 23. Wskaźniki insulinooporności i funkcji komórek β wysp trzustki.

Parametr	Grupa 1			Grupa 2			<i>p</i>
	Średnia	Mediana	SD	Średnia	Mediana	SD	
HOMA-IR	1,58	1,21	1,04	1,64	1,25	0,83	0,97
Quicki	0,3	0,3	0,05	0,29	0,3	0,04	0,72
Indeks Matsudy	8,22	7,85	3,97	7,02	5,71	3,37	0,58
HOMA β	191,27	130,5	165,94	201,45	144,44	170,69	0,97
$\frac{\Delta Ins 0 - 30}{\Delta Glc 0 - 30}$	88,84	85,31	48,89	115,72	109,21	72,96	0,425
$\frac{AUC Ins 30}{AUC Glc 30}$	0,24	0,2	0,12	0,28	0,24	0,11	0,62
$\frac{AUC Ins 120}{AUC Glc 120}$	0,041	0,035	0,019	0,044	0,037	0,016	0,926
DI ₀	2,15	1,75	1,54	2,77	1,85	2,49	0,75
ISSI-2	0,29	0,26	0,12	0,3	0,28	0,16	0,99

Celem wykrycia chorych z insulinoopornością uwzględniono definicję bazującą na indeksie Matsudy, gdzie wartością wyznaczającą insulinooporność jest indeks Matsudy mniejszy lub równy 7,3. W oparciu o w/w definicję znaleziono więcej pacjentek spełniających kryteria insulinooporności w grupie 2 w stosunku do grupy 1. W grupie 1 było 37,84 % chorych z insulinoopornością, zaś w grupie 2 56,25%, ale różnica ta nie była znamienna ($p=0,2$). Proporcję osób spełniających kryteria insulinooporności w grupach 1 i 2 przedstawia rycina 12.

Rycina 12. Indeks Matsudy z wykreśloną linią wyznaczającą insulinooporność (Indeks Matsudy $\leq 7,3$)



Pacjentki o indeksie Matsudy $\leq 7,3$ cechowały się insulinoopornością (wartości zaznaczone poniżej wykreślonej linii).

+ + + - Mediana Indeksu Matsudy.

Wpływ leczenia rGH na lipidy.

Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, HDL czy triglicerydów pomiędzy grupami 1 i 2. Również indeks aterogeny nie różnił się znacząco pomiędzy w/w grupami, a jego średnia wartość mieściła się w zakresie wartości referencyjnych (tabela 24)

Tabela 24. Średnie stężenia lipidów.

Parametr	Grupa 1			Grupa 2			p
	średnia	SD	mediana	średnia	SD	mediana	
Cholesterol całkowity [mg%]	182,83	32,31	181	183,13	31,15	177	>0,99
LDL [mg%]	111,61	32,86	108	112,33	22,72	115,00	>0,99
HDL [mg%]	57,23	9,44	57,00	54,67	15,69	53,00	>0,75
TG [mg%]	84,14	36,79	74,00	81,13	25,75	77,00	>0,99
Indeks aterogeny	3,25	0,63	3,24	3,48	0,71	3,6	>0,55

Zaburzenia lipidowe, w tym podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, podwyższone stężenie frakcji LDL, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL i podwyższone stężenie triglicerydów, występowały z podobną częstością w obu grupach, 1 i 2. Najwięcej było chorych z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego, 25 i 33,3 % odpowiednio w grupach 1 i 2, przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie (tabela 25).

Tabela 25. Odsetek pacjentek z zaburzeniami lipidowymi

	Gr.1	Gr.2	p
Cholesterol całkowity >200 mg/dl n(%)	9 (25.00%)	5 (33.33%)	0,582
LDL >135mg/dl n(%)	6 (18.18%)	2 (13.33%)	0,393
HDL < 40 mg/dl n(%)	0 (00.00%)	1 (06.67%)	0,108
TG>150 mg/dl n(%)	1 (02.78%)	0 (00.00%)	0,789

Wpływ leczenia rGH na adipokiny

Stężenia wybranych adipokin: adiponektyny, omentyny, wisfatyny i obestatyny nie różniły się istotnie pomiędzy grupami 1 i 2 (tabela 19).

Tabela 26. Stężenia adipokin.

Parametr	Grupa 1		Grupa 2		p
	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	
Adiponektyna [$\mu\text{g/ml}$]	3,95 (0,4)	3,91	3,81 (0,32)	3,65	0,795
Omentyna [ng/ml]	547,13 (252,02)	504,3	707,12 (672,18)	407,9	0,963
Wisfatyna [ng/ml]	27,27 (3,83)	27,95	25,73 (3,23)	26,5	0,623
Obesatyna [pg/ml]	252,26 (66,5)	240,4	232,08 (39,55)	230,3	0,756

Analiza zależności pomiędzy wybranymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi w grupie 1 wykazała korelację ujemną pomiędzy WHR a indeksem Matsudy ($p=0,0177$) oraz korelację dodatnią pomiędzy procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a WHR ($p=0,0114$), BMI Z-score₂ ($p=0,0000$) i wiekiem badanych pacjentek ($p=0,0385$). Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy indeksem Matsudy, zawartością tkanki tłuszczowej, BMI Z-score₂, WHR a czasem leczenia rGH. Nie wykazano także zależności pomiędzy w/w parametrami a kariotypem (tabela 27, ryc. 13, 14 i 15).

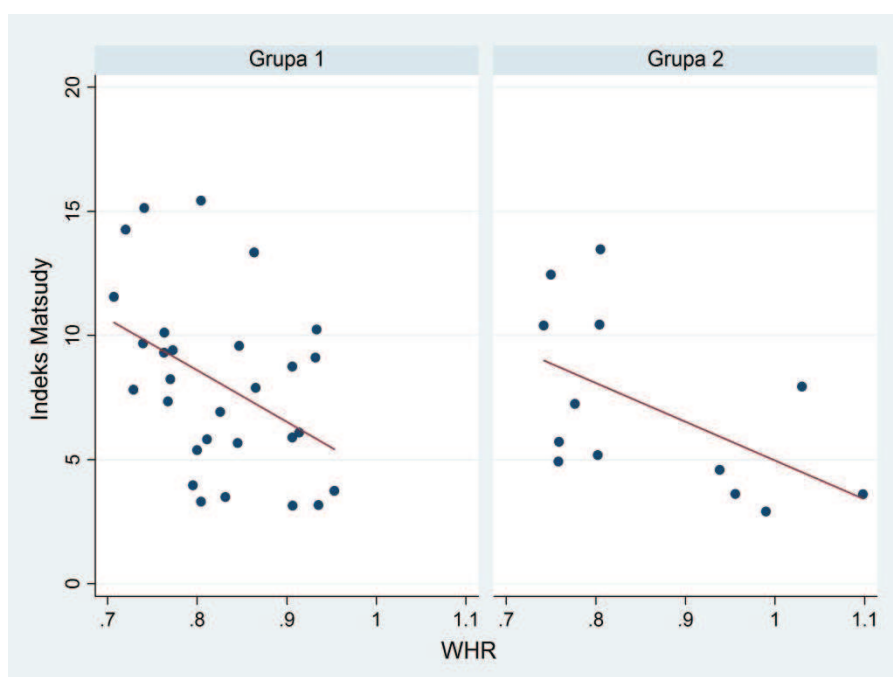
Z uwagi na małą liczebność chorych o kariotypie predysponującym do zaburzeń metabolicznych (kariotyp zawierający linię komórkową z delecją ramion krótkich chromosomu X, del(X)(p), lub zawierający linię komórkową z izochromosomem ramion długich chromosomu X, i(X)(q), porzeczono na analizie korelacji parametrów metabolicznych z trzema podstawowymi wariantami kariotypu, tj 45, X, kariotypem mozaikowym lub kariotypem z aberracjami strukturalnymi chromosomu X, bez wyszczególniania w/w podgrup.

Tabela 27. Korelacje jednoczynnikowe wybranych parametrów antropometrycznych i metabolicznych w grupie 1.

Współczynnik korelacji Spearmana, (ρ), korelacje znamienne statystycznie oznaczono *

Parametr	Indeks Matsudy	% tk tłuszczowej	BMI Z-score ₂	WHR	Wiek	Kariotyp	Czas leczenia rGH
Indeks Matsudy	1,0000						
% tk tłuszczowej	-0,0888 (0,6175)	1,0000					
BMI Z-score ₂	-0,2072 (0,2253)	0,7016* (0,0000)	1,0000				
WHR	-0,4372* (0,0177)	0,4558* (0,0114)	0,3369 (0,0687)	1,0000			
Wiek	-0,1016 (0,5556)	0,3514* (0,0385)	-0,0821 (0,6289)	0,0316 (0,8683)	1,0000		
Kariotyp	0,0151 (0,9305)	-0,1720 (0,3233)	-0,0843 (0,6200)	-0,0029 (0,9878)	-0,0830 (0,6251)	1,0000	
Czas leczenia rGH	0,0318 (0,8538)	-0,0186 (0,9156)	0,1115 (0,5110)	0,0790 (0,6783)	-0,4737* (0,0031)	0,0676 (0,6909)	1,0000

Ryc. 13. Zależność pomiędzy wartością indeksu Matsudy a WHR.



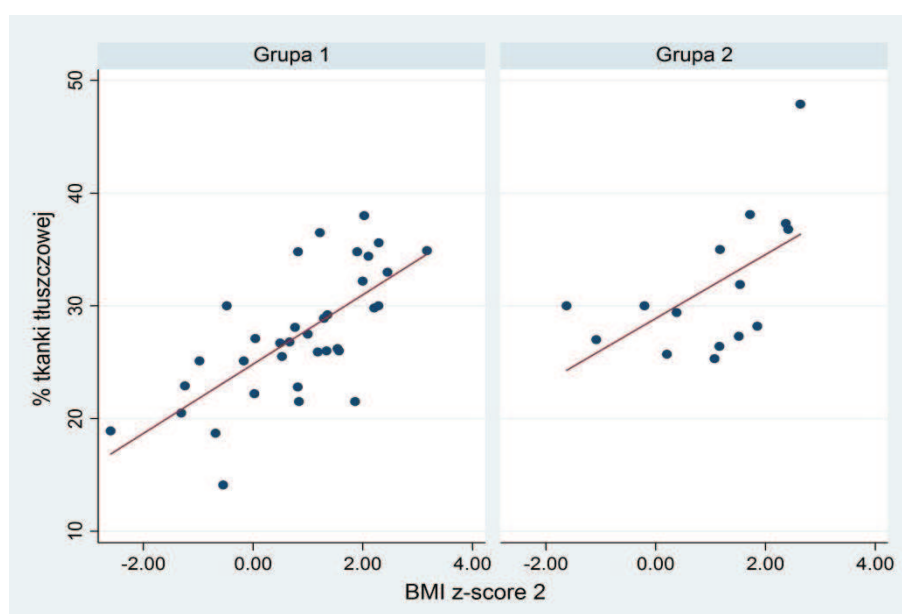
Stwierdzono następujące znamienne zależności jednoczynnikowe pomiędzy parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi w grupie 2: ujemną korelację pomiędzy indeksem Matsudy a BMI Z-score₂ oraz korelację dodatnią pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a WHR ($p=0,0001$), BMI Z-score₂ ($p=0,0140$) i wiekiem chorych ($p=0,0163$), a także dodatnią korelację pomiędzy BMI Z-score₂ a WHR ($p=0,0304$). Podobnie jak w grupie 1 nie wykazano zależności pomiędzy w/w parametrami a kariotypem (tabela 28, ryc. 14 i 15).

Tabela 28. Korelacje jednoczynnikowe wybranych parametrów metabolicznych i antropometrycznych w grupie 2

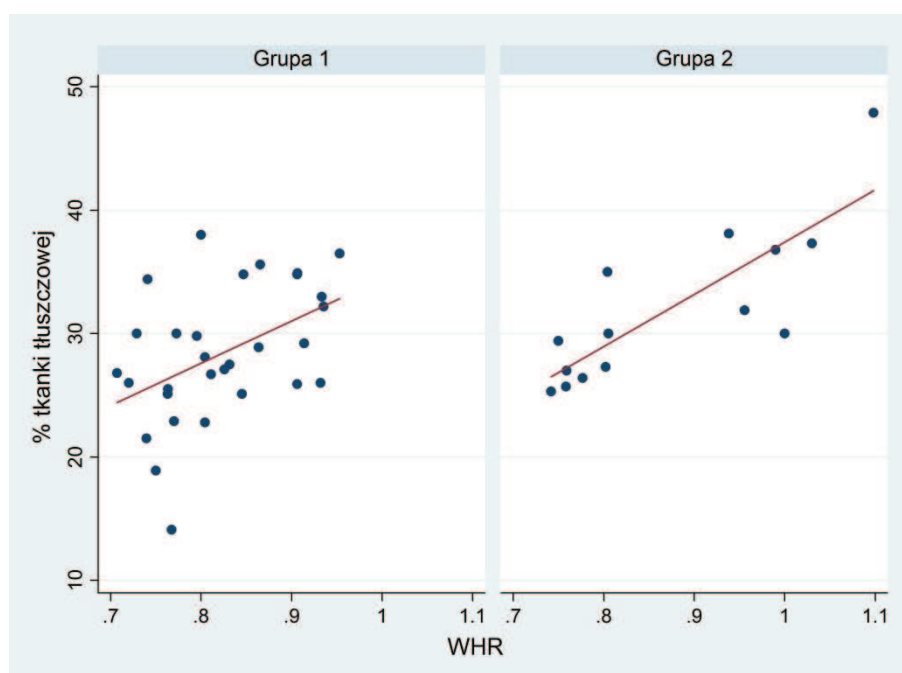
Współczynnik korelacji Spearmana (ρ), korelacje istotne statystycznie oznaczono *

Parametr	Indeks Matsudy	% tk tłuszczowej	BMI Z-score ₂	WHR	Wiek	Kariotyp
Indeks Matsudy	1,0000					
% tk tłuszczowej	-0,3187 (0,2668)	1,0000				
BMI Z-score ₂	-0,6714* (0,0061)	0,6184* (0,0140)	1,0000			
WHR	-0,5055 (0,0780)	0,8471* (0,0001)	0,5780* (0,0304)	1,0000		
Wiek	0,2107 (0,4510)	0,6077* (0,0163)	0,0529 (0,8456)	0,4901 (0,0752)	1,0000	
Kariotyp	0,0082 (0,9767)	-0,3529 (0,1970)	-0,2413 (0,3679)	-0,3678 (0,1957)	-0,5533* (0,0262)	1,0000

Ryc. 14 Zależność pomiędzy procentową tkanki tłuszczowej w organizmie a BMI Z-score w momencie ostatniej obserwacji (BMI Z-score₂).



Ryc. 15. Zależność pomiędzy procentową zawartością tkanki tłuszczowej a WHR.



Wpływ leczenia rGH na wybrane parametry echokardiograficzne.

Celem oceny wpływu terapii rGH na rozwój poszerzenia opuszki aorty i aorty wstępującej z badanej grupy wykluczono chore z wrodzonymi wadami serca predysponującymi do w/w patologii. Z grupy 1 wykluczono 3 chore z koarktacją aorty i jedną chorą z dwupłatkową zastawką aorty, a z grupy 2 wykluczono 1 chorą z dwupłatkową zastawką aorty. Spośród pozostałych pacjentek nie wszystkie chore zgłosiły się na badanie echokardiograficzne. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 24 i 15 pacjentek, odpowiednio w grupach 1 i 2.

Średni wymiar opuszki aorty w grupie 1 wyniósł 2,65 cm, a 2,75 cm w grupie 2, zaś średnica wymiar aorty wstępującej 2,28 cm w obu grupach. Wymiar opuszki aorty w odniesieniu do powierzchni ciała był równy średnio 1,71 i 1,76, odpowiednio w grupach 1 i 2. Średnica aorty wstępującej, po uwzględnieniu powierzchni ciała, tzw. wskaźnik wielkości aorty (aortic size index, ASI) wyniosła 1,48 i 1,57. Różnice w wartościach w/w parametrów aorty nie były istotne statystycznie. Ponowne włączenie do analizowanej grupy pacjentek z koarktacją aorty i dwupłatkową zastawką aorty nie wpłynęło istotnie na średnie wartości powyższych parametrów (tabela 29).

Tabela 29. Wymiary opuszki aorty i aorty wstępującej

Parametr	Grupa 1		Grupa 2		p
	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	
Opuszka aorty [cm]	2,65 (0,35)	2,75	2,56 (0,33)	2,67	0,467
Aorta wstępująca [cm]	2,28 (0,38)	2,35	2,28 (0,37)	2,4	0,975
Opuszka aorty/BSA [cm/m ²]	1,71 (0,27)	1,69	1,76 (0,28)	1,74	0,611
ASI [cm/m ²]	1,48 (0,25)	1,46	1,57 (0,23)	1,65	0,276
Parametry aorty po uwzględnieniu w analizie pacjentek z koarktacją aorty i/lub BAV					
Opuszka aorty [cm]	2,66 (0,36)	2,7	2,56 (0,39)	2,34	0,374
Aorta wstępująca [cm]	2,34 (0,44)	2,35	2,31 (0,46)	2,4	0,812
Opuszka aorty/BSA [cm/m ²]	1,72(0,26)	1,71	1,78 (0,29)	1,74	0,520
ASI [cm/m ²]	1,52 0,29)	1,48	1,61 (0,29)	1,65	0,347

W tabeli 30 wyszczególniono pacjentki spełniające kryteria poszerzenia aorty wg Matura, tj charakteryzujące się bezwzględnym wymiarem aorty wstępującej powyżej 3,4 cm i/lub wielkością ASI powyżej 2 cm. Wg rekomendacji Bondy, bazujących na kryteriach Matura, za graniczny uważa się wymiar aorty wstępującej $\geq 3,2$ cm. W grupie 1 była jedna pacjentka z średnicą aorty wstępującej równą 3,2 cm oraz jedna pacjentka z ASI zbliżonym do 2 cm/m².

W grupie 2 u żadnej z chorych nie stwierdzono poszerzenia aorty. Po uwzględnieniu w analizie pacjentek z wadami aorty predysponującymi do rozwoju poszerzenia aorty odsetek pacjentek spełniających kryteria poszerzenia aorty wstępującej w grupie 1 zwiększył się niemal dwukrotnie (14 vs 8,32%). W grupie 2 u 1 pacjentki (6,25%) rozpoznano poszerzenie aorty wstępującej.

Tabela 30. Odsetek pacjentek spełniających kryteria poszerzenia aorty wstępującej wg Matura.

	Grupa 1	Grupa 2
Liczba pacjentek z wymiarem aorty wstępującej $\geq 3,4$ cm ($\geq 3,2$ cm wg rekomendacji Bondy i wsp 2007) oraz ASI ≥ 2 cm/m ² , n (%)	0	0
Liczba pacjentek z wymiarem aorty wstępującej $\geq 3,4$ cm ($\geq 3,2$ cm wg rekomendacji Bondy i wsp 2007) n (%)	1 (4,16%)	0
Liczba pacjentek z ASI ≥ 2 cm/m ² ; n (%)	≈ 1 (4,16%)	0
Łącznie pacjentki z poszerzeniem aorty wstępującej	2/24 (8,32%)	0/15 (0%)
Odsetek pacjentek spełniających kryteria poszerzenia aorty po uwzględnieniu w analizie pacjentek z koarktacją aorty i/lub BAV		
Liczba pacjentek z wymiarem aorty wstępującej $\geq 3,4$ cm ($\geq 3,2$ cm wg rekomendacji Bondy i wsp 2007) oraz ASI ≥ 2 cm/m ² , n (%)	2 (7,1%)	1 (6,25%)
Liczba pacjentek z wymiarem aorty wstępującej $\geq 3,4$ cm ($\geq 3,2$ cm wg rekomendacji Bondy i wsp 2007) n (%)	1(3,6%)	0
Liczba pacjentek z ASI ≥ 2 cm/m ² ; n (%)	≈ 1 (3,6%)	0
Łącznie pacjentki z poszerzeniem aorty wstępującej	4/28 (14%)	1/16 (6,25%)

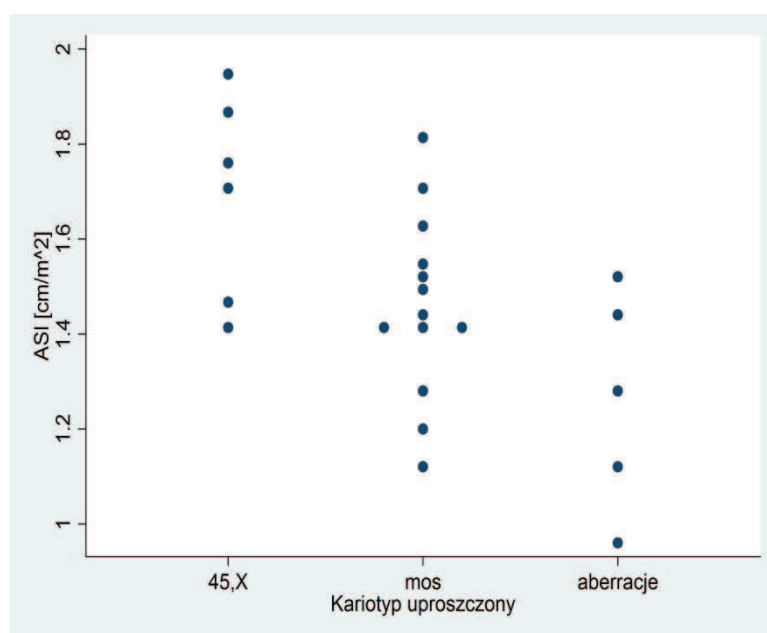
Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wymiarem opuszki aorty po odniesieniu do powierzchni ciała a wiekiem (wsp. korelacji 0,6172, $p=0,001$) oraz ujemną korelację pomiędzy ASI a stężeniem obestatyny (wsp. korelacji -0,617, $p=0,0015$), a także znamienne korelację pomiędzy ASI a wariantem

kariotypu leżącego u podłoża ZT ($p=0,0083$). W/w zależności przedstawiają ryciny 13 i 14. Pacjentki z kariotypem 45,X miały istotnie wyższy ASI niż pacjentki z kariotypem mozaikowym, zaś pacjentki z kariotypem mozaikowym miały wyższy ASI niż pacjentki z aberracjami strukturalnymi chromosomu X. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wymiarami aorty po uwzględnieniu powierzchni ciała a czasem leczenia rGH, procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie czy WHR (tabela 31).

Tabela 31. Korelacje jednoczynnikowe parametrów echokardiograficznych.

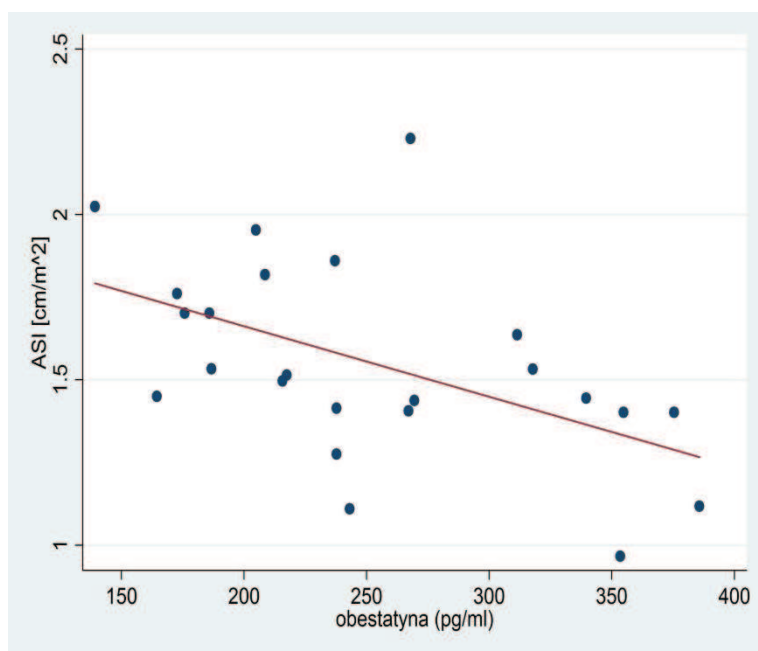
Parametr	wiek	Czas leczenia rGH	% tkanki tłuszczowej	WHR	obestatylna	kariotyp
Opuszka aorty/BSA	0,6172 (0,001)	-0,3653 (0,0725)	-0,0822 (0,6961)	-0,0667 (0,7682)	-0,2689 (0,2262)	-0,2249 (0,2797)
Współczynnik korelacji Spearmana (p)						
ASI	0,1500 (0,4462)	-0,1383 (0,4827)	-0,1770 (0,3771)	-0,1845 (0,3882)	-0,6117 (0,0015)	-0,4886 (0,0083)
Współczynnik korelacji Spearmana (p)						

Rycina 16. Zależność pomiędzy ASI a kariotypem.



$r=-0,4886$, $p=0,0083$

Rycina 17. Zależność pomiędzy ASI a stężeniem obestatyny.



$$r=-0,6117, p=0,0015$$

W tabeli 32 zamieszczono wybrane parametry charakteryzujące tryb życia pacjentek. Nie różniły się one statystycznie.

Tabela 32. Wybrane parametry powiązane z trybem życia badanych pacjentek.

Parametr	Grupa 1		Grupa 2		p
	Średnia (SD)	mediana	Średnia (SD)	mediana	
Łączna liczba godzin spędzanych przed komputerem i telewizorem/7 dni	19,58 (14,21)	17	16,38 (14,49)	11	0,715
Łączna liczba godzin wysiłku fizycznego/7 dni	8,27 (6,95)	6,0	7,58 (3,6)	7,0	0,899

V. DYSKUSJA

Współczesna terapia pacjentek z ZT jest leczeniem wielospecjalistycznym. W zależności od problemów zdrowotnych jednostkowej chorej biorą w nim udział endokrynolog, kardiolog, nefrolog, gastroenterolog, ginekolog, laryngolog, ortopeda, ortodonta oraz psycholog. Z punktu widzenia endokrynologii wieku rozwojowego najistotniejsze cele terapii to poprawa wzrastania oraz indukcja pokwitania u pacjentek nie dojrzewających spontanicznie. Próby leczenia promującego wzrost były podejmowane od lat 60-tych XX wieku, a od lat 90-tych pacjentki z ZT są leczone ludzkim rGH. Korzyści tego postępowania opisano w licznych pracach, jednak z uwagi na stale ewoluujący model leczenia potrzebna jest dalsza obserwacja celem oceny bilansu korzyści i ewentualnego ryzyka w/w terapii. Stosunkowo niewiele jest publikacji odnoszących się do odległych wyników leczenia rGH. W niniejszej pracy podjęto próbę oceny efektu terapii rGH u pacjentek z ZT po kilku latach od jej zakończenia, uwzględniając nie tylko uzyskaną poprawę wzrastania, ale również szerokie spektrum innych oddziaływań rGH.

Wyniki leczenia rGH- poprawa wzrastania w trakcie tej terapii.

W przebadanej grupie, na tle danych literaturowych, uzyskano satysfakcjonującą odpowiedź na leczenie rGH. Jako kryterium dobrej odpowiedzi przyjęto w niniejszej pracy przyrost hSDS w pierwszym roku leczenia nie mniejszy niż 0,5 lub 0,3 [54]. W obu grupach otrzymujących rGH, tj w grupie 1 i 3, średni przyrost hSDS w 1 roku leczenia był satysfakcjonujący i wyniósł odpowiednio 0,5 i 0,6. W obu grupach, w okresie pierwszego roku terapii, 50 % chorych poprawiło swoją pozycję wzrostową, co najmniej o 0,5 SD. Po rozważeniu łagodniejszego kryterium, tj zmiany hSDS w pierwszym roku leczenia o 0,3, odsetek pacjentek charakteryzujących się dobrą odpowiedzią na rGH zwiększył się odpowiednio do 60 % w grupie 1 i 79 % w grupie 3.

Innym kryterium dobrej odpowiedzi na rGH jest poprawa szybkości wzrastania (HV, *height velocity*) w pierwszym roku terapii. Za dobrą odpowiedź na leczenie rGH uważa się HV przekraczającą 1 SD w odniesieniu do norm dla chorych leczonych rGH [54]. Wartości referencyjne HV w pierwszym roku terapii rGH w różnych jednostkach chorobowych opracowane przez Bakker i wsp. [53] obejmują chorych rozpoczynających leczenie rGH w wieku od 2 do 14 lat. W pracy własnej, z uwagi na

wiek niektórych pacjentek w momencie włączenia leczenia w grupie 1, nie odniesiono się do tego kryterium u poszczególnych chorych. W grupie 1 znalazło się bowiem wiele pacjentek, które rozpoczęły leczenie w 1999 roku, kiedy to terapia rGH w ZT została objęta refundacją NFZ. Do leczenia rGH zakwalifikowano wówczas wszystkie chore z ZT, u których proces wzrastania nie był zakończony. Z tego powodu w grupie 1 było aż 6 pacjentek, które rozpoczęły leczenie rGH w wieku powyżej 14 lat. Z tego względu odstąpiono od określenia odsetka odpowiedzi na leczenie rGH w oparciu o kryterium poprawy HV w pierwszym roku leczenia rGH. Wyliczono natomiast średnie wartości HV w pierwszym roku terapii. Wyniosły one 7,42 w grupie 1 i 8,93 cm w grupie 3. W porównaniu do HV odnotowanej przez Ranke i wsp w pierwszym roku leczenia rGH u 2350 pacjentek z ZT, w pracy własnej uzyskano wyniki nieco lepsze. Było to zapewne spowodowane zastosowaniem wyższej dawki rGH w badaniu własnym w stosunku do Ranke (0,434 vs 0,3 mg/kg/tydzień). Podobnie, średnia zmiana hSDS w 1 roku leczenia w badaniu Ranke, w odniesieniu do wieku, była niższa niż w obserwacjach własnych. W innej pracy analizującej odsetek chorych dobrze odpowiadających na leczenie rGH [54] obserwowano 43 pacjentki z ZT, które rozpoczęły leczenie rGH w wieku 7,6 lat. Otrzymywały one rGH w średniej dawce 0,252 mg/kg/tydzień. Przyrost hSDS w pierwszym roku leczenia wyniósł średnio 0,49. Odsetek pacjentek nie spełniających kryteriów dobrej odpowiedzi na leczenie (przyrost hSDS <0,5 w pierwszym roku) w tej pracy przewyższał 50 %. Było to zapewne spowodowane niższą dawką rGH. Stosunkowo wysoki odsetek pacjentek słabo odpowiadających na leczenie rGH, w wynikach własnych i cytowanych autorów, potwierdza dotychczasowe obserwacje dotyczące częściowej oporności na rGH w grupie chorych z ZT.

Zaobserwowano, że liczba chorych odpowiadających dobrze na terapię rGH korelowała ujemnie z wiekiem, w którym pacjentki rozpoczęły leczenie. Zależność ta była silniej wyrażona w grupie 3. W grupie 1, wśród najstarszych pacjentek, które rozpoczęły leczenie w wieku powyżej 11,9 lat, zaobserwowano nieoczekiwanie więcej pacjentek dobrze odpowiadających na rGH. Być może wynika to z łącznego leczenia rGH i estrogenami w tej podgrupie chorych. U niektórych pacjentek z grupy 1 włączenie terapii rGH zbiegło się z początkiem samoistnego dojrzewania. Z drugiej strony u najstarszych pacjentek przyrost wysokości ciała skutkuje dużą zmianą hSDS. Zmierzony wzrost odnosi się bowiem do norm dla populacji ogólnej, w której

u zdrowych dziewcząt w okresie popokwitaniowym gwałtownie obniża się HV i obserwowane w czasie przyrosty wysokości ciała są niewielkie. W żadnej z grup, ani 1 ani 3, nie wykazano natomiast istotnego związku pomiędzy odpowiedzią na leczenie rGH w pierwszym roku terapii a $hSDS_0$, MPH, czy też różnicą pomiędzy MPH a wysokością ciała pacjentek. Podobną korelację zmiany hSDS w pierwszym roku leczenia z wiekiem pacjentek z ZT zaobserwowała Ross i wsp. W tej pracy również opisano podgrupę chorych późno rozpoczynających leczenie z nieoczekiwanie dobrą odpowiedzią na terapię rGH [48].

Niezwykle istotnym wyznacznikiem osiągniętej poprawy wzrastania jest uzyskanie tzw. niewyróżniającego wzrostu na tle populacji ogólnej. Jest to wysokość ciała odpowiadająca dwóm ujemnym odchyleniom dla wzrostu ($hSDS \geq -2$). W niniejszej pracy niewyróżniający wzrost osiągnęło niespełna 60 % pacjentek w grupie 1 i 67 % pacjentek w grupie 3, przy czym pacjentki w grupie 3 w chwili ostatniej obserwacji były leczone rGH przez 4,59 lat i nie zakończyły jeszcze wzrastania. Natomiast w grupie 2, porównawczej, w/w efekt osiągnęło tylko 25 % chorych. Pacjentki w grupie 1 osiągnęły wzrost prawidłowy średnio po czasie 4,08 lat, a w grupie 3 po 1,33 roku. Różnica wynikała z opóźnionego rozpoczęcia leczenia w grupie 1. Spowodowało to pogłębienie niedoboru wzrostu wraz z rosnącym wiekiem pacjentek, co jest nieodłącznie wpisane w obraz ZT. W efekcie wzrost pacjentek w grupie 1 przed rozpoczęciem leczenia rGH istotnie bardziej odbiegał od wzrostu prawidłowego niż w grupie 3 ($hSDS_0 = -3,32$ vs $-2,74$, $p=0,011$). Z drugiej strony przyrost hSDS na początku terapii rGH zmniejsza się wraz z wiekiem leczonych chorych, co dodatkowo wydłużyło czas niezbędny do osiągnięcia wzrostu mieszczącego się w zakresie normy w grupie 1. Obserwacje niniejszej pracy dotyczące czasu potrzebnego do osiągnięcia prawidłowego wzrostu po włączeniu leczenia rGH u pacjentek z ZT w zróżnicowanym wieku są zgodne z wynikami prezentowanymi w innej publikacji [48]. Potwierdzają one konieczność wczesnego kwalifikowania pacjentek z ZT do terapii rGH, najlepiej tuż po ujawnieniu się niedoboru wzrostu [3]. Drugim czynnikiem warunkującym osiągnięcie niewyróżniającego wzrostu jest czas leczenia rGH. W pracy autorów duńskich [63], w której pacjentki z ZT rozpoczęły leczenie w wieku średnio 6,6 lat i kontynuowały przez 8,6 lat, wzrost prawidłowy osiągnęło aż 83% pacjentek. Otrzymywały one jednak różne dawki rGH, co utrudnia porównanie uzyskanego wyniku. W innej

publikacji, w której zastosowano dawkę rGH 0,3 mg/kg/tydzień, średni wiek rozpoczęcia leczenia wyniósł 8,2 lat, a czas trwania terapii 7,2 lat, porównano uzyskane wyniki z nieleczonymi pacjentkami z ZT. W pracy tej 40% pacjentek w grupie leczonej rGH osiągnęło wzrost niewyróżniający na tle populacji, podczas gdy w grupie nieleczonej odsetek ten wyniósł zaledwie 4%.

W niektórych publikacjach pojawia się łagodniejsze kryterium satysfakcjonującego wyniku leczenia rGH. Wg różnych autorów jest to wysokość ciała równa 150 cm [40]. W pracy własnej wzrost większy lub równy 150 cm osiągnęło 78,4 % pacjentek w grupie 1 i 35,7 % w grupie 2.

Końcowy wynik leczenia rGH, osiągnięty wzrost ostateczny.

Najbardziej wiarygodną miarą skuteczności terapii rGH jest poprawa wzrostu ostatecznego w porównaniu do wzrostu pacjentek nieleczonych, obserwowanych do dorosłości. Z uwagi na ustalone wskazania do leczenia rGH w grupie chorych z ZT niewiele jest prac odnoszących się do skuteczności stosowanego leczenia w oparciu o w/w parametr. W pracy własnej średni wzrost ostateczny w grupie leczonej rGH wyniósł 154,4 cm, a w grupie nieleczonej 146,8 cm, co odpowiada średniemu odchyleniu standardowemu dla wzrostu w grupie leczonej rGH -1,83, a w grupie nieleczonej -3,07. Różnica pomiędzy wzrostem ostatecznym w grupie leczonej i nieleczonej wyniosła 7,6 cm, co odpowiada różnicy w hSDS równej 1,24. W nielicznych pracach z grupą kontrolną pacjentek nieleczonych rGH uzyskano zbliżone wyniki.

W randomizowanym badaniu autorów kanadyjskich [47] z udziałem 154 pacjentek z ZT w wieku 7-13 lat, podobnie jak w badaniu własnym, uwzględniono chore, w których kariotypie stwierdzono obecność materiału genetycznego chromosomu Y. W pracy tej zaszeregowano pacjentki do 2 grup: leczonej rGH w dawce 0,3 mg/kg /tydzień i nieleczonej. Średni wiek włączenia do badania wyniósł w grupie leczonej 10,3 lat, a w grupie nieleczonej 10,9 lat. W obu grupach u pacjentek, które nie dojrzewały samoistnie, rozpoczęto indukcję pokwitania w wieku 13 lat. Pacjentki w grupie leczonej rGH osiągnęły wzrost końcowy na poziomie 149 cm, a w grupie nieleczonej 142,2 cm. Różnica wzrostu pomiędzy grupami wyniosła 7,2 cm, podobnie jak w badaniu własnym. Autorzy nie podają informacji na temat średniego czasu leczenia rGH. W innym randomizowanym badaniu [65], którym objęto 149

pacjentek z ZT w wieku 5-12,5 lat, nie uwzględniającym chorych z obecnością materiału genetycznego chromosomu Y w kariotypie, odnotowano różnicę wzrostu ostatecznego pomiędzy grupami leczonymi rGH a grupą otrzymującą placebo na poziomie 5 cm. W tej pracy również zastosowano dawkę rGH 0,3 mg/kg/tydzień. Średni wiek rozpoczęcia leczenia wyniósł 8,2 lat, a czas trwania terapii 7,2 lat. W badaniu autorów włoskich przeprowadzonym bez randomizacji [103], w którym przebadano 26 pacjentek z ZT w wieku 17,5-25 lat, wyodrębniono grupę pacjentek leczonych rGH w dawce 0,33 mg/kg/tydzień przez 5,3 lat (n=14) i grupę nieleczonych rGH (n=12). Odnotowano wzrost ostateczny na poziomie odpowiednio 148,1 i 142 cm, a różnica w wysokości ciała pomiędzy grupami wyniosła 6,1 cm. Prospektywne badanie Rosenfelda [43] obejmowało 70 pacjentek z ZT, które rozpoczęły leczenie rGH w wieku 4,7-12,4 lat, średnio w wieku 9,3 lat. Pacjentki zaszerogowano do 4 grup, jedną z nich leczono wyłącznie rGH w dawce 0,375 mg/kg/tydzień, pozostałym podawano rGH oraz Oxandrolon. W badaniu tym jako grupę porównawczą dobrano retrospektywnie grupę kontrolną, o zbliżonym wieku i wzroście na początku obserwacji, o porównywalnej średniej wzrostu rodziców. Wzrost końcowy pacjentek leczonych wyłącznie rGH wyniósł średnio 150,4 cm, a pacjentek w retrospektywnej grupie kontrolnej 144,2 cm. Różnica wysokości ciała wyliczona w stosunku do grupy kontrolnej wyniosła 7,4 cm.

Z uwagi na wyższą dawkę rGH aplikowaną pacjentkom objętym badaniem własnym niż w wyżej cytowanych pracach (0,434 vs 0,3-0,375 mg/kg/tydzień) spodziewano się wyższej różnicy wzrostu pomiędzy grupą leczoną rGH i grupą kontrolną. Na osiągnięty efekt rzutuje z pewnością fakt, iż badanie własne miało charakter przekrojowy. Brak randomizacji w doborze do grupy pacjentek leczonych rGH bądź grupy kontrolnej spowodował, że uzyskane wyniki mogą być obarczone błędem. Ponadto zachodzi obawa, że również z innych względów zaobserwowany wynik nie odzwierciedla w sposób wiarygodny potencjalnej poprawy wzrostu ostatecznego pacjentek z ZT przy zastosowaniu wymienionej dawki rGH. Może to wynikać z charakterystyki przebadanych pacjentek. Po pierwsze chore w grupie 1 rozpoczęły leczenie średnio w wieku 11,73 lat, istotnie później niż w/w pracach. Po drugie w grupie 2 znalazły się chore o wzroście wyższym niż obserwowany przeciętnie w ZT, co u niektórych spośród nich było przyczyną opóźnionego

rozpoznania choroby. Oba te fakty skutkują zmniejszeniem różnicy w wysokości ciała pomiędzy grupami 1 i 2.

Zaobserwowany wzrost ostateczny korelował pozytywnie z $hSDS_0$, z przyrostem $hSDS$ w pierwszym roku leczenia, z potencjałem wzrostowym odziedziczonym po rodzicach (MPH) a także z różnicą pomiędzy MPH a $hSDS_0$. Podobne korelacje opisali inni autorzy [40, 49].

Inną metodą oceny efektu końcowego leczenia rGH jest zestawienie wzrostu ostatecznego z wzrostem prognozowanym na podstawie pozycji centylowej dla wzrostu przed leczeniem (PAH) wg metody zaproponowanej przez Lyona, tzw zysk wzrostowy. Metoda Lyona jest krytykowana przez niektórych autorów z uwagi na to, że zaniża prognozowany wzrost końcowy w przypadku młodszych pacjentek, a zawyża w przypadku starszych. Skutkuje to błędem w ocenie efektu leczenia rGH w zależności od wieku pacjentek rozpoczynających terapię [45]. Z uwagi na prostotę jest to jednak metoda stosowana przez licznych badaczy.

W pracy własnej osiągnięty zysk wzrostowy wyniósł 4,36 cm. Zysk wzrostowy opisywany przez innych autorów był bardzo różny. W pracy autorów szwajcarskich [37] i w pracy wielośrodkowej analizującej wyniki leczenia w kilku krajach europejskich [38] zysk wzrostowy był najmniejszy, wyniósł odpowiednio 0,6 i 2,9 cm, ale w obu tych grupach pacjentki stosunkowo późno rozpoczęły leczenie, tj w wieku 12,5 lat (zakres 11,7 - 14,6 lat).

Autorzy włoscy [39] przebadali 135 pacjentek z ZT leczonych rGH wg różnych schematów, średni wiek rozpoczęcia leczenia wyniósł 11,7 lat. Wyodrębnili grupy leczone początkowo niską dawką rGH (0,16 mg/kg/tydzień), a następnie dawką wyższą (0,33 mg/kg/tydzień) oraz grupy leczone od początku dawką 0,33 mg/kg/tydzień. Średni zysk wzrostowy w tej pracy wyniósł 4,6 cm, ale w grupie pacjentek leczonych wyłącznie wyższą dawką rGH przez okres 6 lat odnotowano zysk wzrostowy na poziomie 10 cm. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [40], którzy ocenili zysk wzrostowy u 58 pacjentek, które rozpoczęły leczenie średnio w wieku 9,1 lat, przy dawce rGH 0,315 mg/kg/tydzień. Pacjentki przydzielono losowo do 2 grup, w jednej leczenie rGH było poprzedzone podaniem estrogenów w niskich dawkach. Zysk wzrostowy ponad PAH wyniósł średnio 4,6 cm. Stwierdzono korelację pomiędzy wynikiem leczenia a wcześniejszym rozpoczęciem terapii rGH i dłuższym czasem jej

trwania a także większym niedoborem wzrostu w momencie startu terapii. Wcześniejsze zastosowanie estrogenów nie wpłynęło natomiast na zwiększenie wzrostu ostatecznego. Autorzy pracy wiążą umiarkowany zysk wzrostowy z wyższym wiekiem pacjentek w momencie rozpoczęcia terapii. Podobny zysk wzrostowy tj 4,9 cm, opisali Ranke i wsp, na podstawie wielośrodkowego badania Kabi International Growth Study [49]. W pracy oceniono wzrastanie 987 pacjentek z ZT, w tym również chorych z kariotypem mozaikowym z obecnością chromosomu Y, W w/w badaniu pacjentki rozpoczęły leczenie rGH w wieku 9,7 lat, zastosowano dawkę rGH 0,27 mg/kg/tydzień, a terapia trwała przez minimum 4 lata.

Nieco wyższy zysk wzrostowy: 5,7cm [41], 6,4 cm [42], 8,4 cm [43] opisano w pracach, w których zastosowano podobne dawki rGH, tj 0,33-0,375 mg/kg/tydzień. Przy czym w jednej z prac przebadano 29 pacjentek, uwzględniając również chore z kariotypem mozaikowym zawierającym materiał genetyczny chromosomu Y, a terapię rGH rozpoczęto w wieku 10,1 lat. Kontynuowano ją przez 6,2 lat, indukcję pokwitania rozpoczęto w wieku 12,7 lat. W pracy Plotnick [42] przeanalizowano dane 622 pacjentek, które w chwili startu terapii rGH miały 12,9 lat, leczenie prowadzono przez 3,7 lat. W badaniu Rosenfelda [43] wiek włączenia terapii wyniósł 9,3 lat, a pacjentki były leczone przez 7,6 lat. We wszystkich w/w publikacjach podkreślano związek pomiędzy osiągniętym wynikiem leczenia a czasem trwania terapii rGH.

Istotnie wyższy zysk wzrostowy uzyskano w pracach w których stosowano zróżnicowaną dawkę rGH. W pracy autorów francuskich [45] u 31 pacjentek, które rozpoczęły leczenie w wieku 10,2 lat, w grupie leczonej dawką 0,3 mg/kg/tydzień uzyskano zysk wzrostowy 5,2 cm. W grupie leczonej dawką 0,7 mg/kg/tydzień zysk wzrostowy wyniósł 10,6 cm. Najlepsze wyniki (12,5; 14,5 i 16 cm ponad PAH) uzyskano w pracy, w której zastosowano zróżnicowaną dawkę rGH (0,315 mg/kg/7 dni, 0,47 mg/kg/7 dni i 0,67 mg/kg/7 dni). Obserwacje te poczyniono na niezbyt licznej grupie chorych (wzrost ostateczny osiągnęły 32 osoby), które rozpoczęły leczenie w wieku 7,9; 8,6 i 8,1 lat. Wzrost wszystkich pacjentek w tym badaniu przekroczył PAH, a średni wzrost ostateczny we wszystkich grupach wyniósł około 160 cm, co odpowiada wzrostowi prawidłowemu wg norm dla populacji skandynawskiej [46]. Pacjentki leczone dawką zbliżoną do stosowanej w warunkach polskich rozpoczęły leczenie znacznie wcześniej, co wiąże się też z dłuższym czasem leczenia rGH przed rozpoczęciem estrogenizacji i lepszym ostatecznym

wynikiem terapii. Należy podkreślić, że prognozowanie wzrostu ostatecznego w oparciu o dostępne modele nie uwzględnia osobniczej zmienności wzrastania ani też trendu sekularnego. Stąd wynik uzyskany na małej grupie chorych może być obarczony błędem. Należy zwrócić uwagę, że pomimo różnych schematów leczenia rGH w badaniach analizujących efekt leczenia w grupach o dużej liczebności [42, 49, 61] zysk wzrostowy zawierał się w przedziale 4,9-8,4 cm.

W pracy własnej uzyskano umiarkowany zysk wzrostowy ponad PAH, pomimo zastosowania stosunkowo wysokiej dawki rGH w porównaniu z większością cytowanych prac. Wynika to zapewne z wyższego wieku pacjentek w chwili rozpoczęcia leczenia oraz krótkiego czasu trwania terapii rGH. Tym bardziej, że prognozowanie wzrostu ostatecznego w oparciu o metodę Lyona dla pacjentek starszych skutkuje zawyżeniem prognozowanego wzrostu, co powoduje zaniżenie osiągniętego zysku wzrostowego [45]. Nie bez znaczenia jest również niewielka liczebność grupy w pracy własnej. Z tego względu prognozowanie wzrostu ostatecznego i ocena wyniku leczenia na tej podstawie mogła być obciążona błędem. Na uzyskany wynik mógł wpłynąć również stosunkowo niewielki niedobór wzrostu stwierdzony u badanych chorych – w porównaniu do opisywanych w literaturze pacjentek z ZT. W grupie leczonej rGH średni wzrost przed leczeniem wyniósł 0,65 SD w odniesieniu do norm dla pacjentek z ZT. Tym bardziej, że wykazano ujemną korelację pomiędzy zyskiem wzrostowym a wyjściowym hSDS i zyskiem wzrostowym a wiekiem rozpoczęcia leczenia rGH oraz dodatnią pomiędzy zyskiem wzrostowym a czasem leczenia rGH. Obserwacje te są zgodne z poczynionymi przez innych badaczy [38, 40].

Wg niektórych autorów, z uwagi na aspekt psychologiczny, bardziej istotne jest odniesienie osiągniętego wzrostu do wzrostu docelowego (TH), oczekiwanego na podstawie potencjału odziedziczonego po rodzicach. Pozostający deficyt wzrostu, będący różnicą pomiędzy wzrostem ostatecznym a TH został oceniony w niewielu dostępnych publikacjach. W pracy autorów belgijskich [64] przeanalizowano wzrastanie 186 pacjentek z ZT, które były leczone od 3,2-19,1 lat, otrzymywały rGH w dawce 0,33 mg/kg/tydzień przez średnio 5,2 lat. Pacjentki osiągnęły wzrost ostateczny na poziomie 151,7 cm. Pozostający deficyt wzrostu wyniósł w tej grupie 9,8 cm, o 6,5 cm mniej niż wyniósłby dla pacjentek z ZT nie leczonych rGH. W innej cytowanej powyżej pracy, w której zastosowano rGH w zróżnicowanej dawce,

pozostający deficyt wzrostu wyniósł odpowiednio 10,9; 9,5 i 6,7 cm w grupach leczonych niską, średnią i wysoką dawką rGH [46]. W pracy własnej pozostający deficyt wzrostu był równy - 8,1 i -14,78 cm, odpowiednio w grupach 1 i 2. Biorąc pod uwagę zakres docelowy, tj 8 cm powyżej lub poniżej TH, można założyć, że dzięki leczeniu rGH pacjentki osiągnęły wzrost zbliżony do potencjału odziedziczonego po rodzicach.

Wyniki leczenia rGH- wpływ na pozostałe parametry antropometryczne:

Wpływ leczenia rGH na BMI

Prześledzono zmianę BMI Z-score w trakcie terapii rGH. Stwierdzono, że w obu grupach leczonych rGH BMI –Z score nie zmienił się istotnie w ciągu pierwszego roku tej terapii. Różnica w BMI Z-score w trakcie całego okresu leczenia wyniosła 0,24 i 0,04 odpowiednio w grupach 1 i 3, ale nie była ona znamienna statystycznie. Jest to wynik zbieżny z obserwacjami poczynionymi przez innych badaczy. Blackett i wsp. [104] przeanalizowali dane 2468 pacjentek z ZT, obserwując postępujący wraz z wiekiem wzrost BMI, podobnie jak u zdrowych dziewczynek. BMI SDS do 9-10 roku życia nie przekraczało 2 odchyłeń standardowych w odniesieniu do norm dla populacji ogólnej, natomiast po 10 roku życia systematycznie zwiększało się. Włączenie leczenia rGH nie miało wpływu na zaobserwowany trend BMI SDS. Autorzy pracy sugerują, że ma on związek z naturalnym przebiegiem ZT. U chorych z ZT w drugiej dekadzie życia obserwowany jest nieproporcjonalny przyrost masy ciała w stosunku do zwiększającej się wysokości ciała [105]. Trend ten może być powiązany ze specyficznym zaburzeniem proporcji ciała, skróceniem kończyn dolnych, a także z wzrostem androgenów w przebiegu *adrenarche*, któremu nie towarzyszy wzrost wydzielania estrogenów, z uwagi na brak *gonadarche*. Obserwowane wyższe BMI u pacjentek z ZT w stosunku do norm dla populacji ogólnej, które zwiększa się wraz z wiekiem chorych, opisują również inni autorzy [105, 106]. Z tego względu wiarygodność BMI czy innych parametrów antropometrycznych do oceny stopnia nadwagi została podważona przez niektórych badaczy [106, 107].

Niewątpliwie bardziej miarodajne jest odniesienie BMI do siatek centylowych dla ZT. Znalaziono tylko jedną pracę w dostępnym piśmiennictwie, w której odniesiono zmianę masy ciała pacjentek z ZT w trakcie leczenia rGH do norm dla chorych z ZT [108]. Cytowane wartości referencyjne dla pacjentek z ZT opracowano

dla krajów Europy północnej. We wspomnianej pracy prześledzono zmianę masy ciała oraz zmianę BMI SDS w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia rGH. Stwierdzono, że u pacjentek z ZT, które na początku terapii rGH miały nadwagę kontynuacja leczenia powoduje dalszy wzrost BMI SDS. U chorych z ZT z prawidłową masą ciała BMI SDS nie zmieniało się pod wpływem leczenia.

Ze względu na brak siatek centylowych dla chorych z ZT opracowanych dla populacji środkowo - europejskiej w pracy własnej posłużono się normami dla populacji ogólnej. Ponieważ najstarsze pacjentki w obserwacjach własnych miały powyżej 30 lat, BMI odniesiono do norm opracowanych przez Rolland-Cachera dla osób w wieku od 0 do 87 lat. Zaobserwowano podobny trend jak w pracy Blacket [104] - wzrost BMI Z-score w momencie ostatniej obserwacji w porównaniu do wartości sprzed leczenia rGH, przy czym zmiana ta nie była istotna statystycznie. Jak już wspomniano, wzrost BMI Z-score na tle norm dla populacji ogólnej u chorych powyżej 10 roku życia odzwierciedla tendencję wynikającą z naturalnego przebiegu ZT. Podobną zmianę BMI Z-score pomiędzy początkiem a końcem leczenia zaobserwował Mazzanti (wyjściowo BMI Z-score 0,45, na zakończenie leczenia rGH 0,62) [76]. Bazował on na tych samych wartościach referencyjnych, które wykorzystano w niniejszej pracy.

Analizując odległy efekt leczenia rGH porównano BMI pomiędzy grupami 1 i 2. Nie stwierdzono istotnej różnicy ani w wartości BMI, ani też w BMI Z-score. Brak różnicy pomiędzy wartością BMI po zakończeniu leczenia w grupach 1 i 2 w pracy własnej jest potwierdzeniem obserwacji Baldin i wsp, którzy także nie stwierdzili różnic w BMI pomiędzy grupą pacjentek z ZT po zakończeniu terapii rGH, a grupą nieleczoną. Podobne wnioski wyciągnął Bannink i wsp [82]. Stwierdził on wprowadzić systematyczny wzrost BMI wraz z wiekiem u pacjentek z ZT leczonych rGH, zarówno w trakcie jak i po zakończeniu terapii, ale nie analizował BMI po standaryzacji do wieku. Po odniesieniu do wartości referencyjnych BMI dla pacjentek z ZT z Europy Północnej stwierdził jednak, że średnie wartości BMI po leczeniu rGH są zbliżone do obserwowanych u pacjentek nieleczonych. Wg autorów przemawia to za brakiem zależności pomiędzy zmianą BMI a leczeniem rGH. Przy czym w pracy Bannink pacjentki spełniające kryteria nadwagi i otyłości wg WHO, odpowiednio BMI > 25 kg/m² i >30 kg/m², stanowiły ponad 60%, a w pracy własnej poniżej 40 % w grupie po leczeniu rGH i poniżej 50% w grupie nieleczonej. Jeszcze niższą proporcję chorych z

ZT z nadmierną masą ciała odnotował Baldin i wsp. [109]. Stwierdził on nadwagę lub otyłość u 33,3 % chorych leczonych w przeszłości rGH i u 25 % chorych w grupie kontrolnej nieleczonych pacjentek z ZT [109]. Pacjentki w tych badaniach nie różniły się wiekiem, stąd wniosek że zaobserwowana rozbieżność wynika z małej liczebności grup. W nowszych publikacjach: Wooten [67] i Gutin [110] stwierdzono istotnie niższe wartości BMI po leczeniu rGH, w porównaniu do grup kontrolnych nieleczonych pacjentek z ZT. W obu badaniach oceniono odległy efekt leczenia rGH. W badaniu Wooten czas od zakończenia terapii do badań wyniósł 2,2 lat, natomiast w badaniu Gutin ponad 10 lat. W pracy Wooten badaniami objęto pacjentki młodsze niż w pracy własnej. W grupie leczonej rGH (n=27) wiek wyniósł 17,4 lat a w nieleczonej (n=8) 16,9 lat. BMI wynosiło odpowiednio 24,4 i 30,7 kg/m². W badaniu Gutin analizowano parametry powiązane z otyłością w większej grupie dorosłych pacjentek z ZT. Średni wiek w grupie, która zakończyła leczenie rGH (n=85) i w grupie nieleczonej (n=51) wyniósł odpowiednio 26,2 i 29,5 roku, zaś średnie BMI odpowiednio 27,3 i 30,6. Chore zrekrutowane do grupy kontrolnej w tym badaniu nie zostały objęte terapią rGH z powodu opóźnionego rozpoznania ZT, u 50 % z nich rozpoznanie ustalono w 16 roku życia lub później. Można więc przypuszczać, że cechy fenotypowe ZT były u nich słabiej wyrażone. Stąd różnica stwierdzona w parametrach powiązanych z otyłością pomiędzy grupami leczoną i nieleczoną rGH była zapewne mniejsza niż można by się spodziewać, gdyby w grupie porównawczej przeważały pacjentki o klasycznym fenotypie ZT. Podobnie w pracy własnej, pacjentki w grupie 2 miały późno ustalone rozpoznania ZT, również z uwagi na słabiej wyrażone cechy ZT. Można więc domniemywać, że wpłynęło to na zniwelowanie różnicy w parametrach powiązanych z otyłością, której spodziewano się pomiędzy grupami 1 i 2. Wyniki powyżej cytowanych badań przemawiają za ochronnym wpływem rGH na rozwój otyłości. Wadą obu tych badań jest brak randomizacji.

Wpływ leczenia rGH na WHR

W pracy własnej WHR w grupie 1 wyniósł średnio 0,82, a w grupie 2: 0,87. Zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie. Wartości te są zbliżone do stwierdzonych przez Gravholt i wsp. u 79 pacjentek z ZT nieleczonych rGH, co również przemawia za brakiem związku pomiędzy leczeniem rGH a WHR [111]. W pracy Gravholt średni WHR był równy 0,85 ±0,08, przy czym pacjentki były starsze

niż w pracy własnej ($35,7 \pm 9,3$ lat vs $20,87 \pm 3,69$ w grupie 1 i $23,16 \pm 5,8$ w grupie 2). Również w pracy Baldin, w której analizowano wpływ leczenia rGH na parametry antropometryczne i skład ciała chorych z ZT, nie stwierdzono różnic w WHR pomiędzy grupą leczonych pacjentek z ZT a grupą kontrolną [109]. Wysokie wartości WHR w porównaniu z populacją ogólną u chorych z ZT wynikają nie tylko z nadmiernej masy ciała i centralnego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, ale również z zaburzonej proporcji ciała. Chore te mają bowiem stosunkowo szeroki wymiar dwubarkowy, a wąski dwukolcowy [112]. Pacjentki z ZT mają wyższy WHR w porównaniu ze zdrowymi kobietami o identycznym BMI [17, 111]. Parametr ten wydaje się więc nie najlepszą miarą otyłości w tej grupie chorych.

Wyniki leczenia rGH- wpływ na skład ciała

W pracy własnej mediana procentowej zawartości tkanki tłuszczowej wyniosła średnio 27,46% u pacjentek w grupie 1 i 31,75% w grupie 2, przy czym różnica ta była istotna statystycznie. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi przez innych badaczy. Gravholt i wsp. odnotowali istotny spadek zawartości tkanki tłuszczowej oraz wzrost beztłuszczowej masy ciała u pacjentek z ZT po 60 dniach od włączenia terapii rGH [66]. Było to badanie randomizowane (rGH vs placebo). W kolejnym randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez tego samego autora analizowano skład masy ciała w trakcie leczenia rGH, z uwzględnieniem zawartości tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała w poszczególnych częściach ciała [113]. Stwierdzono zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej w obrębie ramion, nóg i tułowia, przy czym tylko różnica w obrębie tułowia była istotna statystycznie. Wadą obu prac jest mała liczebność badanych grup (odpowiednio 12 i 8 osób). W pracy Ari i wsp. [114], z grupą kontrolną pacjentek z ZT nieleczonych rGH, oceniono zarówno skład ciała w trakcie leczenia rGH jak i po zakończeniu terapii. Potwierdzono istotnie niższą zawartość tkanki tłuszczowej w grupie leczonej rGH (średnio 26,6% vs 32,5%), efekt ten utrzymywał się po zakończeniu leczenia. Po ponad 12 miesiącach od zaprzestania terapii rGH zawartość tkanki tłuszczowej wyniosła odpowiednio 29,8 i 34,3%. Ograniczeniem tej pracy jest brak randomizacji przy wyborze leczenia. Średni wiek badanych pacjentek, które zakończyły leczenie rGH to 15,2, a pacjentek nieleczonych rGH 14,1 roku, co utrudnia porównanie uzyskanych wyników z wynikami pracy własnej. W innym przekrojowym badaniu autorów amerykańskich, również przeprowadzonym bez randomizacji [67], opisano dobroczynny wpływ rGH

na skład ciała, utrzymujący się po zakończeniu leczenia. W pracy tej analizowano zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej w grupie pacjentek z ZT w 2,2 lata po leczeniu rGH, w porównaniu z grupą pacjentek nie otrzymujących rGH. Autorzy w/w publikacji sformułowali interesujące wnioski dotyczące fenotypu metabolicznego pacjentek z ZT, u których stwierdza się wysoką zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej oraz insulinooporność, podobnie jak u pacjentów z niedoborem GH. Fenotyp ZT, w który wpisany jest zmieniony skład ciała, niski zawartość beztłuszczowej masy ciała oraz zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej został opisany uprzednio przez Gravholt i wsp [19]. Terapia rGH aplikowana w ZT w dzieciństwie powoduje redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej, co zapobiega ujawnieniu się cech metabolicznych typowych dla ZT. Wiadomo, że wpływ leczenia rGH na skład ciała u dorosłych z somatotropinową niedoczynnością przysadki zanika po kilku miesiącach, natomiast w przypadku leczenia ZT w dzieciństwie, efekt utrzymuje się dłużej. Potwierdzili to również Gutin i wsp [110], obserwując różnice w składzie ciała pacjentek z ZT utrzymujące się nawet 10 lat po zakończeniu leczenia. W pracy tej zawartość tkanki tłuszczowej wyniosła 36,8 i 38,9%, odpowiednio, w grupie po leczeniu i nieleczonej rGH. Różnica ta wynikała głównie ze zwiększonej zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej w grupie pacjentek nieleczonych rGH.

W oparciu o dostępne publikacje [67, 110, 114] oraz wyniki pracy własnej można sformułować wniosek, iż korzystny wpływ rGH na zawartość tkanki tłuszczowej oraz zwiększenie beztłuszczowej masy ciała u pacjentek z ZT leczonych rGH utrzymuje się co najmniej kilka lat po zaprzestaniu terapii. Jedyną pracą, która nie potwierdza powyższych obserwacji, jest doniesienie autorów brazylijskich [109]. Przebadali oni 30 pacjentek, które były leczone od 10 roku życia przez okres 3,7 roku, dawką zbliżoną do stosowanej w warunkach polskich tj 0,42 mg/kg/tydzień. Uzyskane wyniki odnieśli do 52 pacjentek z ZT nieleczonych rGH. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic w składzie ciała w kontekście stosowanej terapii rGH.

Wpływ leczenia rGH na metabolizm węglowodanów

Ocena wpływu stosowanego leczenia rGH na metabolizm węglowodanów jest utrudniona z uwagi na zaburzenia metaboliczne wpisane w naturalny przebieg ZT. Porównanie zmian w insulinowrażliwości i insulinosekrecji pod wpływem leczenia rGH z osobami zdrowymi nie jest wiarygodne. W ZT trzeba bowiem uwzględnić pierwotny defekt funkcji komórek β wysp trzustki, predysponujący do wystąpienia

zaburzeń tolerancji glukozy i rozwoju cukrzycy[18], a także postulowaną przez niektórych autorów obniżoną insulinowrażliwość [21, 22].

W pracy własnej, przed rozpoczęciem terapii rGH stwierdzono IGT u 2,7% pacjentek w grupie 1 i u 15,38 % pacjentek w grupie 3. W badaniach kontrolnych, wykonanych w trakcie leczenia rGH, częstość IGT zwiększyła się w obu grupach nieznamiennie i wyniosła 11,43% w grupie 1, a 20,83% w grupie 3. Po zakończeniu terapii rGH IGT rozpoznano u 5,6% pacjentek w grupie 1. W grupie 2, kontrolnej, nie stwierdzono IGT, natomiast u jednej pacjentki (6,2%) rozpoznano IFG, a u innej pacjentki (6,2 %) stwierdzono cukrzycę. Na wystąpienie i utrzymywanie się w czasie zaburzeń metabolizmu glukozy niewątpliwym wpływ miała modyfikacja stylu życia zalecana rutynowo pacjentkom z ZT, które rozpoczynają leczenie rGH. Pacjentkom z rozpoznaniem zaburzeń metabolicznych odpowiadających definicji stanu przedcukrzycowego nakazuje się intensyfikację leczenia dietetycznego. Mogło to przyczynić się do normalizacji gospodarki węglowodanowej u niektórych z nich. Wg niektórych autorów wpływ leczenia rGH na metabolizm węglowodanów jest przemijający. Zaobserwowana częstość IGT w pracy własnej jest niższa niż podawana w dostępnym piśmiennictwie o ZT, niezależnie od aplikowanego leczenia. Wg różnych autorów częstość IGT rozpoznawanej na podstawie OGTT u dorosłych pacjentek z ZT wahała się od 36 do 42% [17, 18]. W badaniu własnym pacjentki były średnio o ponad 10 lat młodsze w stosunku do badanych przez wyżej wymienionych autorów ($20,87 \pm 3,69$ w grupie 1 i $23,16 \pm 5,8$ w grupie 2 vs 30 ± 9 i $33,1 \pm 7,9$ roku). Może to tłumaczyć różnicę w uzyskanych wynikach. Poza tym u chorych w pracy własnej stwierdzono niższe BMI i niższą zawartość tkanki tłuszczowej niż w tamtych publikacjach. W badaniu obejmującym dzieci i dorastające pacjentki z rozpoznaniem ZT nieleczone rGH stwierdzono częstość IGT na poziomie 15-34% [115]. W nowszym badaniu Wooten i wsp., w którym średni wiek pacjentek z ZT wynosił 13,9 i 13,6 lat, odpowiednio w grupach leczonych i nieleczonych rGH, stwierdzono IGT u 7 i 28 %. Po wyodrębnieniu podgrupy, która zakończyła leczenie rGH (średni wiek 17,4 lat) i porównaniu z dobraną wiekowo grupą nieleczoną (średni wiek 16,9 lat), odsetek pacjentek z IGT wyniósł 11 i 27%. W innej pracy, u 17 pacjentek w średnim wieku 13,7 lat, IGT stwierdzono u 29% chorych [116]. W pracy własnej odnotowano istotnie niższy odsetek zaburzeń metabolizmu węglowodanów w grupie nieleczonych rGH, co

może wynikać z słabiej wyrażonego fenotypu ZT. Można domniemywać, że również fenotyp metaboliczny ZT w tej grupie był słabiej wyrażony.

Wiadomo, że GH obniża obwodowe zużycie glukozy i upośledza zależne od insuliny zahamowanie glukoneogenezy w wątrobie. Tym samym leczenie rGH przyczynia się do obniżenia insulinooporności zarówno tkanek obwodowych jak i wątroby [117, 118].

W pracy własnej nie było możliwe prześledzenie zmian insulinooporności w trakcie leczenia rGH z uwagi na zmianę metody oznaczania stężenia insuliny w surowicy na przestrzeni ostatnich lat. Uniemożliwiło to porównanie wyników badań wykonanych przed wdrożeniem leczenia i w okresie późniejszym. Ograniczono się jedynie do porównania insulinooporności pomiędzy grupą pacjentek, które zakończyły leczenie rGH, a grupą nieleczoną rGH, nie wyłączając chorych ze zdefiniowanymi powyżej zaburzeniami metabolizmu węglowodanów. Wyliczono wskaźniki insulinooporności i insulinooporności na podstawie wartości glikemii i insulinemii na czczo. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy wskaźnikiem QUICKI oraz wskaźnikiem HOMA IR pomiędzy grupami. Wyliczono również indeks Matsudy bazujący na średnich wartościach glikemii i insulinemii w teście doustnego obciążenia glukozą, będący miarą insulinooporności całego organizmu. Mediana tego wskaźnika w grupach 1 i 2 wyniosła 7,85 i 5,71, odpowiednio, ale różnica ta nie istotna statystycznie. Po uwzględnieniu definicji insulinooporności opartej na indeksie Matsudy, gdzie wartością wyznaczającą insulinooporność jest indeks Matsudy poniżej 7,3 [119], odnotowano więcej pacjentek z wartością indeksu Matsudy poniżej w/w punktu odcięcia w grupie 2 w porównaniu do grupy 1 (56,25 vs 37,84%). Zaznaczona tendencja nie miała jednak cech znamienności statystycznej. Indeks Matsudy w porównaniu z wskaźnikami HOMA-IR i QUICKI charakteryzuje się najwyższą czułością w określaniu insulinooporności, zarówno wśród osób z prawidłową jak i nieprawidłową tolerancją glukozy [119]. Mogłoby to tłumaczyć rozbieżność w uzyskanych wynikach - brak różnic pomiędzy grupami w wartościach wskaźników HOMA-IR i QUICKI oraz wyraźną tendencję do zwiększenia odsetka pacjentek insulinoopornych, zidentyfikowanych w oparciu o definicję insulinooporności bazującą na indeksie Matsudy w grupie 2. Ponadto wskaźniki HOMA-IR i QUICKI nie odnoszą się do odpowiedzi w zakresie wydzielania insuliny w okresie poresorpcyjnym. Zaobserwowana w niniejszej pracy subtelna różnica w

insulinooporności pomiędzy grupami 1 i 2, stwierdzona w oparciu o najczulszy wskaźnik jakim jest indeks Matsudy, może być zinterpretowana dwojako. Może odzwierciedlać zanikający stopniowo dobroczynny efekt leczenia rGH lub też przeciwnie, może świadczyć o lepszej kondycji metabolicznej pacjentek, które były w przeszłości leczone rGH. W tym drugim przypadku, w grupie 2, wraz z wiekiem pacjentek insulinooporność będzie się pogarszać, co wynika z naturalnego przebiegu ZT. Zaś w grupie 1, z uwagi na utrzymujący się dobroczynny efekt leczenia rGH, trend ten będzie mniej wyraźny. Biorąc pod uwagę korzystniejszy skład ciała u pacjentek w grupie 1 wydaje się że ta druga interpretacja jest uzasadniona.

Analiza wzajemnych zależności wybranych parametrów metabolicznych i antropometrycznych wykazała ujemną korelację pomiędzy indeksem Matsudy a współczynnikiem WHR oraz dodatnią korelację pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a WHR, BMI Z-score i wiekiem badanych pacjentek w grupach 1 i 2. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy zmiennymi metabolicznymi a kariotypem. Nie udało się też stwierdzić zależności pomiędzy w/w parametrami a czasem leczenia rGH w grupie 1. Być może wynika to z charakterystyki tej grupy, gdyż wiele pacjentek w grupie 1 późno rozpoczęło terapię rGH i było leczonych przez stosunkowo krótki okres czasu. Jednocześnie w grupie najstarszych pacjentek był wysoki odsetek chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie rGH. Można przypuszczać, że uzyskana poprawa wzrastania wiązała się również z korzystnym efektem metabolicznym, mimo że nie wykazano korelacji z czasem leczenia rGH. Tym bardziej, że uzyskane wyniki w zakresie obniżenia zawartości tkanki tłuszczowej i poprawy insulinooporności są zbieżne z dostępnymi w piśmiennictwie.

W opublikowanych pracach nie ma jednak zgodności pomiędzy autorami odnośnie odległego wpływu leczenia rGH na insulinooporność.

W pracach analizujących krótkotrwale oddziaływanie wdrożonego leczenia na metabolizm węglowodanów u pacjentek z ZT podkreśla się, że w początkowym okresie rośnie insulinooporność. Monti w swojej pracy opisał upośledzenie insulinooporności wątrobowej u pacjentek z ZT leczonych rGH przez 12 miesięcy. Natomiast obwodowa wrażliwość na insulinę była obniżona w znacznie mniejszym stopniu, prawdopodobnie dzięki przeciwstawnemu działaniu GH i IGF-I, który z kolei zwiększa podstawowe zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych [120]. Wg Caprio w trakcie terapii rGH u pacjentek z ZT upośledzeniu ulegała zarówno insulinooporność wątrobowa jak i tkankowa [121]. W licznych badaniach

potwierdzono wzrost insulinooporności w trakcie leczenia rGH u pacjentek z ZT [68, 70, 72, 74, 75, 76, 122]. Obserwacje te różnią się od poczynionych przez Wilsona, który odnotował wzrost insulinooporności po 12 miesiącach leczenia w grupie pacjentek z ZT otrzymujących rGH łącznie z Oxandrolonem, zaś rGH stosowany w monoterapii nie powodował istotnych zmian w stężeniu glukozy i insuliny [73]. Podobnie w pracy polskiego autora, w ciągu 6 miesięcy leczenia rGH nie zaobserwowano obniżenia insulinooporności, co więcej odsetek pacjentek insulinoopornych obniżył się [123].

W kilku publikacjach oceniających długotrwały wpływ rGH na insulinooporność, w tym również po zakończeniu leczenia rGH, opisano jej obniżenie. Radetti i wsp. u 47 pacjentek leczonych rGH w dawce 0,35 mg/kg/tydzień przez okres 6 lat zaobserwowali obniżenie insulinooporności, które wystąpiło w pierwszym roku leczenia i utrzymywało się przez cały okres badania [75]. Nie odnotowali zwiększenia częstości IGT. W serii prac autorów holenderskich przeanalizowano wpływ leczenia rGH w różnych dawkach (0,315 mg/kg/7 dni, 0,47 mg/kg/7 dni, 0,63 mg/kg/7 dni) na metabolizm węglowodanów. Nie stwierdzono wzrostu częstości IGT ani cukrzycy, ale po 4 latach leczenia rGH zaobserwowano wyższą glikemię i insulinemię na czczo oraz wyższą insulinemię w teście OGTT a także wyższy indeks insulinooporności [68]. W grupie pacjentek leczonych najwyższą dawką spośród wyżej wymienionych przeprowadzono obserwację po 7 latach leczenia, stwierdzono dalszy wzrost stężeń insuliny na czczo, natomiast insulinemia w teście OGTT nie różniła się istotnie od odnotowanej po 4 latach [74]. Po 6 miesiącach od zakończenia leczenia rGH stężenia glukozy na czczo powróciły do wartości obserwowanych przed leczeniem, a insuliny na czczo i po obciążeniu doustną glukozą obniżyły się, ale nie osiągnęły wartości wyjściowych [70]. Kolejne badanie w/w autorów przeprowadzono w grupie 39 pacjentek, po 4,9 latach od zakończenia leczenia. Insulinemia na czczo utrzymywała się wówczas na podobnym poziomie do obserwowanej po 6 miesiącach od zaprzestania terapii rGH. Na podstawie HOMA-S oceniono, że obniżona insulinooporność w w/w grupie pacjentek z ZT utrzymywała się po latach od zakończenia terapii rGH [71]. W w/w pracach brakuje grupy kontrolnej nieleczonych pacjentek z ZT. Zmiany parametrów gospodarki węglowodanowej analizowane były w stosunku do wartości wyjściowych, sprzed leczenia rGH. Nie można więc wykluczyć, że zaobserwowany przez autorów

spadek insulinowrażliwości był konsekwencją wzrastającego wieku pacjentek, systematycznie zwiększającego się BMI oraz wdrożonego leczenia estrogenami. Podobnie Saenger i wsp. stwierdził zwiększone wydzielanie insuliny zarówno w pierwszej, jak i w drugiej fazie po obciążeniu glukozą. Stopniowe narastanie insulinooporności obserwowano w tym badaniu od 6 miesiąca leczenia do końca 3 roku terapii rGH a w kolejnych latach nie odnotowano dalszego wzrostu insulinemii. Uznano, że leczenie rGH prowadzi do wydłużenia stanu insulinooporności obserwowanego podczas fizjologicznego dojrzewania [122]. Ciekawe spostrzeżenia nawiązujące do tej hipotezy poczynił w swej pracy Mazzanti który przeprowadził równoległą obserwację pacjentek z ZT i zdrowych dziewczynek, od okresu przedpokwitaniowego, przez okres dojrzewania, aż do stanu popokwitaniowego [76]. W ZT, podobnie jak w grupie kontrolnej, insulinowrażliwość obniżała się wraz z wiekiem, przy czym w ZT była niższa jeszcze przed włączeniem leczenia rGH. W trakcie terapii rGH początkowo obserwowano dalszy spadek insulinowrażliwości. Następnie, po 7-8 latach leczenia, insulinowrażliwość rosła, by po jego zakończeniu powrócić do wartości wyjściowych. Jednocześnie autor opisał związek pomiędzy pogorszeniem insulinowrażliwości a wzrostem BMI i zaburzeniami metabolizmu lipidów, w tym zwiększonym stężeniem triglicerydów. Wyniki tej pracy nie potwierdzają spadku insulinowrażliwości utrzymującego się po leczeniu rGH. W innej pracy [116] oceniającej czynniki ryzyka kardiometabolicznego u 17 pacjentek z ZT nie stwierdzono różnic w insulinowrażliwości i funkcji komórek β wysp trzustki w zależności od stosowanej terapii rGH, nie znaleziono również zależności pomiędzy BMI a stężeniem insuliny w OGTT. Natomiast w pracy Wooten powiązано leczenie rGH z poprawą w zakresie metabolizmu węglowodanów. W tej pracy odniesiono efekty leczenia rGH do grupy porównawczej pacjentek z ZT nieleczonych rGH. Oceniono insulinowrażliwość w trakcie jak i po 2,2 latach od zakończenia leczenia rGH. Badania w trakcie leczenia były wykonywane u pacjentek, które w przeddzień nie otrzymały dawki rGH, co wg autorów jest przyczyną fałszywie zwiększonej rozpoznawalności IGT w innych publikacjach. Stąd zapewne w cytowanej pracy żadna spośród pacjentek aktualnie leczonych rGH nie spełniała kryteriów IGT, podczas gdy w grupie nieleczonej odsetek IGT wyniósł 29 %. Insulinowrażliwość po zakończeniu leczenia rGH była istotnie wyższa w grupie która zakończyła terapię, przy czym ocena insulinowrażliwości była wykonana w oparciu o insulinemię na czczo, QUICKI, a także insulinemię w OGTT. Wyniki pracy Wooten są częściowo

zbieżne z wynikami własnymi. Jednak w pracy własnej znaleziono tendencję do zwiększonej insulinowrażliwości tylko w oparciu o Indeks Matsudy, nie znaleziono zaś różnic we wskaźnikach wyliczonych w oparciu o glikemię i insulinemię na czczo. Podkreślić należy, że ani praca Wooten, ani praca własna nie są badaniami randomizowanymi, co obarcza błędem uzyskane wyniki.

Wpływ leczenia rGH na funkcję komórek β wysp trzustki

Nie stwierdzono różnic pomiędzy wskaźnikami odzwierciedlającymi funkcję komórek β wysp trzustki. Zarówno HOMA- β , wyliczany na podstawie glikemii i insulinemii na czczo, jak i współczynnik insulinogeny, będący markerem odpowiedzi komórek β wysp trzustki na obciążenie glukozą, nie różniły się istotnie. Podobnie wskaźniki informujące o insulinosekrecji w zależności od aktualnej insulinooporności nie różniły się pomiędzy grupą 1 i 2. Pomimo licznych publikacji opisujących pierwotny defekt komórek β wysp trzustkowych w ZT, niewiele jest prac oceniających funkcję tych komórek w zależności od leczenia rGH. W kilku powyżej cytowanych pracach wyliczano wskaźniki ilustrujące czynność komórek β . W pracy Mazzanti po zakończeniu leczenia rGH stwierdzono obniżenie indeksu insulinogenego wyliczanego na podstawie zmiany insulinemii do glikemii w trakcie 120 minut OGTT w stosunku do wartości sprzed leczenia [76]. Ponieważ pacjentki badane przez Mazzanti były leczone rGH przez wiele lat, to obserwowana różnica może być spowodowana pogarszającą się z wiekiem pacjentek czynnością komórek β wysp trzustki. W przeciwieństwie do cytowanej pracy autorów włoskich w badaniu Bannink i wsp [71] odnotowano stopniowy wzrost wartości HOMA- β , który był wyraźny od początku leczenia, aż do 4 roku terapii rGH. Po 4 latach wartość wskaźnika HOMA- β ustabilizowała się na stałym poziomie. Nie stwierdzono jednak korelacji pomiędzy HOMA- β a dawką rGH czy czasem leczenia rGH, co nie potwierdza związku zaobserwowanych zmian HOMA- β z terapią rGH.

Wpływ terapii rGH na metabolizm lipidów

W niniejszej pracy nie wykazano odległego wpływu leczenia rGH na stężenia lipidów. Zarówno w grupie 1, jak i w 2, średnie stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL oraz triglicerydów mieściły się w granicach wartości referencyjnych. Odsetek pacjentek z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego wyniósł 25 i 33,3 %, odpowiednio w grupie 1 i 2, zaś odsetek chorych z podwyższonym

stężeniem LDL był równy 18 % w grupie 1 i 13 % w grupie 2. W grupie 2 u jednej pacjentki stwierdzono obniżone stężenie HDL, a w grupie 1 u jednej chorej rozpoznano hipertriglicerydemię. Liczba chorych z zaburzeniami lipidowymi w obu grupach nie różniła się znamienne. Znalezione tylko kilka prac odnoszących się do odległego wpływu leczenia rGH na metabolizm lipidów w ZT. Nieco liczniej reprezentowane są publikacje, w których zawarto analizę krótkotrwałych zmian stężeń lipidów pod wpływem leczenia rGH. Wilson w swej pracy, u 71 pacjentek leczonych rGH w monoterapii lub w połączeniu z oksandrolonem, podczas 12 miesięcy obserwacji, stwierdził obniżenie cholesterolu całkowitego [73]. Było ono wyraźne od pierwszych miesięcy leczenia, towarzyszył mu przejściowy wzrost triglicerydów. Po upływie 12 miesięcy, zarówno stężenia cholesterolu, jak i triglicerydów nie różniły się istotnie od wartości wyjściowych. Z kolei Lanes, analizując przebieg leczenia 11 pacjentek z ZT, stwierdził obniżenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL po 6 miesiącach terapii rGH [27]. W innej pracy [72], u 24 pacjentek z ZT, odnotowano obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów po 12 miesiącach terapii rGH, ale różnice te nie były istotne statystycznie. W pracy autorów polskich, u 24 pacjentek z ZT, zaobserwowano wzrost cholesterolu frakcji HDL po 2 latach leczenia rGH. Nie odnotowano innych zmian w lipidogramie [69]. Autorzy holenderscy, analizujący leczenie rGH w zróżnicowanych dawkach, tj 0,315 mg/kg/ 7 dni przez cały okres terapii lub początkowo 0,315 mg/kg a potem 0,47 mg/kg/7 dni lub też początkowo 0,315 mg/kg, następnie 0,47mg/kg, a ostatecznie 0,63 mg/kg/7 dni [68, 70, 71], po 4 latach leczenia stwierdzili korzystne zmiany w lipidogramie. Miały one związek ze wzrostem dawki rGH. Istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, a tym samym obniżenie indeksu aterogennego, było obserwowane jednak tylko po pierwszym zwiększeniu dawki rGH. W grupie leczonej najwyższą dawką rGH wzrosło stężenie triglicerydów, aczkolwiek obserwowane wartości mieściły się nadal w zakresie normy. Po zakończeniu terapii rGH stężenie cholesterolu całkowitego powróciło do wartości wyjściowych sprzed leczenia, natomiast stężenie cholesterolu frakcji LDL zwiększyło się, ale pozostało istotnie niższe niż wyjściowo. Istotnie wzrosło też stężenie HDL, dzięki czemu indeks aterogeny uległ dalszemu obniżeniu. Po 6 miesiącach od zakończenia leczenia nadal utrzymywały się korzystne zmiany w lipidogramie. Indeks aterogeny systematycznie obniżał się i był niższy niż w momencie zaprzestania

terapii. Z biegiem kolejnych lat po zakończeniu terapii rGH odnotowano dalszy wzrost wszystkich frakcji cholesterolu, natomiast indeks aterogeny nie różnił się od obserwowanego po 6 miesiącach od zakończeniu leczenia. Trudno zinterpretować powyższe zmiany w lipidogramie w odniesieniu do stosowanej terapii, gdyż wyjściowe oznaczenia wykonano u pacjentek znacznie młodszych, w okresie przedpokwitaniowym. Obniżenie indeksu aterogenego w w/w serii prac zapewne było związane między innymi z indukcją pokwitania. Autorzy cytowanych publikacji zwracają uwagę, że uzyskane wartości lipidów były zbliżone do obserwowanych u pacjentek nieleczonych rGH w pracy Gravholt i wsp [17], co sugeruje, że zmiany w lipidogramie mogły zależeć nie tylko od leczenia rGH.

Wpływ leczenia rGH na stężenia adipokin

W obecnej pracy nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą 1 i 2 w stężeniach adiponektyny, omentyny, I wisfatyny, ani obestatyny. Wiadomo, że stężenie adiponektyny koreluje negatywnie ze stopniem otyłości i podnosi się wraz z redukcją masy ciała. Obniżone stężenia adiponektyny obserwowane są w zespołach insulinooporności i u pacjentów z cukrzycą [124]. Należałoby się spodziewać, że leczenie rGH, z uwagi na opisany powyżej korzystny wpływ na skład masy ciała oraz na insulinowrażliwość będzie się wiązało ze wzrostem stężenia adiponektyny, czego jednak nie zaobserwowano. W ZT stwierdza się odmienną regulację stężeń adipokin [125]. W tej grupie chorych stężenia leptyny są niższe, a II-6 i CRP wyższe w zestawieniu z grupą pacjentek z przedwczesnym wygasaniem funkcji jajników oraz z grupą zdrowych kobiet. Autorzy wiążą ten fenomen z niższymi stężeniami insuliny. W tej samej pracy zwrócono uwagę, że wartości stężeń leptyny korelują dodatnio z obwodem talii. Ponieważ obwód talii jest jedną z miar otyłości, wskazuje to, że podobnie jak w populacji ogólnej, również w ZT wzrost stężeń leptyny ma związek z rozwojem otyłości i zespołu metabolicznego. W pracy Ostberg nie zbadano stężeń innych adipokin, w szczególności adiponektyny, ale wiadomo że jej stężenie koreluje ujemnie z leptynemią, stąd można się spodziewać analogicznych zmian w jej stężeniu.

W pracach różnych autorów obserwowano zmiany stężeń adipokin w trakcie leczenia rGH. W badaniu Engstrom i wsp. u dorosłych z somatotropinową niedoczynnością przysadki stwierdzono istotny spadek stężeń greliny i leptyny u obu

płci oraz wzrost stężenia adiponektyny wyłącznie u kobiet, po 9 miesiącach terapii rGH, wraz z towarzyszącym wzrostem stężeń insuliny [126]. Odnotowano również zmianę składu ciała, tj obniżenie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, natomiast BMI nie różniło się istotnie. Stężenie leptyny korelowało wyjściowo ze stężeniem insuliny oraz HOMA IR. W przypadku adiponektyny stwierdzono odwrotną korelację z insulinemią. Spadek stężeń leptyny i greliny w trakcie terapii rGH był powiązany z obniżeniem procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, podobnie stężenie adiponektyny w trakcie leczenia rGH korelowało z zawartością tkanki tłuszczowej. Z uwagi na odwrotną zależność stężeń insuliny i adiponektyny można by oczekiwać spadku stężenia adiponektyny wraz ze wzrostem stężenia insuliny w trakcie terapii rGH. Prawdopodobnie jednak w cytowanej pracy efekt ten został zrównoważony przez obniżenie zawartości tkanki tłuszczowej. Autorzy w/w badania nie potrafili wyjaśnić zaobserwowanej różnicy w zmianie stężenia adiponektyny pomiędzy płcią męską i żeńską. Wiadomo, że w populacji ogólnej stężenia adiponektyny są powiązane z płcią, natomiast leczenie rGH nie wpłynęło w żaden sposób na stężenia hormonów płciowych, nie powinno więc powodować zmiany stężenia adiponektyny zależnego od płci. Podobną zmianę stężeń leptyny i greliny w trakcie leczenia rGH stwierdzili Lebl J i wsp. [127] w grupie niskorosłych pacjentów urodzonych ze zbyt niską masą w stosunku do wieku ciążowego (SGA). Analogicznie jak w ZT, w SGA stwierdzono wyjściowo obniżone stężenia leptyny, którym towarzyszyły wyższe stężenia greliny. Podczas leczenia rGH obserwowano dalsze obniżenie stężeń leptyny oraz spadek stężenia greliny, a także obniżenie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Autorzy pracy postrzegają zmiany w trakcie leczenia rGH jako korzystne i zmniejszające ryzyko powikłań metabolicznych związanych z rozpoznaniem SGA. Darendeliler i wsp w swojej pracy badali zmianę stężeń leptyny, greliny i adiponektyny a także insulinowrażliwość u pacjentek z ZT leczonych rGH przez 12 miesięcy [72]. Poczynili zbliżone obserwacje. Podobnie jak u pacjentów z somatotropinową niedoczynnością przysadki, leczenie rGH u chorych z ZT powodowało obniżenie stężeń leptyny i greliny, pomimo utrzymania niezmięionej masy ciała. Nie stwierdzono natomiast zmian w stężeniu adiponektyny, pomimo wzrostu insulinemii w pierwszych 12 miesiącach leczenia, co autorzy wiązali z silną zależnością pomiędzy adiponektynemią a masą ciała oraz ze znacznie słabszą korelacją pomiędzy stężeniem adiponektyny i insuliny. Zarówno Engstrom i wsp [126], jak i Darendeliler [72], badali stężenia adipokin oraz odsetek

tkanki tłuszczowej w trakcie leczenia rGH. Na podstawie wyników uzyskanych przez tych autorów nie jest więc możliwa ocena zmian stężeń hormonów tkanki tłuszczowej po zakończeniu leczenia. Nie jest też możliwe bezpośrednie porównanie tych wyników z wynikami pracy własnej.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac odnoszących się do wpływu leczenia rGH na stężenia niedawno opisanych adipokin - omentyny, wisfatyny i obestatyny. Omentyna wydzielana selektywnie przez tkankę tłuszczową trzewną ma związek z otyłością centralną. U osób otyłych ekspresja genu kodującego omentynę zmniejsza się, co powoduje obniżenie stężenia omentyny. Stwierdzono negatywną korelację pomiędzy stężeniem omentyny a BMI, obwodem talii i insulinopornością oraz pozytywną korelację pomiędzy stężeniami omentyny i adiponektyny [128, 129]. Biorąc pod uwagę dobroczynny wpływ terapii rGH na redukcję zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie u chorych z ZT, co potwierdzono też w pracy własnej, a także wpływ na redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej opisany przez innych badaczy i utrzymujący się po zakończeniu leczenia, oczekiwano różnic w stężeniach omentyny pomiędzy grupami 1 i 2.

Stężenie wisfatyny, w przeciwieństwie do omentyny, chociaż jest ona również produkowana przez trzewną tkankę tłuszczową, nie koreluje z BMI, obwodem talii czy stężeniem insuliny. Wydzielanie wisfatyny w głównej mierze zależy od glikemii. Wisfatyna powoduje zwiększenie wydzielania insuliny, a także stymuluje proliferację komórek β wysp trzustki, przez co przyczynia się do lepszej kontroli stężeń glukozy we krwi. Zwiększenie stężenia wisfatyny może też mieć związek z zaburzeniem czynności komórek β wysp trzustkowych, a ponadto zależy ono od triglicydemii [130, 131, 132, 133]. Ponieważ w obraz ZT wpisane jest zaburzenie czynności komórek β wysp trzustki, co skutkuje wyższą glikemią w odpowiedzi na obciążenie doustną glukozą, interesujące było, czy leczenie rGH modeluje stężenia wisfatyny i czy efekt ten utrzymuje się po zakończeniu terapii rGH. W pracy własnej nie potwierdzono zmian stężenia wisfatyny w zależności od stosowanego w przeszłości leczenia rGH. Może to mieć związek z brakiem różnic w wyrównaniu glikemii oraz w funkcji komórek β wysp trzustki pomiędzy w/w grupami, co potwierdzają zarówno wskaźniki funkcji tychże komórek wyliczone na podstawie OGTT, jak i zbliżone wartości glikemii na czczo oraz podobne profile glikemii w teście OGTT.

Stężenie obestatyny, adipokiny produkowanej poprzez posttranslacyjną modyfikację prekursora greliny, pozostaje w ścisłej zależności ze stężeniem greliny. Obestatyna działa przeciwstawnie do greliny, a jej stężenie koreluje z wiekiem, masą ciała i insulinoopornością [134]. Ostatnio wykazano również ochronny wpływ obestatyny na komórki β wysp trzustki [135]. U osób otyłych stwierdzono obniżenie stężeń zarówno obestatyny jak i greliny. Stężenia te podnoszą się wraz z redukcją masy ciała, przy czym mechanizm łączący zmianę stężeń tych adipokin z zaburzeniami endokrynnymi towarzyszącymi otyłości pozostaje niejasny. Niewykluczone, że obniżenie stężeń greliny i obestatyny towarzyszące otyłości, jest skutkiem ujemnego sprzężenia zwrotnego obserwowanego w otyłości, a nie przyczyną nadmiaru masy ciała [134]. Wykazano, że zmiana stężeń obestatyny wraz z obniżeniem masy ciała koreluje z jednoczesną zmianą insulinooporności [134]. W związku z powyższym można przypuszczać, że leczenie rGH, nierozłącznie związane z metabolizmem węglowodanów, będzie powodowało zmianę stężeń obestatyny. W pracy własnej nie wykazano takiej zależności u pacjentek z ZT leczonych rGH. Być może wynikało to z braku istotnych różnic w BMI czy WHR pomiędzy grupami 1 i 2. Natomiast zaobserwowana różnica w insulinooporności pomiędzy grupami 1 i 2 jest subtelna, została wykazana przy pomocy indeksu Matsudy cechującego się dużą czułością, stąd być może nie przekłada się ona na zmianę stężeń obestatyny.

Wpływ terapii rGH na rozwój nabytych anomalii układu sercowo- naczyniowego

W badaniach własnych nie potwierdzono wpływu leczenia rGH na rozwój poszerzenia opuszki aorty czy aorty wstępującej. Celem analizy wymiarów aorty wykluczono z badanej grupy pacjentki z dwupłatkową zastawką aorty i/lub koarktacją aorty. Po wykluczeniach analizowano 24 pacjentki w grupie 1 i 15 pacjentek w grupie 2. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości wskaźnika wielkości aorty (ASI) pomiędzy grupami 1 i 2. U żadnej z przebadanych pacjentek ASI nie przekroczył 2,75 cm/m^2 . Wg danych literaturowych oznacza to, że żadna z nich nie znajdowała się w grupie podwyższonego ryzyka pęknięcia i rozwarstwienia aorty [136]. Natomiast wg Matura i wsp ASI przekraczający 2,0 cm/m^2 i/lub bezwzględny wymiar aorty przekraczający 3,4 cm u pacjentek z ZT jest równoznaczny z poszerzeniem aorty wstępującej [137]. Wg ostatnich rekomendacji dla ZT z 2007 roku [3] poszerzenie aorty wstępującej w ZT należy rozpoznać, gdy jej bezwzględny wymiar przekroczy

3,2 cm. Po uwzględnieniu powyższych kryteriów znaleziono tylko jedną pacjentkę nie obciążoną koarktacją aorty ani dwupłatkową zastawką aorty (BAV, *bicuspid aortic valve*), u której zaobserwowano graniczną wartość ASI, zbliżoną do 2,0 cm/m², tj do 95 c dla populacji ogólnej oraz jedną pacjentkę z graniczną wartością bezwzględnej średnicy aorty wstępującej. Natomiast wśród 5 pacjentek, które wykluczono z analizowanej grupy z powodu w/w wad układu krążenia, na podstawie powyższych kryteriów u trzech rozpoznano poszerzenie aorty wstępującej. Jedna z nich w przeszłości przeżyła zabieg z powodu koarktacji aorty, a u dwóch stwierdzono dwupłatkową zastawkę aorty. Średnia wartość ASI w badaniu własnym była niższa niż w pracy Matura i wsp. (1,48 w grupie 1 i 1,57 w grupie 2 vs 1,89 cm/m² w pracy Matura). Wynika to zapewne z faktu, iż w cytowanym badaniu nie wyłączono z analizy pacjentek z patologią aorty predysponującą do jej poszerzenia, a także z istotnie niższego wieku chorych w pracy własnej. Przeprowadzona analiza korelacji wymiarów aorty po odniesieniu do powierzchni ciała wykazała związek ASI z wariantem kariotypu leżącego u podłoża ZT. Największy ASI stwierdzono u chorych z monosomią chromosomu X, mniejszy u pacjentek z kariotypem mozaikowym, najmniejszy u pacjentek z aberracjami chromosomu X. Jest to zbieżne z obserwacjami innych badaczy [14, 138, 139]. Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy wymiarem opuszki aorty po uwzględnieniu powierzchni ciała a BMI Z-score oraz pomiędzy ASI a stężeniem obestatyny. Ponieważ stężenie obestatyny ujemnie koreluje ze stopniem otyłości, można na tej podstawie wyciągnąć wniosek, że otyłe pacjentki z ZT są bardziej narażone na rozwój poszerzenia aorty wstępującej. W dostępnej literaturze nie znaleziono analizy związku pomiędzy wymiarami aorty a stanem metabolicznym u pacjentek z ZT.

W pracy własnej nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy ASI a czasem trwania terapii rGH, co potwierdza brak zależności pomiędzy leczeniem rGH a wymiarami aorty.

Autorzy innych prac badający wpływ rGH na wymiar aorty u chorych z ZT poczynili podobne obserwacje [14, 81]. Bondy i wsp. u 53 pacjentek z ZT leczonych rGH stwierdzili istotnie większy bezwzględny wymiar aorty wstępującej niż u 48 chorych z ZT, które nigdy nie otrzymywały rGH. Różnica ta wynikała jedynie z różnej wielkości ciała [81]. W cytowanej pracy w analizie uwzględniono również pacjentki z ZT z BAV. Wprawdzie odsetek w/w pacjentek nie różnił się istotnie pomiędzy grupami, niemniej jednak utrudnia to interpretację uzyskanych wyników. Wiadomo

bowiem, że BAV jest niezależnym czynnikiem ryzyka poszerzenia aorty, przy czym w tej wadzie zaobserwowano dynamiczne narastanie poszerzenia aorty w czasie [13, 14, 140]. Dlatego trudno rozgraniczyć, czy zaobserwowane wymiary aorty, jak też odsetek pacjentek z poszerzeniem aorty w cytowanej pracy nie są wynikiem naturalnej historii BAV. Z drugiej strony rozpoznanie ZT bez towarzyszącej BAV jest również związane z podwyższonym ryzykiem poszerzenia i rozwarstwienia aorty [141]. Stąd w pracy własnej próbowano uściślić czy terapia rGH wpływa na rozwój poszerzenia aorty u pacjentek z ZT bez współistniejącej BAV.

W innej publikacji [80] porównano pacjentki z ZT, które były leczone różnymi dawkami rGH z grupą zdrowych kobiet. Średnia wartość ASI u chorych z ZT była wyższa niż w grupie kontrolnej, niezależnie od zastosowanej dawki rGH. U 49% pacjentek z ZT rozpoznano poszerzenie aorty wstępującej, na podstawie ASI powyżej 2 średnich odchyłeń standardowych w odniesieniu do grupy kontrolnej. Zaznaczyć należy, że w przebadanej grupie u 26% pacjentek rozpoznano BAV, co zapewne wpłynęło na uzyskany wynik. W tej samej pracy stwierdzono, że wraz ze wzrostem zastosowanej dawki rGH wzrastała podatność ściany aorty, by w grupach leczonych wyższymi dawkami rGH osiągnąć wartość zbliżoną do grupy kontrolnej. Wskazuje to na dobroczynny wpływ leczenia rGH na układ krążenia.

Ograniczenia niniejszej pracy

Jak już wspomniano, najbardziej wiarygodna ocena efektów leczenia rGH byłaby możliwa poprzez porównanie pacjentek z ZT poddanych terapii rGH, z grupą chorych nieleczonych, obserwowanych aż do dorosłości. Zaszeregowanie do w/w grup powinno nastąpić drogą randomizacji. Jednak, z uwagi na ustalone wskazania do leczenia rGH w grupie chorych z ZT, przeprowadzenie badań wg powyższego schematu byłoby nieetyczne. Stąd, z konieczności, do grupy porównawczej pacjentek z ZT nieleczonych rGH zrekrutowano chore, które z uwagi na spóźnione rozpoznanie ZT, nie mogły być kwalifikowane do terapii rGH. Rodzi to dwojaki błąd. U pacjentek z silnie wyrażonym fenotypem spóźnienie rozpoznania mogło wynikać ze złych warunków socjoekonomicznych i z gorszego dostępu do opieki zdrowotnej, czy też braku realizacji zaleceń lekarskich co do konsultacji specjalistycznych. Mogło to mieć potencjalny wpływ na tryb życia pacjentek, a co za tym idzie na ich stan zdrowia w momencie obserwacji. Nie potwierdził tego jednak wynik ankiety, w którym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy liczbą godzin wysiłku fizycznego w ciągu

tygodnia, ani też liczbą godzin spędzanych przed telewizorem czy komputerem, pomiędzy grupami 1 i 2. Z kolei w grupie 2 znalazły się też pacjentki z słabiej zaznaczonymi cechami ZT, które nie zostały skierowane do poradni specjalistycznej. Mniej silnie wyrażony fenotyp z ZT mógł z kolei rzutować na pozycję wzrostową i status metaboliczny tych chorych, co mogło się przyczynić do zniwelowania różnic pomiędzy grupą 1 i 2.

Następnym ograniczeniem była niska liczebność grupy 2. Z drugiej strony z uwagi na to, że ZT jest rzadką chorobą powstało wiele publikacji o ZT, których autorzy bazują na równie małych populacjach chorych.

Innym ograniczeniem był zaawansowany wiek pacjentek w grupie 1 w momencie rozpoczęcia leczenia rGH oraz stosunkowo krótki okres terapii rGH u niektórych chorych z tej grupy. Utrudnia to ekstrapolowanie uzyskanych wyników na pacjentki z ZT obecnie leczone rGH. Są one bowiem kwalifikowane do terapii rGH w okresie przedszkolnym, a tylko wyjątkowo nieco później, jeżeli rozpoznanie choroby jest ustalone z opóźnieniem.

VI. WNIOSKI

1. Leczenie rGH w grupie chorych z ZT istotnie poprawia tempo wzrastania oraz wzrost ostateczny.
2. Zastosowanie terapii rGH pozwala na korzystną zmianę składu ciała u pacjentek z ZT, pomimo identycznego BMI. Obniżenie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie utrzymuje się przez kilka lat od zaprzestania leczenia rGH.
3. Jednym z odległych efektów terapii rGH wydaje się być jego dobroczynny wpływ na status metaboliczny. Terapia rGH wiąże się z tendencją do większej insulinowrażliwości, natomiast nie powoduje zmiany stężeń lipidów.
4. Leczenie rGH nie wpływa bezpośrednio na rozwój poszerzenia opuszki aorty ani aorty wstępującej. Jednak pośrednio, poprzez redukcję insulinooporności i korzystną zmianę składu ciała, można się spodziewać ochrony przed rozwojem nadciśnienia tętniczego i miażdżycy, a co za tym idzie redukcji ryzyka poszerzenia aorty i choroby sercowo-naczyniowej.
5. W oparciu o badania własne nie zidentyfikowano ryzyka wiążącego się z terapią rGH w grupie chorych z ZT.

STRESZCZENIE

„Korzyści i ryzyko leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu u pacjentek z rozpoznaniem zespołu Turnera.”

Wstęp. Wśród terapii stosowanych w zespole Turnera (ZT) zasadniczą rolę odgrywa leczenie rGH, gdyż pozwala ono uniknąć negatywnych skutków niskorosłości. Dotychczasowe obserwacje wskazują na dobry efekt w/w leczenia pod postacią poprawy tempa wzrastania, wzrostu masy mięśniowej, obniżenia zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie oraz zwiększenia gęstości mineralnej kości. Terapia rGH niesie ze sobą również pewne ryzyka. rGH przejściowo zaburza gospodarkę węglowodanową ponieważ w trakcie leczenia rGH opisywany jest wzrost insulinooporności. Brak jest jednoznacznych danych na temat odległego wpływu terapii rGH na metabolizm węglowodanów w ZT. Nie znaleziono również wyczerpujących informacji o wpływie leczenia wysokimi dawkami rGH na układ sercowo- naczyniowy, w tym o ewentualnym związku tej terapii z rozwojem poszerzenia aorty.

Cel pracy. Celem pracy była ocena pozytywnych i negatywnych następstw leczenia rGH w grupie chorych z ZT. Podjęto próbę ustalenia czy terapia rGH zwiększa częstotliwość występowania zaburzeń metabolicznych oraz czy wpływa na rozwój poszerzenia aorty w tej grupie chorych.

Materiał i metody. Materiał kliniczny stanowiło 86 pacjentek z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem ZT. Z tej grupy, z uwagi na niewyrównaną patologię tarczycy i cukrzycę, wykluczono 5 chorych. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 81 osób. Zostały one zaszeregowane do 3 grup:

Grupa 1: Pacjentki z ZT, które zakończyły terapię rGH (n=37). Średni wiek pacjentek w tej grupie wyniósł 20,87 ($\pm 3,69$) lat. Rozpoczęły one leczenie rGH średnio w wieku 11,73 lat i były leczone przez 4,83 lat. Odstęp od zakończenia leczenia do wykonania badań wyniósł 4,46 lat.

Grupa 2: (porównawcza) Pacjentki z ZT, u których rozpoznanie choroby ustalono już po zakończeniu wzrastania, a które nie zostały objęte terapią rGH (n=16). Średni wiek tych chorych był równy 23,16 ($\pm 5,8$) lat.

Grupa 3: Pacjentki z ZT leczone obecnie rGH (n=28). Średni wiek pacjentek zakwalifikowanych do tej grupy wyniósł 12 ($\pm 2,96$) lat. Początek terapii rGH przypadł

u nich średnio w wieku 7,57 lat. Do czasu wykonania badań kontynuowały one leczenie rGH przez średnio 4,59 lat.

Wykonano szereg badań antropometrycznych. W grupach 1 i 3 dokonano analizy przebiegu wzrastania i stanu odżywienia w trakcie terapii rGH. We wszystkich grupach zmierzono wzrost i masę ciała w chwili badania, w grupach 1 i 2 dodatkowo zbadano skład ciała oraz wykonano badanie echokardiograficzne. Na podstawie badań laboratoryjnych dokonano oceny metabolizmu węglowodanów i lipidów w grupach 1 i 2. Wyliczono wskaźniki insulinowrażliwości, insulinooporności i funkcji komórek β wysp trzustkowych w oparciu o stężenia glukozy i insuliny na czczo oraz wartości glikemii i insulinemii w trakcie OGTT.

Wyniki: U 50 % chorych uzyskano istotną poprawę wzrastania już w pierwszym roku terapii rGH. Pacjentki w grupie 3 osiągały wzrost prawidłowy po krótszym czasie leczenia rGH niż pacjentki w grupie 1 ($p=0,075$). W grupie 1, w porównaniu do grupy 2, więcej chorych osiągnęło prawidłowy wzrost ostateczny na tle populacji ogólnej (59,5 vs 25%). Odsetek ten zwiększył się jeszcze gdy jako granicę satysfakcjonującego wzrostu przyjęto 150 cm (78,4 vs 35,7%). Chore w grupie 1 były statystycznie wyższe niż w grupie 2 (154,7 vs 146,82 cm, $p=0,049$), różnica była nadal istotna po uwzględnieniu potencjału wzrostowego odziedziczonego po rodzicach.

W grupie 1 zaobserwowano tendencję do zwiększania się BMI Z-score w trakcie leczenia rGH. W grupie 3 BMI Z-score nie zmieniło się podczas terapii rGH. Analizując odległy wpływ rGH na stan odżywienia nie stwierdzono istotnych różnic w BMI ani WHR pomiędzy grupami 1i 2. Odnotowano natomiast korzystną zmianę w składzie ciała. Pacjentki w grupie 1 miały istotnie niższą zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie niż chore w grupie 2 (26,8 vs 30%, $p=0,033$).

Nie stwierdzono zwiększenia częstości IGT czy IFG w związku ze stosowaną terapią rGH. Zaobserwowano natomiast zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria insulinooporności w grupie 1 w stosunku do w/w odsetka w grupie 2 (37,84 vs 56,25%), chociaż różnica nie była istotna statystycznie. Nie stwierdzono różnic w lipidogramie w zależności od stosowanego leczenia rGH. Stężenia wybranych adipokin: adiponektyny, obestatyny, omentyny, wisfatyny, nie różniły się istotnie pomiędzy grupami 1 i 2. Analiza zależności parametrów antropometrycznych i biochemicznych w grupie 1 wykazała korelację dodatnią pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a wartością BMI Z-score oraz WHR, a także

korelację ujemną pomiędzy indeksem Matsudy a współczynnikiem WHR. Nie stwierdzono zależności pomiędzy indeksem Matsudy, odsetkiem tkanki tłuszczowej, BMI Z-score, WHR a czasem leczenia rGH. W grupie 2 zaobserwowano korelację dodatnią pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej a WHR, BMI Z-score i wiekiem chorych a także korelację dodatnią pomiędzy BMI Z-score a WHR. Indeks Matsudy korelował ujemnie z WHR. W żadnej z grup nie odnotowano korelacji pomiędzy parametrami metabolicznymi a kariotypem.

Analiza współczynników: średnicy opuszki aorty do powierzchni ciała i ASI nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami 1 i 2. Zaobserwowano korelację pomiędzy ASI a kariotypem. Pacjentki z monosomią 45,X miały największą średnicę aorty wstępującej, istotnie mniejszy wymiar aorty stwierdzono u chorych z kariotypem mozaikowym. Najmniejszą średnicę aorty wstępującej zaobserwowano u pacjentek z aberracjami strukturalnymi chromosomu X. Odnotowano ujemną korelację pomiędzy ASI a stężeniem obestatyny. Nie wykazano zależności pomiędzy wymiarami aorty a czasem leczenia rGH.

Wnioski:

1. Leczenie rGH w grupie chorych z ZT:
 - a) istotnie poprawia tempo wzrastania oraz wzrost ostateczny.
 - b) pozwala na korzystną zmianę składu ciała, pomimo identycznego BMI.
 - c) poprzez tendencję do większej insulino-wrażliwości ma dobroczynny wpływ na status metaboliczny.
 - d) nie wpływa na rozwój poszerzenia opuszki aorty ani aorty wstępującej.
2. Nie zidentyfikowano ryzyka wiążącego się z terapią rGH w grupie chorych z ZT.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

“Benefits and risks of recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome patients.”

Background: Recombinant human growth hormone (rGH) treatment is one of the most important therapies applied in Turner syndrome (TS). rGH treatment allows for avoiding negative consequences of short stature in TS. Beneficial effect of rGH therapy on height velocity in TS is confirmed. Data suggest also other advantages: increase in muscle mass, reduction of body fat mass and increase in bone mineral density. rGH treatment can be connected with some risk. rGH causes transitory disturbances in carbohydrate metabolism i.e. increase in insulin resistance during treatment. Long – term effects of rGH therapy on carbohydrate metabolism in TS are still discussed. Data about influence of rGH treatment on cardiovascular system in TS are insufficient. There are only few studies about eventual connection of this therapy with aortic dimension in TS.

Aim: Assessment of benefits and risks of rGH treatment in TS. Eventual connection between rGH therapy and frequency of metabolic disturbances in TS was studied. Other objective was to investigate if rGH treatment influences aortic dimension in TS.

Population and methods: The population of the study were 86 girls with confirmed TS. Patients with thyroid pathology and diabetes mellitus were excluded from the group. Finally 81 patients were examined. They were divided into 3 groups.

Group 1: TS patients after rGH treatment (n=37). Mean age 20,87 (\pm 3,69) years. Age at start of rGH therapy was 11,73 yrs, treatment duration 4,83 yrs. Interval between rGH discontinuation and study was 4,46 yrs.

Group 2: TS patients never treated rGH because of late diagnosis of TS (n=16). Mean age 23,16 (\pm 5,8) yrs.

Group 3: TS patients actually treated with rGH (n=28). Mean age 12 (\pm 2,96) yrs. . Age at start of rGH therapy was 7,57 yrs, treatment duration till study 4,59 yrs.

Several anthropometric measurements were done. Height process and nutritional status during rGH treatment were analyzed in group 1 and 3. Height, and

weight was measured in all groups. In group 1 and 2 body composition analysis and echocardiography were performed additionally. Carbohydrate and lipid metabolism was assessed basing on laboratory tests. Indexes of insulin sensitivity, insulin resistance and β cell function were calculated. Some of them were derived from fasting status and other from glycaemia and insulinaemia in OGTT.

Results: 50 % of the patients achieved significant improvement in height process in first year of rGH therapy. Patients in group 3 obtained normal height in shorter time than patients in group 1 ($p=0,075$). In group 1, in comparison to group 2, more patients achieved normal final height (59,5% vs 25 %). This percentage increased when satisfactory height i.e. 150 cm was considered. Patients in group 1 were significantly taller than in group 2 (154,7 vs 146,82 cm, $p=0,049$) The difference was also significant when compared with parental height.

The tendency towards increase in BMI Z-score during rGH treatment in group 1 was observed. In group 3 BMI Z-score didn't change during rGH therapy. When analyzed long – term effect of rGH therapy on nutritional status, no significant differences in BMI or WHR were stated between group 1 and 2. However some beneficial change in body composition was noted. Patients in group 1 had significantly lower body fat mass than patients in group 2 (26,8 vs 30 %, $p=0,033$).

rGH therapy didn't cause the increase in frequency of IGT or IFG. On the contrary the percentage of insulin resistant patients in group 1 was lower than in group 2 (37,84% vs 56,25%), however the difference was irrelevant. The serum lipids didn't differ between groups 1 and 2. Also the adipokines (adiponectin, obestatin, omentin and visfatin) did not differ. The positive correlation between body fat mass and BMI Z-score and WHR as well as negative correlation between Matsuda index and WHR were stated in group 1. There was no correlation between Matsuda index, body fat mass, BMI Z-score and the duration of rGH treatment. In group 2 the positive correlation between body fat mass and WHR, BMI- Z score and patient's age was noted. Also positive correlation between BMI Z-score and WHR was stated. Matsuda index correlated negatively with WHR. In neither group the correlation between metabolic parameters and karyotype was seen.

There were no differences in aortic diameters indexed to BSA between group 1 and 2. The correlation between diameter of ascending aorta indexed to BSA (ASI,

aortic size index) and karyotype was stated. The patients with 45,X had the biggest diameter of ascending aorta. Significantly lower ASI was stated in patients with mosaic karyotypes. The smallest ASI stated in patients with aberrations of X chromosome. The negative correlation between ASI and obestatin was noted. There was no correlation between aortic size and rGH treatment duration.

Conclusions:

1. rGH therapy in TS:
 - a) significantly improves height velocity and final height.
 - b) causes beneficial change in body composition in spite of identical BMI.
 - c) has beneficial effect on metabolic status through improvement in insulin sensitivity.
 - d) has no effect on dimension of aortic root and ascending aorta.
2. No risk connected with rGH therapy in TS patients was indentified.

PIŚMIENICTWO

- 1) Davenport M., et al. Turner syndrome [w:] Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management. Red. Pescovitz O.H., Lippincot Williams&Willcins, Philadelphia 2004: 203-223.
- 2) Bondy C.A., et al. Turner syndrome 2008. Horm.Res. 2009;71(suppl 1):52-56.
- 3) Bondy C.A., et.al. Care of girls and women with Turner Syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92(1):10-25.
- 4) Ranke MB., et al. Spontaneous growth in Turner syndrome. Acta Paediatr. Scand. Suppl.1988;Suppl. 343:22-30.
- 5) Davenport M., et al. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. Acta Paediatr. Suppl. 1999; 88(433):118-121.
- 6) Lyon AJ., et al. Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch. Dis. Child. 1985; 60: 932-935.
- 7) Sybert VP., et al. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. J. Pediatr. 1984; 104:365-369.
- 8) Gravholt CH., et al. Reduced free IGF-I and increased IGFBP-3 proteolysis in Turner syndrome: modulation by female sex steroids. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001; 280:E308-E314.
- 9) Hochberg Z., et al. Decreased sensitivity to insulin-like growth factor I in Turner's syndrome: a study of monocytes and T lymphocytes. Eur. J. Clin. Invest. 1997; 27:543-547.
- 10) Westwood M., et al. Reduced pericellular sensitivity to IGF-I in fibroblasts from girls with Turner syndrome: a mechanism to impair clinical responses to GH. Ped Res. 2011; 70:25-30.
- 11) Pasquino AM., et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82:1810-1813.
- 12) Dulac Y., et al. Cardiovascular abnormalities in Turner syndrome: What prevention? Arch. Cardiovasc. Dis. 2008;485-490.
- 13) Hjerrild E., et al. Thoracic aorthopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2010;12:12.

- 14) Mortensen K., et al. Dilation of the ascending aorta in Turner syndrome- a prospective cardiovascular magnetic resonance study. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2011;13:24.
- 15) Pirgon O., et al. Atherogenic lipid profile and systolic blood pressure are associated with carotid artery intima media thickness in children with Turner syndrome. *J. Clin. Res. Ped. Endocrinol.* 2008; 1(2):62-71.
- 16) Gravholt CH., et al. Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. *J. Hypertens.* 2006; 24:353-360.
- 17) Gravholt CH., et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care.* 1998; 21:1062-1070.
- 18) Bakalov V., et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:3516-3520.
- 19) Gravholt CH., et al. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur. J. Endocrinol.* 2006;155:583-592.
- 20) Ostberg JE., et al. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging : estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(5):2631-2635.
- 21) Salgin B., et al. Insulin resistance is an intrinsic defect independent of fat mass in women with Turner syndrome. *Horm. Res.* 2006;65:69-75.
- 22) Caprio S., et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72(4):832-6.
- 23) Bakalov V., et al. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(9):3289-3296.
- 24) Hjerrild B., et al. Delayed β -cell response and glucose intolerance in young women with Turner syndrome. *BMC Endocr. Disord.* 2011;11:6.
- 25) Ross JL., et al. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J. Pediatr.* 1995, 126:242-245.
- 26) Van PL., et al. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 200; 91(8):2867-2870.

- 27) Lanes R., et al. Serum lipids, lipoprotein lp(a), and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Turner,s syndrome before and during growth hormone and estrogen therapy. *Fertil. Steril.* 1997; 68, 473-477.
- 28) Landin-Wilhelmsen K., et al. Cardiac malformations and hypertension but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86, 4166-4170.
- 29) Schoemaker M., et al. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: A national study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(12):4735-4742.
- 30) Stochholm K., et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay and mortality in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(10):3897-3902.
- 31) Twardowski A., Psychologiczne problemy dziewczynek i kobiet z zespołem Turnera.[w:] Wspomaganie fizycznego i psychospołecznego rozwoju osób z zespołem Turnera. Red. Łącka K., Wielkopolskie Stowarzyszenie Wsparcia w Zespole Turnera, Poznań 2009; 43-50.
- 32) Reh CS., et al. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin. Pharmacol.* 2010; 2:111-122.
- 33) Davenport ML., 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):3406-3416.
- 34) Linglart A., et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164:891-897.
- 35) Terapeutyczne program zdrowotne. Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera. Załącznik nr 20 do zarządzenia nr 59/2011/DG prezesa NFZ z dnia 10 października 2011.
- 36) Rosenfeld RG., et al. Six-year result of a randomized prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J. Pediatr.* 1992;121(1):49-55.

- 37) Chu CE., et al. Variable effect of growth hormone on growth and final height in Scottish patients with Turner's syndrome. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 160-164.
- 38) Van den Broeck J., et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J. Pediatr.* 1995; 127(5):729-735.
- 39) Cacciari E., et al. Final height of patients with Turner's syndrome treated with growth hormone (GH): Indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(12):4510-4515
- 40) Johnston DI., et al. A multicentre trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: near final height analysis. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84:76-81.
- 41) Gault EJ., et al. Improved final height in Turner's syndrome following growth promoting treatment at a single centre. *Acta Paediatr.* 2003; 92:1033-1038.
- 42) Plotnick L., et al. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: The national cooperative growth study experience. *Pediatrics* 1998; 102(2): 479-485.
- 43) Rosenfeld RG., et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J. Pediatr.* 1998; 132(2): 319-324.
- 44) Soriano-Guillen L., et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(9): 5197-5204
- 45) Carel JC., et al. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1462-1466.
- 46) Sas T., et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: Results of a randomized dose-response trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(12): 4607-4612.
- 47) Stephure DK., et al. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee., Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(6): 3360-3366.

- 48) Ross J., et al. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 2011; 76:392-399.
- 49) Ranke MB., et al. Major determinants of height development in Turner syndrome patients treated with GH: Analysis of 987 patients from KIGS. *Ped. Res.* 2007; 61(1):105-110.
- 50) Binder G., et al. The d3-growth hormone receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short-for-gestational-age children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:659-664.
- 51) Binder G., et al. Homozygosity of the d3-growth hormone receptor polymorphism is associated with a high total effect of GH on growth and low BMI in girls with Turner syndrome. *Clin. Endocrinol.(Oxf)* 2008; 68: 567-572.
- 52) Braz AF., et al. The interactive effect of GHR-exon 3 and -202 A/C IGFBP3 polymorphisms on rhGH responsiveness and treatment outcomes in patients with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(4): 671-677.
- 53) Bakker B., et al. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(2): 352-357.
- 54) Bang P., et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75:335-345.
- 55) Ranke MB., et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85(11):6212-6218
- 56) Ranke MB., et al. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(3): 1229-1237.
- 57) Ranke MB., et al. Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with

- growth hormone deficiency or Turner syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 2012;78:8-17.
- 58) Menke LA., et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(3):1151-1160.
- 59) Zeger M., et al. Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75:38-46.
- 60) Gault JG., et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomized, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2011;342:d1980.
- 61) Reiter EO., et al. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;(86):1936-1941.
- 62) Chernausk SD., et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age estrogen replacement on final height. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;(85): 2439-2445.
- 63) Van Pareren YK., et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;(88): 11191-1125.
- 64) Massa G., et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;(88): 4168-4174.
- 65) Ross JL., et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(13): 1230-1242.
- 66) Gravholt CH., et al. Short term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover study. *Pediatrics.* 2002;110 (5):889-96.
- 67) Wooten N., et al. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(6):2109-2114.

- 68) Van Teunenbroek A., et al. Carbohydrate and lipid metabolism during various growth hormone dosing regimens in girls with Turner syndrome. *Metabolism* 1999; 48(1):7-14.
- 69) Pac- Kożuchowska E., et al. Ocena wybranych parametrów przemiany lipidowej u dziewcząt z zespołem Turnera leczonych hormonem wzrostu. *Endokrynol. Ped.* 2004;2(7):33-38
- 70) Van Pareren YK., et al. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(12):5442-5448.
- 71) Bannink EM., et al. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm. Res.* 2009;71(6): 343-9.
- 72) Darendeliler F., et al. Effects of growth hormone on growth, insulin resistance and related hormones (ghrelin, leptin and adiponectin) in Turner syndrome. *Horm. Res.* 2007;68:1-7.
- 73) Wilson DM., et al. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: Effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and combination of both. *J. Ped.* 1988; 112(2):210-217.
- 74) Sas T., et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 141 (2):769-775.
- 75) Radetti G., et al. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: influence of GH treatment. *Eur. J. of Endocrinol.* 2004;151:351-354.
- 76) Mazzanti L., et al. Turner syndrome, insulin sensitivity and growth hormone treatment. *Horm. Res.* 2005; 64 (Suppl. 3):51-7.
- 77) Sas TC., et al. The effects of long-term growth hormone treatment on cardiac left ventricular dimensions and blood pressure in girls with Turner's syndrome. *J. Pediatr.* 1999; 135:470-476
- 78) Matura LA., et al. Growth hormone treatment and left ventricular dimensions in Turner syndrome. *J. Pediatr.* 2007; 150: 587-591.
- 79) Van den Berg J., et al. Cardiac status after childhood growth hormone treatment of Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(7): 2553-2558.

- 80) Van den Berg J., et al. Aortic distensibility and dimensions and the effects of growth hormone treatment in the Turner syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2006;97: 1644-1649.
- 81) Bondy CA., et al. Growth hormone treatment and aortic dimensions in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:1785-1788.
- 82) Bannink E., et al. Long-term follow-up of GH treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Horm. Res.* 2009; 71(6): 336-342.
- 83) Bolar K., et al. Long term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93:344-351.
- 84) Palczewska I., Niedźwiecka Z., Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2001; Supl I do nr 2.
- 85) Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1990, 44: 45-60.
- 86) Rolland-Cachera MF., et al. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1991; 45: 13-21.
- 87) Lewitt A., et al. Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy bioimpedancji elektrycznej (BIA). *Endokrynol. Otyłość, Zab. Przemiany Materii* 2007; 3 (4):79-84.
- 88) Matsuda M., et al. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care* 1999; 22:1462-1470
- 89) Albreda M., et al. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia.* 2000; 43: 1507-1511
- 90) Bonora E., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000; 23:57-63.
- 91) Katz A., et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85:2402-2410.

- 92) Hermans M., et al. Comparison of tests of β -cell function across range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes*. 1999; 48:1779-1786.
- 93) Retnakaran R., Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet. Med.* 2009, 26: 1198-1203
- 94) Herzberg-Schafer S., et al. Evaluation of fasting state-/oral glucose tolerance test-derived measures of insulin release for the detection of genetically impaired β -cell function. *PLoS ONE* 2010; 5 (12):e14194
- 95) Stancakova A., et al. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6414 finnish men. *Diabetes*. 2009; 58:1212-1221.
- 96) Ahren B. et al. Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150:97-104.
- 97) Utzschneider K., et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes care*. 2009; 32:335-341.
- 98) Retnakaran R., et al. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on Oral Glucose Tolerance Test. *Obesity*. 2008; 16:1901-1907.
- 99) Matthews DR., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419
- 100) Kadowski T., et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1984; 26:44-49
- 101) Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę: Zasady prowadzenia badań przesiewowych w kierunku cukrzycy. Nazewnictwo stanów hiperglikemii. *Diabetol. Prakt.* 2011; 12(supl. A): A1-A3.
- 102) DuBois D., et al. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Int. Med.* 1916; 17:863-71.

- 103) Bertelolloni S., et al. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogen plus growth hormone. *Horm. Res.* 2000;53(2):72-6.
- 104) Blackett PR., et al. Body mass index (BMI) in Turner syndrome before and during growth hormone therapy. *Int. J. Obes.* 2000; 24:232-235.
- 105) Rongen-Westerlaken C., et al. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. *Acta paediatr.* 1997; 86: 937-42.
- 106) Tsuyoshi I. Inconsistent determination of overweight by two anthropometric indices in girls with Turner syndrome. *Acta paediatr.* 2009, 98: 513-518
- 107) Tomaszewski P., et al. Ocena prawidłowej masy ciała dziewcząt z zespołem Turnera za pomocą wskaźnika masy ciała. *Ped. Endocrinol. Diab. Metab.* 2008; 3: 141-144
- 108) Corel L., et al. Body weight in children with Turner syndrome. *Int. J. Obes.* 1996; 20: 957-962.
- 109) Baldin AD., et al. Growth hormone effect on body composition in Turner syndrome. *Endocrine* 2011; 40: 486-491.
- 110) Gutin L., et al. Trends in GH Use in a Turner syndrome natural history study. *Ped. Endocrinol. Rev.* 2012; 9(suppl 2):725-727.
- 111) Gravholt CH., et al. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ulrich-Turner syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 72: 403-408.
- 112) Varrela J., et al. The phenotype of 45,X females: an anthropometric quantification. *Ann. Hum. Biol.* 1984; 11(1):53-66.
- 113) Gravholt CH., et al. Effect of growth hormone and 17 β -oestradiol treatment on metabolism and body composition in girls with Turner syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2005; 62, 616-622.
- 114) Ari M., et al. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4302-4305.

- 115) Cicognani A., et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr.* 1988; 148 (1):64-8.
- 116) O’Gorman CS., et al. An evaluation of early cardiometabolic risk factors In children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78: 907-913.
- 117) . Moller N., et al. Metabolic effects od growth hormone in humans. *Metabolism* 1995; 44, No 10, Suppl 4: 33-36
- 118) Rizza RA., et al. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes.* 1982;31: 663-9.
- 119) Szurkowska M.,et al. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegląd Epidemiol.* 2005; 59: 743-751
- 120) Monti LD., et al. Glucose turnover and insulin clearance after growth hormone treatment in girls with Turner’s syndrome. 1997; 46: 1482-8.
- 121) Caprio S., et al. Effect of growth hormone treatment on hyperinsulinemia associated with Turner syndrome. *J. Pediatr.* 1992;120: 238-43.
- 122) Saenger P., et al.. Carbohydrate metabolism in children receiving growth hormone for 5 years. Chronic renal insufficiency compared with growth hormone deficiency, Turner syndrome, and idiopathic short stature. *Pediatr. Nephrol.* 1996; 10:261-3.
- 123) Starzyk J. Przemiana węglowodanowa u dziewcząt z zespołem Turnera leczonych hormonem wzrostu, oksandrolonem oraz w sposób skojarzony hormonem wzrostu i oksandrolonem. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przem. Mat.* 2005;11:79-84
- 124) Guerre-Millo M., et al. Adiponectin: An update. *Diabet. Metab.* 2008; 34: 12-18
- 125) Ostberg JE., et al. Adipokine dysregulation in Turner syndrome: Comparison of circulating Interleukin-6 and Leptin Concentrations with

- measures of adiposity and C-reactive protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2948-2953.
- 126) Engstrom B., et al. Effects of growth hormone on ghrelin, leptin and adiponectin in GH-deficient patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88: 5193-5198.
- 127) Lebl J., et al. Metabolic impact of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm. Res. Paediatr.* 2011; 76: 254-261.
- 128) De Souza Batista CM., et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655-1661.
- 129) Pan HY., et al. Changes in serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 88: 29-33.
- 130) Fukuhara A., et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat mimics the effects of insulin. *Science* . 2005; 307: 426-430.
- 131) Araki S., et al. Plasma visfatin concentrations as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity*. 2008; 16 (2): 384-388.
- 132) Esteghamati A., et al. Serum visfatin is associated with type 2 diabetes mellitus independent of insulin resistance and obesity. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2011; 91:154-158.
- 133) Dunmore S., et al. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol.* 2013; 216: T37-T45
- 134) Zou Ch., et al. The change in ghrelin and obestatin levels in obese children after weight reduction. *Acta paediatr.* 2009; 98: 159-165
- 135) Granata R., et al. Obestatin promotes survival of pancreatic β -cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of β -cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979
- 136) Ryan R.D., et al. Novel measurements of relative aortic size predicts rupture of thoracic aneurysms. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81: 169-177.
- 137) Matura LA., et al. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation.* 2007;116: 1663-1670.

- 138) Donadille B., et al. Cardiovascular findings and management in Turner syndrome: insights from French cohort. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 167(4): 517-22.
- 139) Prandstraller D., et al. Correlations of phenotype and genotype in relation to morphologic remodeling of the aortic root in patients with Turner's syndrome. *Cardiol. Young* 2009; 19: 264-271.
- 140) Lopez L., et al. Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilatation in the young. *Pediatrics.* 2008; 121: 1622-.
- 141) Carlson M., et al. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome. Report of the International Turner Syndrome Aortic Dissection Registry. *Circulation.* 2012; 126: 2220-2226.

SPIS TABEL I RYCIN

- Tabela 1: Liczebność oraz wiek pacjentek w poszczególnych grupach.
- Tabela 2. Rozkład kariotypów.
- Tabela 3. Częstość wrodzonych wad i nabytych anomalii serca.
- Tabela 4. Odsetek pacjentek dojrzewających samoistnie i wiek początku pokwitania samoistnego/indukowanego.
- Tabela 5. Charakterystyka pacjentek leczonych rGH.
- Tabela 6. Średni wynik odchylenia standardowego dla wzrostu rodziców (MPH) oraz wzrost docelowy (TH).
- Tabela 7. Wywiad rodzinny występowania otyłości/ cukrzycy.
- Tabela 8. hSDS wyjściowo, po 1 roku leczenia rGH oraz podczas ostatniej obserwacji.
- Tabela 9. Zmiana hSDS w pierwszym roku leczenia.
- Tabela 10. Odsetek pacjentek spełniających kryteria dobrej odpowiedzi na leczenie rGH (odsetek pacjentek u których Δ hSDS w pierwszym roku leczenia wyniosła co najmniej 0,5 lub 0,3).
- Tabela 11. Korelacje jednoczynnikowe dla odsetka osób dobrze odpowiadających na leczenie rGH w grupie 3.
- Tabela 12. Odsetek pacjentek, które osiągnęły wzrost prawidłowy (odsetek pacjentek charakteryzujących się wzrostem, który w odniesieniu do norm dla populacji ogólnej jest równy lub przekracza hSDS = -2) oraz odsetek pacjentek, które osiągnęły wzrost satysfakcjonujący (≥ 150 cm).
- Tabela 13. Czas do osiągnięcia wzrostu prawidłowego (hSDS \geq -2).
- Tabela 14. Różne parametry oceniające końcowy efekt leczenia rGH.
- Tabela 15. Korelacje jednoczynnikowe wybranych parametrów związanych z końcowym wynikiem leczenia rGH.
- Tabela 16. Zmiana BMI Z-score z biegiem lat leczenia rGH.
- Tabela 17. Różnica wartości BMI Z-score pomiędzy poszczególnymi punktami obserwacji.
- Tabela 18. Różnica wartości BMI Z-score pomiędzy poszczególnymi punktami obserwacji- analiza statystyczna.
- Tabela 19. Wartości współczynników BMI i WHR w chwili ostatniej obserwacji.
- Tabela 20. Liczba pacjentek z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością.

- Tabela 21. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie.
- Tabela 22. Liczba pacjentek z zdefiniowanymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów (IGT, IFG, DM).
- Tabela 23. Wskaźniki insulinowrażliwości i funkcji komórek β wysp trzustki.
- Tabela 24. Średnie stężenia lipidów.
- Tabela 25. Odsetek pacjentek z zaburzeniami lipidowymi.
- Tabela 26. Stężenia adipokin.
- Tabela 27. Korelacje jednoczynnikowe wybranych parametrów antropometrycznych i metabolicznych w grupie 1.
- Tabela 28. Korelacje jednoczynnikowe wybranych parametrów metabolicznych i antropometrycznych w grupie 2.
- Tabela 29. Wymiary opuszki aorty i aorty wstępującej.
- Tabela 30. Odsetek pacjentek spełniających kryteria poszerzenia aorty wstępującej wg Matura.
- Tabela 31. Korelacje jednoczynnikowe parametrów echokardiograficznych.
- Rycina 1. Zmiana wartości hSDS w trakcie leczenia rGH.
- Rycina 2. Wartość średniego hSDS w kolejnych punktach obserwacji.
- Rycina 3. Zmiana średniej wartości hSDS w trakcie leczenia rGH.
- Rycina 4. Liczba osób z dobrą odpowiedzią na leczenie rGH (Δ hSDS $\geq 0,5$) w grupach 1 i 3, w zależności od wieku, w którym rozpoczęto leczenie rGH.
- Rycina 5. Liczba osób z dobrą odpowiedzią na leczenia rGH (Δ hSDS $\geq 0,5$) w zależności od wieku, w którym rozpoczęto leczenie rGH, po podziale na kwartyle wg wieku.
- Rycina 6. Zmniejszający się pod wpływem leczenia rGH odsetek chorych z niedoborem wzrostu (grupy 1 i 3).
- Rycina 7a. Końcowy efekt leczenia rGH: wzrost ostateczny (FH).
- Rycina 7b. Końcowy efekt leczenia rGH: hSDS 2
- Rycina 7c. Końcowy efekt leczenia rGH: wzrost ostateczny wyrażony w odchyleniach standardowych (hSDS₂) w odniesieniu do średniej rodzicielskiej.
- Rycina 8. Zmiana wartości BMI Z-score z biegiem lat leczenia rGH.
- Rycina 9. Wartość średniego BMI Z-score w kolejnych punktach obserwacji.
- Rycina 10. Zmiana średniej wartości BMI Z-score w trakcie leczenia rGH.

- Rycina 11. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej.
- Rycina 12. Indeks Matsudy z wykreśloną linią wyznaczającą insulinooporność (Indeks Matsudy $\leq 7,3$).
- Rycina 13. Zależność pomiędzy wartością indeksu Matsudy a WHR.
- Rycina 14. Zależność pomiędzy procentową tkanki tłuszczowej w organizmie a BMI Z-score w momencie ostatniej obserwacji (BMI Z-score₂).
- Rycina 15. Zależność pomiędzy procentową zawartością tkanki tłuszczowej a WHR.
- Rycina 16. Zależność pomiędzy ASI a kariotypem.
- Rycina 17. Zależność pomiędzy ASI a stężeniem obestatyny.