

# Примена рекомбинантног хуманог хормона раста код деце ниског раста са болестима бубрега: прва искуства

Бранкица Спасојевић-Димитријева, Мирјана Костић, Амира Пецо-Антић, Дивна Крушчић, Мирјана Цветковић, Гордана Милошевски-Ломић, Душан Париповић

Служба нефрологије, Универзитетска деčја клиника, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Заостајање у расту је скоро обавезна одлика хроничних болести, међу којима је и хронична болест бубрега. Резистенција на хормон раста која постоји код уремије може се превазићи применом супрафизиолошких доза егзогеног хормона раста.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се прикажу први резултати примене хормона раста код болесника с обољењима бубрега, од којих је већина на програму хроничне хемодијализе.

**Методе рада** Рекомбинантни хумани хормон раста је примењен код 16 болесника узраста 4,5-17,1 године (средњи узраст  $11,25 \pm 3,57$  година) чији је скор стандардне девијације (ССД) за висину, односно брзину раста био мањи од  $-2,0$  СД за одговарајући узраст и пол. Пре почетка лечења 14 болесника је било на програму хроничне хемодијализе, а просечно време дијализирања било је  $2,88 \pm 2,68$  година (0-9 година). Осам болесника је било у препубертетском периоду, док су остали били у периоду раног пубертета (за дечаке волумен тестиса 4-8 ml; за девојчице стадијум Б2 или Б3 развоја дојки). Сви болесници су хормон раста примали у дневним супкутанним инјекцијама у недељној дози  $28-30 IU/m^2$ . Година пре лечења је била контролни период у односу на све посматране антропометријске и биохемијске параметре.

**Резултати** Током прве године примене хормона раста средња брзина раста болесника на хемодијализи се значајно повећала са  $2,5$  cm на  $6,59$  cm ( $p < 0,0001$ ), док је у другој години повећање износило  $5,25$  cm ( $p = 0,004$ ). Просечан ССД за телесну висину код болесника на хемодијализи се током прве године лечења повећао са  $-3,01$  на  $-2,77$ , што није било статистички значајно ( $p = 0,063$ ). Нису запажене ни значајније промене телесне тежине и индекса телесне масе. Код два болесника се погоршао секундарни хиперпаратироидизам, те су искључени из студије, али веза с применом хормона раста није потпуно јасна.

**Закључак** Средња брзина раста болесника на хемодијализи се значајно побољшала током примене рекомбинантног хуманог хормона раста. Значајних нежељених ефеката током лечења болесника хормоном раста од најмање три године није било.

**Кључне речи:** хормон раста; деца; низак раст; хемодијализа

## УВОД

Рекомбинантни хумани хормон раста се од 1985. године најпре примењивао искључиво у лечењу ниског раста деце која имају доказани недостатак хормона раста. Релативно нове индикације за примену хормона раста код ове деце су: хронична инсуфицијенција бубрега (1993), Тарнеров (*Turner*) синдром (1996), Прадер-Вилијев (*Prader-Willi*) синдром (2000), мала телесна висина и тежина детета за гестационо доба (2001), идиопатски низак раст (2003). У загради су наведене године када је Америчка агенција за примену хране и лекова (*FDA*) одобрила индикације.

Иако је постигнут значајан напредак у лечењу деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега (ХИБ), скоро половина ових болесника пати од заостајања у расту, што је један од главних камена спотицања њихове успешне психосоцијалне рехабилитације. Патогенеза застоја раста и развоја деце са ХИБ је веома сложена јер је изазвана комбинацијом неколико фактора, међу којима су најзначајнији недовољан унос калорија, анемија, метаболичка ацидоза и ренална остеоидстрофија.

Метаболичка ацидоза има значајно супресивно дејство на соматотропну хормонску осовину смањењем лучења хормона раста [1], смањењем генске експресије рецептора за хормон раста и његовог ткивног ефектора, тзв. инсулину сличног фактора раста 1 (енгл. *insulin-like growth factor 1 – IGF-1*) [2]. Код деце оболеле од ХИБ јављају се разни патофизиолошки поремећаји у свим ендокриним осовинама, а за раст су најважније тешке промене у осовини између хормона раста и *IGF-1*, које стварају резистенцију на хормон раста [3]. Неколико великих студија је показало да деца са ХИБ годишње изгубе на висини од 0,4 до 0,8 стандардних девијација (СД) за одговарајући узраст и пол [4], што се доводи у везу са доказаном резистенцијом на хормон раста, која је највећим делом изазвана акумулацијом протеина који у циркулацији везују *IGF-1* (енгл. *insulin-like growth factor binding proteins – IGFBP*), који не могу да се одстрани стандардним режимом хемодијализе. О значају примене хормона раста код деце са ХИБ говори и чињеница да је код деце на дијализи која заостају у расту од два до три пута већи ризик од смртног исхода [5].

## Correspondence to:

Brankica SPASOJEVIĆ-DIMITRIJEVA  
Univerzitetska dečja klinika  
Tiršova 10, 11000 Beograd  
Srbija  
brankicaspasojevic@yahoo.com

Прве експерименталне студије Мелса (*Mehls*) и Ритца (*Ritz*) [6] су доказале делотворност супрафизиолошких доза рекомбинантног хуманог хормона раста на убрзање раста пацова у стадијуму уремије и посебну пажњу усмериле на поремећај осовине хормона раста и *IGF* у уремији. Ефикасност лечења хормоном раста деце ниског раста са ХИБ први су показали Кох (*Koch*) и сарадници [7]. Потом је уследила мултицентрична, двоструко слепа, плацебо-контролисана студија Фајна (*Fine*) и сарадника [8] која је потврдила ефикасност и сигурност примене хормона раста код деце са ХИБ и истовремено иницирала да *FDA* одобри његову примену. Многе студије су потврдиле делотворност хормона раста код деце на перитонеумској дијализи и хемодијализи, те код деце са пресађеним бубрегом [9-13]. У извештају регистра педијатријских болесника којима је трансплантација обављена у Северној Америци (*NAPRTCS*) за 2005. годину доказана је сигурност и ефикасност примене хормона раста код 513 деце и адолесцената лечених трансплантацијом који значајно заостају у расту [14].

Лечење хормоном раста треба да почне када је висина детета испод трећег перцентила (мања од 2 СД за пол и узраст) и када не може да се успостави нормално убрзање раста после корекције свих других фактора који могу допринети успорењу раста у уремији. Уобичајена доза хормона раста код деце са ХИБ је 0,05 *mg/kg* на дан или 28-30 *IU/m<sup>2</sup>* недељно (подељено у свакодневне, вечерње дозе). У проспективним студијама је показано да повећање дозе нема ефекта [15]. Најчешћи нежељени ефекти локалне примене хормона раста су бол и оток на месту убризгавања лека и развој липоатрофије. Постоје и извештаји о појави епифизиолизе главе фемура и његове аваскуларне некрозе, погоршања секундарног хиперпаратиреоидизма, повећања интракранијалног притиска, хипергликемије и повећане учесталости дијабетеса тип 2 [16-19]. Инциденција тежих нежељених ефеката, међу којима је и чешћа појава малигнитета, код болесника који примају хормон раста је ниска и без разлике у поређењу с испитаницима који не примају хормон раста [14].

## ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се представе прва искуства Универзитетске дечје клинике у Београду у примени хормона раста код деце са заостајањем раста услед поремећаја функције бубрега.

## МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 16 болесника са ХИБ који су од марта 2003. до фебруара 2006. године лечени хормоном раста. Два болесника нису била у стадијуму терминалне инсуфицијенције бубрега: шестоипогодишњи дечак са Дентовим (*Dent*) синдромом и нормалном општом функцијом бубрега и седмогодишња

девојчица с фенотипским одликама Женовог (*Jeune*) синдрома и умереном слабошћу бубрега (клиренс креатинина на почетку лечења хормоном раста био је 40,8 *ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*).

У раду су као референтне коришћене вредности британског система из Танер-Вајтхаусових (*Tanner-Whitehouse*) ауксолошких таблица. Стадијум пубертета (маљавост, развој дојки и запремина тестиса) је процењен Танеровим таблицама, док је зрелост костију процењена стандардно, на основу Атласа Гројлиха (*Greulich*) и Пајла (*Pyle*).

Критеријуми за укључење испитаника у студију били су: 1) да је болесник старији од две године; 2) да је телесна висина болесника за више од -2 СД испод просека за одговарајући узраст и пол или да је скор стандардне девијације (СД) за брзину раста испод -2,0 СД за узраст и пол; 3) да испитаник нема болест штитасте жлезде, шећерну болест, малигнитет или неку другу тешку системску болест; 4) да болесник раније није примао хормон раста или полне стероиде; 5) да је најмање шест месеци примао хормон раста у дози од 30 *IU/m<sup>2</sup>* недељно у виду вечерњих супкутаних инјекција; 6) да је болесник у препубертетском или стадијуму раног пубертета. Дечаки у препубертетском стадијуму су имали запремину тестиса мању од 4 *ml*, док је код девојчица развој дојки био у стадијуму Б1 према Танеровим таблицама. Код дечака у раном пубертету запремина тестиса је била 4-8 *ml*, а код девојчица развој дојки у стадијуму Б2 или Б3.

Година пре почетка примене хормона раста била је контролни период за сваког болесника понаособ. Свим испитаницима су сваких шест месеци вршена антропометријска мерења: кожни набори (над илијачном спином, скапулом, бицепсом и трицепсом), средњи обим надлактице, стадијум пубертета и зрелост костију. Вредности уобичајених биохемијских параметара су одређиване сваког месеца или свака два месеца. Код испитаника на хемодијализи крв за анализу концентрација гликозе, укупних протеина, албумина, урее, креатинина, калцијума, фосфора, алкалне фосфатазе, триглицерида и холестерола узимана је пре сваке хемодијализне сесије. Вредност паратиреоидног хормона (*PTH*) је одређивана свака три месеца или чешће, а у зависности од његових и нивоа калцијума и фосфора, титрирана је и терапија калцитриолом и по потреби севеламером (леком за везивање фосфора у гастроинтестиналном тракту). Такође, сваких шест месеци су одређиване вредности *IGF-1*, *IGFBP-3*, *FT4* и *TSH*.

За статистичку обраду података коришћени су: *ANOVA* за поновљена мерења, Студентов *t*-тест и Пирсонов (*Pearson*) коефицијент корелације *r*. Вероватноћа *p*<0,05 се сматрала статистички значајном.

## РЕЗУЛТАТИ

Испитаници, међу којима је било девет дечака и седам девојчица, на почетку студије су имали 11,25±3,57 година (распон 4,5-17,1 година). Лечење рекомбинант-

ним хуманим хормоном раста је у просеку трајало  $17,63 \pm 8,62$  месеца (распон 6-36 месеци). На програму хроничне хемодијализе било је 14 испитаника, а просечно времење проведено на дијализи било је  $2,88 \pm 2,68$  година (распон 0-9 година) пре почетка примене хормона раста. Осам испитаника је било у препубертетском стадијуму, а осталих осам у стадијуму раног пубертета. Од болести бубрега дијагностиковане су гломерулске болести (код пет испитаника), конгениталне аномалије бубрега и уринарног тракта (4), тубулоинтерстицијумски поремећаји (4), полицистична болест бубрега (1), оксалоза (1) и Дентов синдром (1).

Основни подаци о болесницима дати су у табели 1.

**Табела 1.** Ауксолошке одлике испитаника  
**Table 1.** Auxological data of patients

Параметар Parameter	Група 1* Group 1*	Група 2** Group 2**	Укупно Total
Број дечака Number of boys	8	1	9
Број девојчица Number of girls	6	1	7
Узраст (године) Age (years)	$11.88 \pm 3.44$	6.90	$11.25 \pm 3.27$
Зрелост костију Bone age	$8.85 \pm 3.61$	3.00	$8.16 \pm 3.45$
Телесна висина (cm) Body height (cm)	$127.29 \pm 17.46$	106.5	$124.72 \pm 17.55$
ССД телесне висине Body height SDS	$-3.01 \pm 1.32$	-2.32	$-2.92 \pm 1.25$
Брзина раста (cm/год.) Height velocity (cm/yr)	$2.50 \pm 0.89$	3.25	$2.60 \pm 0.87$
ССД брзине раста Height velocity SDS	$-3.19 \pm 1.65$	-2.95	$-3.19 \pm 1.18$
ССД циљне висине Target height SDS	$-3.29 \pm 1.10$	-3.61	$-3.34 \pm 1.02$
ССД телесне масе Body weight SDS	$-3.01 \pm 4.43$	-2.85	$-2.84 \pm 1.58$
ИТМ ( $kg/m^2$ ) BMI ( $kg/m^2$ )	$15.77 \pm 2.48$	13.47	$15.82 \pm 2.35$
ССД ИТМ BMI SDS	$-1.48 \pm 1.28$	-2.00	$-1.27 \pm 1.26$

\* болесници на хемодијализи; \*\* болесници који нису на хемодијализи; ССД – скор стандардне девијације; ИТМ – индекс телесне масе  
\* haemodialysis patients; \*\* non-haemodialysis patients; SDS – standard deviation score; BMI – Body Mass Index

**Табела 2.** Просечне вредности ауксолошких и биохемијских параметара болесника на хемодијализи пре примене хормона раста и после шест месеци, годину дана и две године лечења

**Table 2.** Mean values of auxological and biochemical parameters for haemodialysis patients before and after six months, one year and two years of growth hormone treatment

Параметар Parameter	Пре лечења Before therapy	После шест месеци After six months	После једне године After one year	После две године After two years	<i>p</i>	
ССД телесне висине Body height SDS	$-3.01 \pm 1.32$	$-2.71 \pm 1.25$	$-2.77 \pm 0.16$	$-2.07 \pm 0.55$	=0.5	
Брзина раста (cm/година) Height velocity (cm/year)	$2.50 \pm 0.89$	$7.54 \pm 2.26$	$6.59 \pm 2.09$	$5.25 \pm 1.73$	<0.0001	
ССД брзине раста Height velocity SDS	$-3.19 \pm 1.65$	$1.60 \pm 3.43$	$0.14 \pm 2.71$	$-0.84 \pm 1.94$	<0.0001	
ССД циљне висине Target height SDS	$-3.29 \pm 1.10$	$-3.48 \pm 1.04$	$-3.23 \pm 2.28$	$-2.85 \pm 1.29$	>0.05	
IGF-1 (ng/ml)	$203.5 \pm 118.9$	$289.3 \pm 124.6$	$284.8 \pm 199.3$	$259.3 \pm 156.7$	>0.05	
IGFBP-3 ( $\mu g/ml$ )	$6.77 \pm 2.29$	$8.81 \pm 4.26$	$7.23 \pm 1.94$	$8.54 \pm 1.24$	>0.05	
PTH (ng/l)	Пре пубертета Non pubertal	$437.7 \pm 543.9$	$685.4 \pm 825.1$	$748 \pm 296.6$	$377.2 \pm 338.9$	0.442
	Рани пубертет Early pubertal	$501 \pm 434$	$618.6 \pm 483$	$1179.2 \pm 744.4$	$326.4 \pm 265.5$	0.039

## Болесници на хемодијализи

Главни резултати о овим испитаницима дати су у табели 2.

У односу на годину пре почетка лечења, средња брзина раста испитаника на хемодијализи се значајно повећала током прве године примене хормона раста ( $p < 0,0001$ ) са почетних  $2,5 cm$  на  $6,59 cm$  (Графикон 1). Сви болесници су расли брзином већом у односу на годину дана пре лечења, када им је годишњи пораст телесне висине у просеку био  $2,5 cm$ . После прве године примене хормона раста средња брзина раста ових болесника и даље је била статистички значајно већа него током контролног периода: порасла је са  $2,5 cm$  на  $5,25 cm$  ( $p = 0,004$ ). У складу с резултатима повећања брзине раста је и статистички значајно повећање ССД за брзину раста. Током прве године ССД за брзину раста се повећао са  $-3,19 \pm 1,65$  на  $0,14 \pm 2,71$  ( $p < 0,001$ ), а после друге године на  $-0,84 \pm 1,94$  ( $p < 0,001$ ).

За разлику од брзине раста, статистички значајно повећања телесне висине испитаника на хемодијализи није било (Графикон 2). Током прве године лечења телесна висина ових болесника се повећала са  $-3,01 \pm 1,32$  СД на  $-2,77 \pm 0,16$  СД ( $p = 0,063$ ), а током друге године на  $-2,07 \pm 0,55$  СД ( $p = 0,501$ ). Слични резултати су добијени и за циљну висину према висини родитеља (Табела 2).

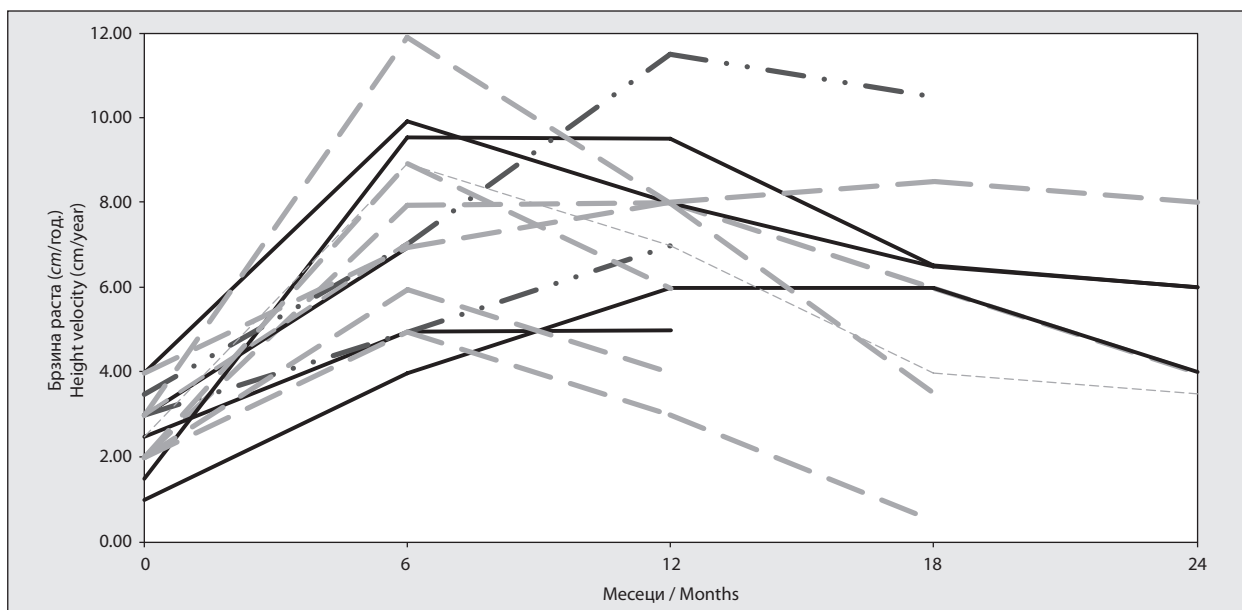
Средње повећање зрелости костију током примене хормона раста износило је  $1,125$  годишње.

Током лечења нису забележене значајне промене телесне масе, индекса телесне масе и ССД за ове параметре, смањења дебљине кожных набора и вредности IGF-1 и IGFBP-3. Такође није било значајних промена нивоа гликозе, укупних протеина, албумина, калцијума, холестерола и триглицерида (Табела 2). Забележено је, међутим, значајно смањење нивоа фосфора у крви после друге године лечења ( $p < 0,001$ ), што се доводи у везу са стриктнијом контролом примене калцијума, фосфора и PTH и одговарајућих терапијских корекција. Функција штитасте жлезде такође није показала значајнија одступања у односу на период пре примене хормона раста (Табела 2).

Значајно повећање концентрације *PTH* забележено је једино код испитаника у раном пубертету, и то после прве године лечења. Средња вредност *PTH* се са  $501 \pm 434$  ng/l, колико је била на почетку студије, повећала на  $1179 \pm 744$  ng/l на крају прве године примене хормона раста ( $p=0,039$ ). На крају друге године средња вредност овог параметра је, због искључења два болесника у пубертету код којих је дошло до погоршања секундарног хиперпаратиреоидизма после годи-

ну дана лечења (повећање нивоа *PTH*, погоршање реналне остео дистрофије и стагнације у брзини раста), била чак мања него на почетку лечења –  $326,4 \pm 265,5$  ng/l ( $p=0,442$ ).

Примена рекомбинантног хуманог хормона раста је обустављена код шест болесника који су подвргнути трансплантацији бубрега: код два после шест месеци, код два после годину дана, а код два после две године лечења.

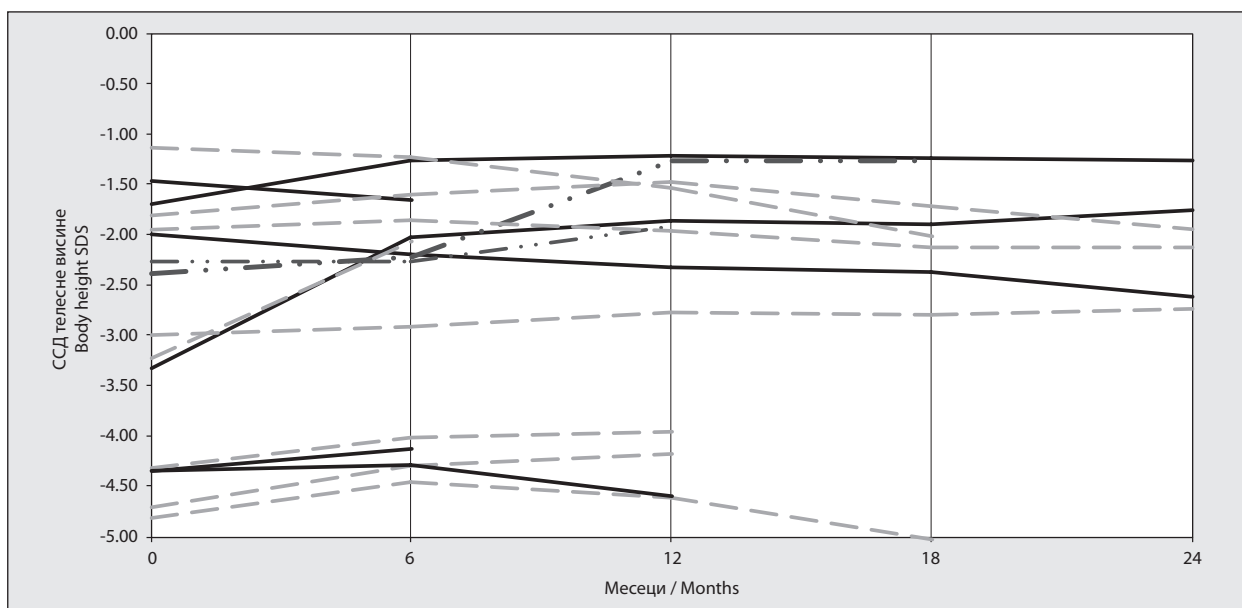


**Графикон 1.** Индивидуалне брзине раста током лечења хормоном раста

**Graph 1.** Individual evaluation of growth velocities during growth hormone treatment

правилно испрекидана линија – болесници у пубертету; пуна линија – препубертетски болесници; неправилно испрекидана линија – болесници који нису били на хемодијализи

fulfilled line – prepubertal patients; monotonous interrupted line – pubertal patients; variably interrupted line – non-haemodialysis patients



**Графикон 2.** Индивидуални ССД за телесну висину током лечења хормоном раста

**Graph 2.** Individual evaluation of body height SDS during growth hormone treatment

правилно испрекидана линија – болесници у пубертету; пуна линија – препубертетски болесници; неправилно испрекидана линија – болесници који нису били на хемодијализи

fulfilled line – prepubertal patients; monotonous interrupted line – pubertal patients; variably interrupted line – non-haemodialysis patients



## Болесници који нису били на хемодијализи

Хормон раста је примењен код само два болесника која нису била на хемодијализи: шестоипогодишњег дечака са Дентовим синдромом (хипофосфатемијски рахитис с тубуларном протеинуријом) и седмогодишње девојчице са Женовим (*Jeune*) синдромом (торакална дисплазија, диспропорционално низак раст и нефропатија) и умереном ХИБ. Одговор на лечење био је одличан код оба болесника, али је код дечака био нешто бољи. Током прве године лечења дечак је порастао 15,96 *cm*. Функција његових бубрега је остала стабилна (клиренс креатинина око 100 *ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*), а забележено је и значајно повећање протеинурије (са 1969 на 3186 *mg* током 24 часа). Девојчица је после прве године лечења порасла 9,08 *cm*, а истовремено се клиренс креатинина смањио са 40,8 на 30,5 *ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*.

## ДИСКУСИЈА

Главни циљ лечења деце са ХИБ и терминалном инсуфицијенцијом бубрега (ТИБ) је оптимизација нормалног раста и развоја. Застој у расту и развоју деце и адолесцената са ТИБ је условљен многим факторима. Релативна резистенција на дејство хормона раста је, уз слабу исхрану, ацидозу, анемију, остеоидистрофију и инфламацију, један од разлога лошег раста. Адекватна исхрана и примена витамина Д и минералних суплемената нису довољне за побољшање раста и развоја деце са ХИБ. Такође, сам почетак терапије замене функције бубрега неким од видова дијализе не доводи до унапређења раста ових болесника.

Хормон раста је први пут почео да се примењује у супрафизиолошким дозама за лечење ниског раста болесника са ХИБ пре више од двадесет година (први рад Ричарда Фајна објављен 1988. године). Код нас је прва свеобухватнија примена хормона раста почела 2003. године, годину дана после објављивања рада проф. Олге Јовановић о примени хормона раста код деце с разним стадијумима слабости функције бубрега [20]. Општеприхваћена и досада широм света примењивана препорука је да се код све деце са ХИБ која заостају у расту хормон раста примени што пре, како би се спречио иреверзибилни губитак потенцијала раста. И поред доступности хормона раста, напретка у лечењу анемије, реналне остеоидистрофије и побољшане исхране, 41% деце и адолесцената који су били на програму хроничне хемодијализе у Сједињеним Америчким Државама у последњем кварталу 2001. године било је ниског раста [21].

У Србији је од маја 2003. године почела примена хормона раста код болесника на хемодијализи са заостатком у расту већим од -2,0 СД за висину или брзину раста у односу на одговарајући узраст и пол. Резултати примене хормона раста код ове релативно мале популације потврдили су ефикасност хормона раста коју су запазили и други аутори [10, 21, 22]. Средња брзина раста болесника на хемодијализи се више

него удвостручила, како током прве године лечења (са 2,25 на 6,59 *cm*), тако и током друге (на 5,25 *cm*). У нашем истраживању, за разлику од већине других студија [21, 22], иако је забележен изванредан напредак у телесној висини болесника, ССД за овај параметар није досегао статистичку значајност.

Ефикасност примене хормона раста је значајно мања код болесника на хемодијализи него код болесника са ХИБ [23], што је запажено и код једне испитанице наше студије код које је лечење започето у преддијализном периоду. Иако је код ње утврђено погоршање функције бубрега, вероватно је реч о природном току болести бубрега, с обзиром на то да годину дана пре почетка примене хормона раста код ње није измерен ниво креатинина и да је у питању болест која у овом стадијуму показује природно годишње напредовање. Иако нема дуготрајних контролисаних студија о примени хормона раста код деце на дијализи, установљено је да код њих има значајног побољшања раста захваљујући овој терапији [9, 10].

Током трајања студије такође је први пут примењен хормон раста код дечака са Дентовим синдромом. У литератури постоје подаци о примени овог хормона код десет болесника с хипофосфатемијским рахитисом који је везан за X-хромозом [24]. Аутори су забележили статистички значајан напредак линеарног раста после шест и девет, али не и после дванаест месеци примене хормона раста код ових болесника. Код испитаника нашег истраживања засада нема објашњења за повећање протеинурије које је изазвано применом хормона раста. Током лечења није било нежељених ефеката, од којих су најчешћи оток и црвенило на месту примене лека.

Код испитаника који су били у раном стадијуму пубертета после прве године лечења забележили смо значајно повећање вредности *PTH*. Сматра се да се ово повећање јавља услед повећаног метаболизма костију, те да не би требало да се разматра као разлог прекидања терапије [25]. У нашем истраживању је код два болесника – девојчице с тешком системском болешћу и оксалозом и дечака који је већ имао тешке секвеле реналне остеоидистрофије на коштаном-мишићном систему – обустављена примена хормона раста, јер се код њих, и поред тога, смањила брзина раста на мање од 2 *cm* годишње. Поремећај нивоа гликозе током редовних месечних анализа није забележен, иако није посматрано лучење инсулина, за које је описано да је поремећено код појединих болесника који се лече хуманим хормоном раста [19].

## ЗАКЉУЧАК

Прва студија примене хормона раста у нашој земљи показала је да се значајно повећала средња брзина раста болесника на хемодијализи у првој и другој години лечења. Код 16 испитаника током највише три године примене лека није било значајнијих нежељених ефеката терапије. Хормон раста је сигуран и ефикасан у по-

бољшању брзине раста болесника са ХИБ и ТИБ. Достицање средњег перцентила за циљну висину применом хормона раста пре трансплантације бубрега више-струко повећава могућност достизања нормалне коначне висине код деце и адолесцената са ХИБ и ТИБ.

Сматрамо да је неопходна шири примена хормона раста у нашој средини пре дијализе и трансплантације бубрега, како би болесници, пре него што наступи време за трансплантацију, достигли нормалан раст и телесну висину за одговарајући узраст и пол.

## ЛИТЕРАТУРА

- Challa A, Krieg RJ Jr, Thabet MA, Veldhuis D, Chan JC. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *Am J Physiol.* 1993; 265:E547-3.
- Challa A, Chan W, Krieg RJ Jr, Thabet MA, Liu F, Hintz RL, et al. Effect of metabolic acidosis on the expression of insulin-like growth factor and growth hormone receptor. *Kidney Int.* 1993; 44:1224-7.
- Roelfsema V, Clark RG. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: Its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:1297-306.
- Fennell RS 3rd, Orak JK, Hudson T, Garin EH, Idrani A, Howard R, et al. Growth in children with various therapies for end-stage renal disease. *Am J Dis Child.* 1984; 138:28-31.
- Furth SL, Stablein D, Fine RN, Dowe NR, Fivush BA. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics.* 2002; 109:909-13.
- Mehls O, Ritz E. Skeletal growth in experimental uremia. *Kidney Int.* 1983; 24:53-62.
- Koch VH, Lippe BM, Nelson PA, Boechat I, Sherman BM, Fine RN. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr.* 1989; 115:365-71.
- Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Pelman AJ. Growth in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr.* 1994; 124:374-82.
- Tönschoff B, Mehls O, Heinrich U, Blum W, Ranke M, Schauer A. Growth-stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Pediatr.* 1990; 116:561-6.
- Bérard E, Crosnier H, Six-Beneton A, Chevallier T, Cochat P, Broyer M. Recombinant human growth hormone treatment of children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:304-10.
- Fine RN, Yadin O, Moulten L, Nelson PA, Boechat MI, Lippe BH. Extended recombinant human growth hormone treatment after renal transplantation in children. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 2:5274-83.
- Guest G, Bérard E, Corsnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M, on behalf of the French Society of Pediatric Nephrology. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:437-46.
- Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, Kohaut E. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of NAPRTCS. *Kidney Int.* 2002; 62(2):688-96.
- Fine RN, Stablein D. Long-term use of rhGH in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(3):404-8.
- Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wolff ED, de Jong MC, et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. *Lancet.* 1994; 343:1313-7.
- Boechat M, Winters W, Hogg R, Fine RN, Watkins SL. Avascular necrosis of the femoral head in children with chronic renal disease. *Radiology.* 2001; 218:411-3.
- Kaufman D. Growth hormone and renal osteodystrophy: case report. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:157-9.
- Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I and benign intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 1993; 329:665-6.
- Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth hormone treatment. *Lancet.* 2000; 355:610-3.
- Jovanović O. Rekombinantni humani hormon rasta u lečenju zaostajanja u rastu dece sa smanjenom funkcijom bubrega. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130(3-4):121-5.
- Gorman G, Fivush B, Frankenfield D, Warady B, Watkins S, Brem A, et al. Short stature and growth hormone use in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:1794-800.
- Crompton CH; Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association. Long-term recombinant human growth hormone use in Australian children with renal disease. *Nephrology (Carlton).* 2004; 9(5):325-30.
- Wühl E, Haffner D, Nissel R, Schaefer F, Mehls O. Short dialysed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:294-8.
- Makitie O, Toiviainen-Salo S, Marttinen E, Kaitila I, Sochett E, Sipilä I. Metabolic control and growth during exclusive growth hormone treatment in X-linked hypophosphatemic rickets. *Horm Res.* 2008; 69(4):212-20.
- Watkins SL. Is severe renal osteodystrophy a contraindication for recombinant growth hormone treatment? *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:351-4.

## Recombinant Human Growth Hormone Treatment In Short Children With Renal Disease – Our First Experience

Brankica Spasojević-Dimitrijeva, Mirjana Kostić, Amira Peco-Antić, Divna Kruščić, Mirjana Cvetković, Gordana Miloševski-Lomić, Dušan Paripović

Nephrology Department, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Growth retardation is a hallmark of chronic illnesses such as chronic kidney disease in children, and it is associated with increased morbidity and mortality. The growth hormone (GH) resistance observed in uraemia can be overcome by supraphysiological doses of exogenous GH.

**Objective** We would like to present our first results of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment, mainly in children on haemodialysis.

**Methods** Sixteen children, aged 4.5-17.1 years (mean age  $11.25 \pm 3.57$ ) with height below -2.0 standard deviation score (SDS) for age or height velocity below -2.0 SDS for age, were selected to receive rhGH therapy at our Nephrology and Haemodialysis Department. Most of them were on haemodialysis (14 children) with mean spent time  $2.88 \pm 2.68$  years (0-9 years) before the initiation of rhGH therapy. One half of patients were prepubertal (8 children) and the second half were in early puberty (testicular volume between 4 and 8 ml for boys and breast development B2 or B3 in girls). All patients received

28-30IU/m<sup>2</sup> rhGH per week by daily subcutaneous injection. The year before rhGH therapy served as a control period.

**Results** During the first year of treatment, mean height velocity in haemodialysis patients increased from 2.25 cm/year to 6.59 cm/year ( $p < 0.0001$ ) and in the second year it was 5.25 cm/year ( $p = 0.004$ ). The mean height SDS in haemodialysis children did not improve significantly during the first year of rhGH treatment (from -3.01 SDS to -2.77 SDS,  $p = 0.063$ ). Neither weight nor the body mass index varied compared with the pretreatment period. Two patients developed worsened secondary hyperparathyroidism and were excluded from the study, but the relationship with rhGH remains uncertain.

**Conclusion** Mean height velocity significantly improved during rhGH therapy in haemodialysis patients. No significant side-effects were observed in children during three-year treatment with GH.

**Keywords:** growth hormone; children; growth retardation; haemodialysis

Примљен • Received: 04/02/2009

Ревизија • Revision: 12/03/2009

Прихваћен • Accepted: 10/12/2009