

РЕКОМБИНАНТНИ ХУМАНИ ХОРМОН РАСТА У ЛЕЧЕЊУ ЗАОСТАЈАЊА У РАСТУ ДЕЦЕ СА СМАЊЕНОМ ФУНКЦИЈОМ БУБРЕГА

Олга ЈОВАНОВИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Узрок заостајања у расту деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега између осталог лежи у резистенцији периферних ткива на дејство хормона раста. Примена рекомбинантног хуманог хормона раста у супрафизиолошким дозама превазилази овај проблем и доводи до значајног убрзања раста тих болесника. У бројним радовима у литератури описани су позитивни, статистички високо значајни ефекти овог хормона ка убрзавању растења деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега. У овом раду дат је преглед вишегодишњег искуства мултицентричних и контролисаних студија у примени фармаколошких доза хормона раста код деце са свим степенима ослабљене функције бубрега, од почетног, преко дијализе до трансплантисаног бубрега. Поред ефеката на раст, описана су и друга метаболичка дејства хормона раста и дат преглед описаних нежељених ефеката. У закључку је дата широм света општеприхваћена и примењивана препорука о што ранијој примени хормона раста код све деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега код којих је испољен проблем заостајања у расту.

Кључне речи: хормон раста рекомбинантни, инсуфицијенција бубрега. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Заостајање у расту код деце готово је редовна последица хроничне инсуфицијенције бубрега. Према регистру Европског друштва за дијализу и трансплантацију (EDTA), 62 посто дечака и 41 посто девојчица, код којих је хемодијализа почета пре петнаесте године живота, остају у адултном добу мали растом, тј. нижи за две до три стандардне девијације за хронолошки узраст [1]. Код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега на рођењу, заостатак у расту настаје већ у утерусу и у прве две године живота [2]. Деца у прве две године живота остваре 50 посто потенцијала растења. Убрзање раста у пубертету код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега касни и смањене је амплитуде, доводећи до још знатнијег заостајања у расту [3]. Потер (Potter) и сарадници [4] и Ван Димен Стинвурд (*van Diemen-Steenvoorde*) и сарадници [5] у својим радовима реферишу да и болесници с трансплантисаним бубрегом својом висином раста остају нижи за 2,3 стандардне девијације висине.

Патогенетски механизми заостајања у расту су бројни и условљени ослабљеном функцијом бубрега. Ту спадају анемија, ацидоза, малнутриција, поремећаји метаболизма воде и електролита, ренална остео дистрофија и неефикасност самог хормона раста, тј. резистенција на његово дејство. Кларис-Апијани (*Clariss-Appiani*) и сарадници [6] су испитивали однос између заостајања у расту и функције бубрега, концентрације уреје у крви, паратхормона и уноса калорија. Константовали су да постоји повезаност између ових параметара. Наиме, заостајање у расту је веће уколико је функција бубрега слабија, нижи калоријски унос, веће концентрације уреје и паратхормона у крви. Међутим, побољшање свих ових параметара у лечењу не води само по себи до великог побољшања у расту, тако да ови болесници не достижу

својом висином одговарајући хронолошки узраст. Као узрочници успореног растења код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега резистенција на дејство ендогеног хормона раста је међу последњим параметрима заостајања у расту који су током година препознати. Први експериментални рад на пацовима потиче из 1983. године. Тада је констатовано да супрафизиолошке дозе хормона раста доводе до знатног убрзања раста [7].

Патофизиологија хормона раста у хроничној инсуфицијенцији бубрега

Хормон раста је једноструки полипептид од 191 аминокиселине с два интрамолекуларна дисулфидна моста. Секреција хормона раста из предње жлезде хипофизе регулисана је стимулишућим дејством рилизинг-фактора и инхибиционим дејством соматостатина. Излучени хормон раста стимулише стварање соматомедина С, (тј. *insulin-like growth factor 1* или *IGF-1*), који се ствара у јетри. Јетра је главни извор циркулишућег *IGF-1*, мада се он ствара и у другим ткивима. Бубрег је главни орган метаболичке разградње и једног и другог, те се у терминалној фази могу да наћу лако повишени нивоји [8]. Било је потребно десет година интензивних истраживања узрока резистенције на дејство хормона раста односно *IGF-1*. Основни узрок резистенције на дејство нормално излученог хормона раста код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега лежи у високом афинитету везивања носача протеина за *IGF-1* [9, 10]. Биолошко дејство *IGF-1* остварује се путем рецептора *IGF-1*. Протеински носачи за *IGF-1* високог су афинитета за везивање управо за то исто место. Својим везивањем носачи протеина блокирају дејство *IGF-1* и тако настаје резистенција ткива на дејство хормона раста.

Описано је укупно шест носача протеина, од којих су најбоље проучена три: *IGFBP-1*, *IGFBP-2* и *IGFBP-3*. Носач протеина *IGFBP-3* главни је носач протеина који циркулише у комплексу од 150-kDa . Тансхоф (*Tanshoff*) и сарадници [11] су мерили концентрацију *IGF-1* и *IGFBP* у групи од 54 болесника. Нашли су да су концентрације *IGFBP-1* лако повишене, док су концентрације *IGFBP-2* и *IGFBP-3* повишене јасно, а при томе су концентрације *IGF-1* биле нормалне. Тако је биоактивност *IGF-1* у серуму снижена упркос његовој нормалној или лако повишеној концентрацији. Повишене концентрације *IGFBP-3* објашњавају се његовим сниженим клиренсом у хроничној инсуфицијенцији бубрега: код болесника с трансплантисаним бубрегом настаје пад и нормализација концентрације.

Хормон раста показује директно дејство или путем *IGF-1* бројна физиолошка дејства и ефекте на бубреге [12]. Од посебног значаја су дејство на метаболизам угљених хидрата и масти, воде и електролита, фосфата и калцијума, на метаболизам кости, као и анаболичка дејства на укупну масу тела. Хормон раста изазива ретенцију воде и натријума посредством интеракције са системом ренин-ангиотензин-алдостерон. На метаболизам калцијума и фосфора утиче изазивајући њихову ретенцију повећањем ресорпције у бубрезима и дигестивном тракту. Хормон раста изазива стварање 1,25-дихидроксивитамина *D*, стимулишући активност алфа-хидроксилазе у бубрегу, а на метаболизам кости утиче још и стимулацијом синтезе колагенских и неколагенских протеина и стимулацијом минерализације. У клиничком раду, на групи од 18 болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега, ван дер Слуис и сарадници [13] су испитивали утицај хормона раста на садржај минерала у костима, раст и укупну масу тела током две године. У том периоду настало је повећање густине костију у пределу лумбалне кичме, тј. у аксијалном скелету, како је утврђено методом апсорпциометрије. Антропометријским мерењима констатовано је повећање укупне масе тела. Испитивање могућих нежељених ефеката хормона раста ишла су трагом акромегалије, код које постоји ексцесивно патолошко лучење хормона раста. Иако су терапијске дозе примењене касније у лечењу деце, стотинама пута мањих од оних у акромегалији, она је послужила као путоказ у изучавању могућих нежељених ефеката хормона раста [14]. Ту спадају: метаболизам угљених хидрата, тј. склоност ка дијабетесу мелитусу, метаболизам липида, тј. склоност ка хиперлипидемији, функција тироидне жлезде, тј. склоност ка хипертиреози, метаболизам калцијума и фосфора, притисак крви, интракранијумски притисак, функција бубрега и малигнитети. У експериментима на псима, високе дозе хормона раста доводе до хипергликемије и хиперинсулинемије [15]. Хормон раста показује липолитичко дејство на масно ткиво, те се код болесника с акромегалијом често описује хиперлипидемија. Посебно место заузима утицај хормона раста на јачину, односно величину (обим) филтрације у гломерулима и протока крви кроз бубреге. Постоје бројни експери-

ментални радови у којима је проучаван ефекат високих доза хормона раста на ова два параметра [16, 17]. Један од последњих је рад Кавагучија (*Kawaguchia*) и сарадника [16]. Продужено дејство хормона раста испитивано је код четири групе пацова с хроничном инсуфицијенцијом бубрега. Групе су састављане према величини ординираних доза хормона раста. Констатовано је да је код пацова под највећим дозама најнижи клиренс креатинина, најнижи и највећи индекс склерозе гломерула. Претпоставља се да је кроз фазу хиперфилтрације постепено настала гломерулосклероза и пад клиренса креатинина. Све време су мерене концентрације *IGF-1* и није констатована разлика међу групама. Зато се претпоставља директно дејство хормона раста на детериоризацију грађе и функције бубрега. Код болесника с акромегалијом постоји појачана филтрација у гломерулима и повећан проток кроз бубреге, док је код питуитаризма смањено и једно и друго [17].

Клиничка примена хормона раста у лечењу заостајања у расту деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега

Први клинички рад о примени супрафизиолошких доза хуманог рекомбинантног хормона раста на децу с хроничном инсуфицијенцијом бубрега објављен је 1988. године, и то после шестомесечног искуства. Иста група аутора, из тима Ричарда Фајна (*Riccard Fine*), објавила је следеће, 1989. године, резултате на истој групи болесника после годину дана надгледања [18]. Група је бројала само пет болесника препубертетског узраста и са значајним заостајањем у расту. Мерила за почетак терапије били су: заостајање у расту изражено путем две стандардне девијације или већим, старост кости мања од 12,5 година за дечаке односно 11 година за девојчице, инсуфицијенција бубрега с клиренсом између 5 и 75 mL/min/1,73 m^2 , стадијум пубертета према Танеру мањи од два, и без других клиничких разлога заостајања у расту. Забележен је статистички значајан убрзани раст код свих болесника, без промена у сазревању кости. Рекомбинантни хормон раста је примењиван у дозама од 30 IJ/m^2 /недељно, у супкутаном ординирању, свакодневно. После овога, следи низ клиничких радова с већим бројем болесника, мултицентричне студије, контролне студије и испитивања с посебним освртом на нежељена дејства. Тако, Рес (*Rees*) и сарадници [19] реферишу 1990. године о 18 болесника, од којих шест с трансплантисаним бубрегом, и шест у пубертетском добу. Следе радови с дужим надгледањем болесника. Тоншоф (*Tanshoff*) и сарадници [20] реферишу о двогодишњем искуству у групи од 61 болесника. Болесници су сврстани у три групе: с хроничним нефритисом, на дијализи и с трансплансираним бубрегом. Болесници на дијализи су показали мање убрзање раста у односу на остале групе. Убрзање раста је било реда величине 9,2 cm годишње у односу на претерапијски раст од 4,1 cm . У другој години лечења брзина раста износила је 6,6 cm . Никаквих нежељених ефеката терапије није било током две године. Овакав двогодишњи раст довео је до нормализа-

ције раста код 8 од 16 болесника с претерминалном инсуфицијенцијом бубрега. О достизању петог перцентила за раст реферише касније и Фин (*Fine*) са сарадницима [21] у групи од девет болесника који су надгледани 12-36 месеци. У тој студији брзина раста повећана је од $5,0 \pm 1,1$ cm годишње на $8,5 \pm 1,3$ cm, затим на $8,2 \pm 1,8$ cm и $8,1 \pm 1,8$ cm годишње, после 12, 24 и 36 месеци. Повећане су и тежина тела и средњи обим надлактице. Код свих болесника је забележен знатан пораст *IGF-1*. Алкална фосфатаза је значајно расла у првој години надгледања, што није био случај током друге и треће године. Нивои липида, калцијума и фосфора су остали без знатнијих промена. Иста група аутора реферише касније и о петогодишњем искуству [22]. Лечено је једанаест болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега. Убрзање раста током тог времена довело је до промене *SDS* од -3,21 на -0,85. Забележен је и значајан пораст тежине тела и обима надлактице, што говори о анаболичким ефектима рекомбинантног хормона раста. У тако дугом периоду лечења дозе рекомбинантног хормона раста су прилагођаване променама површине тела, а код неких болесника је прављена пауза у примени лека када је достигнут педесети перцентил за средњу висину родитеља, тј. када је достигнут генетски потенцијал растења. У овој петогодишњој студији нежељених ефеката терапије није било. Дијализа је почела код три болесника после 18, 36 и 59 месеци, што представља очекивану прогресију инсуфицијенције бубрега. Клиренс креатинина код споменута три болесника износио је 14-17 mL/min/1,73 m² на почетку терапије. Фин и сарадници [23] су објавили и мултицентричну контролну студију са слепом пробом. Од 125 болесника у хроничној инсуфицијенцији бубрега и препубертетском узрасту, код 82 је примењиван рекомбинантни фактор раста, а код осталих плацебо, у трајању од две године. Испитивањима је обухваћено седамнаест медицинских центара у САД. Испитивани су сви параметри уобичајени за ову врсту испитивања: раст тела у висину, старост кости, биохемијски параметри, тест *GTT* с испитивањем гликемије и инсулина и *IGF-1*. Код болесника под терапијом рекомбинантним хормоном раста стандардизовани раст се током две године испитивања побољшао од -2,94 на -1,55 *SDS*, док је у групи плацебо продубљено заостајање у расту од -2,82 на -2,91 *SDS*. У првој години је забележено веће убрзање раста од $10,7 \pm 3,1$ cm годишње, док је у другој оно износило $7,8 \pm 2,1$ cm годишње. У групи плацебо брзина раста је износила $6,5 \pm 2,6$ cm у првој и $5,5 \pm 1,9$ cm годишње у другој. Константовано је да нема значајне разлике у израчунатом клиренсу у пробној и контролној групи током две године надгледања. Концентрације глукозе наште и два сата после оптерећења нису се разликовале у обе групе. Једино су у првој години надгледања нивои инсулина били нешто повишени током теста. Тај налаз се нормализовао у другој години надгледања болесника. Убрзање раста није било праћено убрзањем сазревања кости [2, 3].

И друге мултицентричне студије реферишу сличне резултате. Европска мултицентрична студија рефери-

ше о 103 болесника препубертетског узраста, од којих 34 на дијализи, а остали у хроничној инсуфицијенцији бубрега [24]. Укупно надгледање болесника износи две године. Закључак ове студије је да рекомбинантни хормон раста доводи до повећања брзине раста у првој години више него у другој. Веће убрзање раста забележено је код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега него код оних на дијализи. Смањивање филтрације гломерула није било веће од оног пре почетка терапије, рачунате у годишњим интервалима. Примењивана је уобичајена доза рекомбинантног хормона раста од 30 IU/m²/недељно и прилагођавана је свака три месеца у складу с растом болесника. У првој години надгледања забележен је пораст висине тела од 109,5 на 119 cm, односно повећање брзине раста од 4,7 на 9,4 cm годишње. При томе се *SDS* променио од -2,7 на -1,9. У другој години надгледања болесника брзина раста је износила 6,8 cm годишње. Забележено је значајно повећање нивоа алкалне фосфатазе и у првој и у другој години надгледања. Од нежељених ефеката забележено је погоршање реналне остеодинтрофије код три болесника: клизајућа епифиза, остеонекроза главе фемура и погоршање сколиозе.

Хормон раста код болесника с трансплантацијом бубрега

Имуномодулациона дејства хормона раста су позната: стимулисање пролиферације ћелија *T*, стимулисање стварања антитела, стимулисање синтезе интерлеукина-два, повећавање активности природних "ћелија убица" и стимулисање лимфобластидних ћелија [25]. Из тих разлога обрађена је посебна пажња на болеснике с трансплантатом и то на кризе акутног одбацивања и на саму функцију трансплантата. Бенфилд (*Benfield*) и сарадници [25] су испитивали дванаест болесника методом мешане културе. У две од дванаест мешаних култура показао се повишен имунски одговор уз примену рекомбинантног хормона раста. Хормон раста повећава пролиферацију, цитотоксичност и експресију интерферона гама током мешане културе. Клинички радови ипак нису тако обесхрабрујући. Чеверс (*Chavers*) и сарадници [26] су испитивали осам болесника под терапијом рекомбинантног хормона раста, с посебном пажњом на функцију бубрега и кризе одбацивања. Болесници су претходно надгледани најмање годину дана, а надгледање терапије трајало је 20 ± 8 месеци. После дванаест месеци лечења хормоном раста, креатинин у серуму је порастао од $1,3 \pm 0,7$ mg/dL на $3,4 \pm 4,2$ mg/dL. Истовремено се клиренс креатинина смањило од 58 ± 20 mL/min/1,73 m² на 37 ± 18 mL/min/1,73 m². Ови резултати нису показали статистички значајну разлику, иако се тренд опадања функције бубрега уочава. За то време, код два болесника су настале акутне кризе одбацивања, и то после претходних 5 и 6 година без кризе. Јохансон (*Johansson*) и сарадници [27] су упоређивали болеснике с хроничном инсуфицијенцијом бубрега и трансплантатом бубрега у погледу ефеката рекомбинантног хормона раста. Студија је била мултицентрична и обухватила је 39

болесника с трансплантисаним бубрегом. Код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега забележен је бољи раст него код оних с трансплантатом бубрега. Код првих, брзина раста се повећала од 4,8 на 10 *cm* годишње, а код других, од 2,6 на 6,2 *cm* годишње. Болесници с трансплантисаним бубрегом су мање убрзали раст тела, највероватније услед примене кортикостероидних средстава. У групи од 39 болесника с трансплантатом бубрега код четири је забележен пораст креатинина у серуму. Код двоје од њих нестабилност скокова нивоа креатинина забележена је и у години пре примене терапије. Код једног болесника утврђен је изостанак сарадње у коришћењу имуносупресивних лекова, а код четвртог је узрок пораста нивоа креатинина остао нејасан. Хистолошку анализу дејства рекомбинантног хормона раста на трансплантисани бубрег дала је група француских аутора [28]. Анализовано је 20 болесника сврстаних у две групе: они код којих се функција бубрега постепено смањивала (13 болесника) и они код којих је остала очувана под терапијом хормона раста (7 болесника). Трајање терапије рекомбинантним хормоном раста износило је од шест месеци до пет година, а почето је осамнаест месеци до девет година после обављене трансплантације бубрега. Код болесника код којих се криза одбацивања јавила под терапијом хормоном раста констатована је или хипертрофија гломерула, тубула и јукстагломерулног апарата, без промена на крвним судовима, или погоршање лезија у тубулоинтерстицијуму, фиброза интерстицијума, атрофија тубула и промене на крвним судовима.

Можда је терапија рекомбинантним хормоном раста код болесника с трансплантисаним бубрегом оно какво предлажу Симон и сарадници [1] најбоље решење овог проблема. Они су лечили болеснике у хроничној инсуфицијенцији бубрега пре трансплантације бубрега током $2,6 \pm 1,6$ година. После трансплантације и прекида примене хормона раста болесницима у препубертетском добу наставио се делимични убрзани раст почет под терапијом. Код болесника у пубертетском добу то није био случај, већ само код болесника у препубертетском добу. На основу овога се закључује да терапија рекомбинантним хормоном раста треба да почне што раније код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега како би се до трансплантације бубрега достигла нормална крива раста тела.

Нежељена дејства терапије хормоном раста

Осим проблема с болесницима с трансплантисаним бубрегом и опрезности у примени рекомбинантног хормона раста и код болесника с претерминалном инсуфицијенцијом бубрега, остала могућа нежељена дејства су ретка односно спорадична. У литратури су описани спорадични случајеви појаве транзитивног дијабетеса мелитуса, повећаног притиска у кранијуму и погоршање стања реналне остеоидиофије. Могућа нежељена дејства на метаболизам угљених хидрата, липида и функцију бубрега већ су описана. Ренална остеоидиофија захтева посебну опрезност у надгледању болесника под терапијом ре-

комбинантним хормоном раста. Иако су описани само спорадични случајеви погоршања реналне остеоидиофије за време ове терапије, то је скренуло пажњу на нежељени ефекат [29]. Ваткинс (*Watkins*) [30] је навео у једном ревијском раду преглед литературе и анализирао 434 болесника у шест студија с аспекта реналне остеоидиофије. Запазио је једино редовно повећану алкалну фосфатазу, док су концентрације калцијума, фосфора, паратхормона и рендгенограми костију остајали без значајнијих промена за време терапије рекомбинантним хормоном раста. Повод овог рада било је питање да ли је ренална остеоидиофија контраиндикација за примену хормона раста, али је одговор био да није.

Опрезност у испитивању параметара реналне остеоидиофије и прилагођавање доза калцијума и калцитриола свакако су пожељни у спречавању евентуалног погоршања хиперпаратиреоидизма.

Од могућих компликација описана је и бенигна хипертензија у кранијуму. Она се дефинише као повећан интракранијумски притисак с појавом застојне папиле, а без експанзивног или инфективног процеса у централном нервном систему. Колер (*Koller*) и сарадници [31] су описали 15 болесника од укупно 1670 лечених хормоном раста. Време појаве симптома и знакова је износило од две недеље до три године од почетка терапије, али су најчешће настајали у прва четири месеца терапије. Симптоми и знаци су били разнородни: мучнина, повраћање, сметње у виду, узнемиреност, главобоља, нистагмус. Проблем се повлачи после укидања терапије.

ЗАКЉУЧАК

Хумани рекомбинантни хормон раста у дозама од 30 IU/m^2 /недељно значајно убрзава раст тела код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега у препубертетском узрасту, која се без ове терапије одликује значајним заостајањем у расту односно брзини раста тела. Од нежељених ефеката опрезност у надгледању потребна је код болесника с трансплантисаним бубрегом, с обзиром на ризик од појава криза одбацивања и смањивања функције трансплантата. Такође, ренална остеоидиофија захтева посебан надзор и прилагођавање доза калцијума и витамина D. Друге компликације су ретке, све су реверзибилне, тј. престају после укидања терапије. Лечење треба почети у што млађем узрасту детета, како би до времена за трансплантацију бубрега дете достигло своју нормалну криву раста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simon D, Rosilio M, Maisan A, Remy V, Loirat C, Czernichow P. Post graft development of short children treated with growth hormone before kidney graft. *Pediatr Nephrol* 1999;13:723-9.
2. Karlberg J, Schaefer F, Renincke M, Wingen AM, Ridgen S, Mehls O et al. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Early age-dependent growth impairment in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10:283-7.
3. Kleinkecht C, Broyer M, Huot D et al. Growth and development of nondialysed children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1983;24(Suppl 15):40-7.
4. Potter D, Feduska N, Nelzer J, Garovoy M, Hopper S, Duca R et al. Twenty years of renal transplantation in children. *Pediatrics* 1986;77:465-70.

5. Diemen-Steenvoorde R van, Donckerwolcke RA, Brackel H, Woolf ED, Jong MCJW. Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J Pediatr* 1987;110:351-6.
6. Claris-Appiani A, Bianchi M, Binix P, Ballabio G, Craceni M, Funario C et al. Growth in young children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1989;3:301-4.
7. Mehlz O, Ritz E. Skeletal growth in experimental uremia. *Kidney Int* 1983;21:853-62.
8. Mauras N, Raymond MW. Metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor-I in humans: Comparison with recombinant human growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1996;10:318-23.
9. Powel DR, Liu F, Baker BK, Lee PDK, Hintz RL. Insulin-like growth factor binding proteins as growth inhibitors in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10:343-7.
10. Baumann G. Growth hormone binding protein and free growth hormone in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10:328-30.
11. Tonchoff B, Blum WF, Mehls O. Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 1996;10:269-74.
12. Ogle GD, Rosenberg AR, Kainer G. Renal effects of growth hormone. Electrolyte homeostasis and body composition. *Pediatr Nephrol* 1996;6:433-8.
13. Van der Sluis IM, Boot J, Nauta AM, Hop WCJ, de Jong MCJW, Lilien MR et al. Bone density and body composition in chronic renal failure: effects of growth hormone treatment. *Pediatr Nephrol* 2000;15:221-8.
14. Oggle G, Rosenberg A, Kainer G. Renal effects of growth hormone. Renal function and kidney growth. *Pediatr Nephrol* 1992;6:394-8.
15. Saenger P, Artie KM, Di Martino_Nardi J, Fine RN. Carbohydrate metabolism in children receiving growth hormone for 5 years. *Pediatr Nephrol* 1996;10:261-3.
16. Kawaguchi H, Hattori M, Ito K. Somatic and renal effects of growth hormone in rats with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1997;11:280-4.
17. Lin JJ, Fine RN, Kaskel FJ. Growth hormone and insulin-like growth factor-I and mesangial matrix in uremic rats. *Pediatr Nephrol* 1996;10:299-303.
18. Koch VH, Lippe BM, Nelson PA, Boechar MI, Sheman BM, Fine RN. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr* 1989;115:365-71.
19. Rees L, Ringden SPA, Ward G, Preece M. Treatment of short stature in renal disease with recombinant human growth hormone. *Arch Dis in Child* 1990;65:856-60.
20. Tonchoff B, Heinrich U, Mehls O. How safe is the treatment of uremic children with recombinant human growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1991;5:454-60.
21. Fine RN. Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: Update 1990. *Acta Pediatr Scand* 1990;(Suppl 37):44-8.
22. Fine RN, Yadin O, Moulton L, Nelson PA, Boechar MI, Lippe BM. Five years experience with recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr Endocrinol* 1994;7:1-12.
23. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ for the Genetech Cooperative Study Group. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: Report of multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatrics* 1994;124(3):374-82.
24. Mehls O, Broyer M on behalf of the European/Australian Study Group. *Acta Pediatr* 1994;399:81-7.
25. Benfield RM, Vail A, Waldo FB, Bucy RP, Kohaut EC. The effects of recombinant human growth hormone responses to alloantigens in the pediatric transplant patients. *Pediatr Nephrol* 1996;10:280-2.
26. Chavers BM, Doherty L, Nevins TE, Cook M, Sane K. Effects of growth hormone on kidney function in pediatric transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1995;9:176-81.
27. Johansson G, Sietnieks A, Janssens F, Proesmans W, Vanderschueren-Lodeweyckh M, Holmerg C. Recombinant human growth hormone treatment in short children with chronic renal failure, before transplantation or with functioning renal transplants: an interim report on five european studies. *Acta Pediatr Scand* 1990;370:36-42.
28. Droz D, Guest G, Gagnadoux M, Niaudet P, Broyer M. Lesions histologiques du transplant renal et traitement par 1 hormone de croissance recombinante. *Seminaires Pierre Royer. Nephrologie Pediatrique* 1997;105-11.
29. Kaufman DB. Growth hormone and renal osteodystrophie: case report. *Pediatr Nephrol* 1998;12:157-9.
30. Watkins S. Is severe renal osteodystrophy a contraindication for recombinant human growth hormone treatment. *Pediatr Nephrol* 1996;10:351-4.
31. Koller EA, Stadel BV, Malozowski SN. Papilledema in 15 renalz compromised patients treated with growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1997;11:451-4.

OLGA JOVANOVIĆ
Univerzitetska dečja klinika
11 000 Beograd, Tiršova 10