

Поремећај раста код деце с хроничном болести бубрега

Амира Пецо-Антић^{1,2}, Бранкица Спасојевић¹

¹Универзитетска деčја клиника, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Поред значајног напретка који је постигнут у лечењу деце с хроничном болести бубрега (ХББ), заостајање у расту је и даље највидљивија компликација ХББ. Заостајање у расту лоше утиче на морбидитет и морталитет, квалитет живота и образовање деце са ХББ, а код одраслих болесника на запослење, породични живот и независно становање. Патофизиологија поремећаја раста у ХББ је комплексна и још није потпуно разјашњена. Познати су следећи фактори ризика: анорексија, малнутриција, инфламација, смањена резидуална функција бубрега, мања ефикасност дијализе, ренална анемија, метаболичка ацидоза, водено-електролитни поремећаји и резистенција на хормон раста и на фактор раста 1 сличан инсулину (енгл. *insuline-like growth factor – IGF-1*). Малнутриција је најчешћи и најзначајнији фактор слабог раста код одојчади. Степен смањења функције бубрега је главна детерминанта варијабилности у расту између треће године и почетка пубертета, а у пубертету негативан ефекат испољава хипергонадотропни хипогонадизам. После трансплантације бубрега на раст добро утиче функција калема, а лоше узраст детета и доза кортикостероида који се примењују. Ради побољшања раста деце са ХББ, треба побољшати исхрану оптималним калоријским уносом, кориговати водено-електролитне поремећаје, ацидозу, реналну остеоидистрофију и анемију. Уколико ове мере нису довољне да нормализују раст, даје се хумани рекомбинантни хормон раста (*rhGH*) у дози од 0,05 mg/kg дневно (недељно 0,35 mg/kg или 28 IU/m²) поткожним инјекцијама.

Кључне речи: низак раст; хормон раста; фактор раста 1 сличан инсулину; хронична болест бубрега; дијализа; трансплантација

УВОД

Деца с хронично смањеном функцијом бубрега често су оптерећена различитим пратећим компликацијама, укључујући кардиоваскуларне (артеријска хипертензија и хипертрофија леве коморе срца), метаболичке (ацидоза, резистенција на инсулин, хиперлипидемија), хематолошке (анемија), ендокринолошке (резистенција на соматотропне хормоне, хипергонадотропни хипогонадизам, смањена производња еритропоетина), коштане (ренална остеоидистрофија) и водено-електролитне поремећаје (хипонатријемичка дехидратација, хиперволемија и хиперкалијемичка). Ове најзначајније компликације повећавају стопу морбидитета и морталитета и отежавају психолошку и социјалну адаптацију детета с хроничном болести бубрега (ХББ). Утицај наведених компликација је међусобно снажно условљен, а заостајање у расту је производ њиховог збирног ефекта. Стога, успешно лечење поремећаја раста код деце с терминалним стадијумом ХББ потврђује стручност педијатра нефролога и његову успешну сарадњу с осталим члановима тима, попут нутриционисте, ендокринолога, психолога, социјалног радника и других.

У овом раду приказана су савремена са знања о поремећају раста код деце са ХББ и методама његовог лечења.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА МАЛОГ РАСТА У ХРОНИЧНОЈ БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Поред значајног напретка који је постигнут у лечењу деце са ХББ, заостајање у расту остаје и даље њена честа компликација. Према подацима регистра *NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies)*, 37% деце са ХББ која примају конзервативну терапију, 47% деце на хроничној дијализи и 43% болесника с пресађеним бубрегом ниског су раста, који је дефинисан скором стандардне девијације раста (енгл. *height standard deviation score – HtSDS*) нижим од -1,88 или растом нижим од трећег перцентила у односу на узраст и пол детета [1].

У регистру *NAPRTCS* уочено је да се заостатак у расту код деце са ХББ која се лече конзервативним методама значајно разликовао у погледу узраста, расе, примарне болести бубрега и резидуалне функције бубрега [2]. Више пута је потврђено да су на почетку клиничког праћења болесника са ХББ вредности *HtSDS* најниже код најмлађих, док адолесценти имају мањи дефицит раста у односу на одојчад и малу децу [1, 2, 3]. Вредности *HtSDS* су биле боље код деце црне расе него код деце беле расе, али без значајне разлике у дефициту раста између дечака и девојчица [2]. Деца са конгениталним аномалијама бубрега и мокраћних путева (енгл. *congenital anomalies of the kidney*

Correspondence to:

Amira PECO-ANTIĆ
Univerzitetска dečja клиника
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
amirapecoantic@yahoo.com

and urinary tract – САКУТ) била су нижег раста од деце са стеченим гломерулским болестима бубрега, попут фокалне сегментне гломерулске склерозе [2, 4]. Резидуална функција бубрега значајно корелира с растом деце са ХББ, при чему се највећи заостатак у расту бележи код болесника с клиренсом креатинина (КК) мањим од $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [2]. Заправо, више од половине деце са КК мањим од $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ заостаје у расту [2]. Мада је јасна веза између заостатка у расту и смањене функције бубрега, ипак око 22% болесника са благим смањењем КК ($50\text{--}75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ниског је раста [3]. Током клиничког праћења деце са ХББ на конзервативној терапији до терминалног стадијума обољења, заостатак у расту се погоршава код свих болесника, осим код одојчади [3, 4].

Лонгитудинални раст код деце са ХББ се не побољшава битно с увођењем стандардне хроничне дијализе; напротив, постепено смањење раста се може очекивати код деце лечене хроничном дијализом, перитонеалном дијализом или хемодијализом [5, 6, 7]. Код деце на хроничној хемодијализи годишње смањење вредности *HtSDS* је $-0,10$ [8]. Застој у расту код дијализираних болесника је нарочито био изражен код млађе деце (посебно дечака), код болесника који се дуго лече дијализама и у групи деце код које је уочен већи катаболизам протеина и већи базални заостатак у расту (изражен *HtSDS*) [8]. Разлика у расту није запажена између деце на хроничној перитонеалној дијализи и деце на хроничној хемодијализи [9], али деца с пресађеним бубрегом генерално боље расту у односу на своје вршњаке на дијализи [4]. Према резултатима дугогодишњег клиничког праћења, после трансплантације бубрега просечна вредност *HtSDS* се не мења битно, осим код деце млађе од шест година, код којих се запажа побољшање раста [10, 11]. Уопштено говорећи, раст деце која су била подвргнута трансплантацији се побољшао у новије време. Наиме, 1987. године просечна вредност *HtSDS* код болесника на првој трансплантацији бубрега била је $-2,43$, а 2009. године $-1,23$ [12]. Ово побољшање раста се уочава код деце свих узраста [12] и вероватно одражава боље лечење болесника у претерминалној ХББ, чешћу преемптивну трансплантацију и бољу имуносупресивну посттрансплантациону терапију.

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НИСКОГ РАСТА У ХРОНИЧНОЈ БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Патофизиолога ниског раста у ХББ је врло комплексна и још није сасвим разјашњена. Познати фактори ризика су: анорексија, малнутриција, инфламација, смањена резидуална функција бубрега, мања ефикасност дијализе, ренална анемија, метаболичка ацидоза, водено-електролитни поремећаји, ренална остео-дистрофија, резистенција на соматотропне хормоне, као и терапија глукокортикоидима.

Малнутриција је најчешћи и најзначајнији фактор који доприноси поремећају раста, посебно код одо-

чади и деце млађе од две године. Бетс (*Betts*) и Маграт (*Magrath*) [13] су показали да енергетски унос значајно корелира са брзином раста, тако да се нормалан раст одвија ако је калоријски унос већи од 80% препоручених вредности за узраст, а може се очекивати да ће престати ако је енергетски унос мањи од 40% од референтних вредности за узраст. Анорексија и повраћање су чести код деце са ХББ. Слаб апетит настаје из неколико разлога. Као прво, осећај укуса је смањен већ од раног стадијума ХББ и смањује се надаље са напредовањем обољења [14]. Додатни разлози слабог апетита су: повећан унос лекова, полидипсија, која услед повећане потребе за водом смањује унос хране, повећан ниво хормона ситости у крвотоку попут лептина, фактора некрозе тумора алфа (*TNF- α*), интерлеукина 1 (*IL-1*) и интерлеукина 6 (*IL-6*), који делују преко хипоталамуса смањујући апетит и повећавајући осећај ситости [15, 16]. Успорено пражњење желуца због поремећене функције вагусног нерва и недостатка азот-моноксида и нелагодност у трбуху код болесника који се лече перитонеалном дијализом такође доприносе смањењу апетита. Свакако, кетоза, ацидоза и анемија лоше утичу на апетит. Повећана учесталост повраћања може бити резултат гастроезофагеалног рефлукса и успореног пражњења желуца услед смањеног клиренса полипептидних хормона, а за време перитонеалне дијализе услед повећаног интраабдоминалног притиска. На смањено узимање хране утичу и честе појаве гландавања услед планираних операција, инфекције, као и неки удружени коморбидитети у вези са гастроинтестиналним трактом, неуролошка оштећења и слично.

Степен слабости бубрега је главни фактор који одређује варијабилност раста између треће године и пубертета. У студији Шефера (*Schaefer*) и сарадника [17] код болесника са јачином гломерулске филтрације (ЈГФ) нижом од $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ забележена је стално мања брзина раста у односу на њихове вршњаке с већом ЈГФ, тако да је у десетој години разлика између њихових средњих висина била 6 cm . Код дијализираних болесника резидуална функција бубрега позитивно утиче на раст независно од ефикасности хемодијализе и терапије хормоном раста [18]. Интензивнија и ефикаснија дијализа позитивно делује на раст, како код болесника на перитонеалној дијализи [19], тако и код оних на хемодијализи [20]. Интензивнија, ефикаснија дијализа доприноси побољшању раста из неколико разлога, пре свега, зато што смањује резистенцију на соматотропне хормоне, побољшава прочишћавање крви, смањује уремијску инфламацију и побољшава апетит, јер нема строгих ограничења у исхрани. Насупрот томе, висок перитонеални транспорт повећава ризик од ниског раста седам пута, као и ризик за настанак гојазности [21].

Хронична анемија има вишеструко негативан ефекат на раст код болесника са ХББ јер доприноси анорексији, повећаном катаболизму, осетљивости на инфекције и мултисистемској дисфункцији, пре свега дисфункцији кардиоваскуларног система. У студији *NAPRTCS* је показано да су болесници са базалним

хематокритом мањим од 33% нижег раста у односу на оне без анемије (вредност *HtSDS* од -1,67 код анемичних у односу на вредност *HtSDS* од -1,31 код болесника без анемије) [2].

Повећан губитак соли и воде који се дешава код болесника са ХББ изазваном реналном дисплазијом лоше утиче на раст, што се може побољшати корекцијом водено-електролитних поремећаја [22]. Дуготрајна метаболичка ацидоза такође успорава лонгитудинални раст деце са ХББ, јер доприноси резистенцији на соматотропне хормоне, супримира синтезу албумина, односно поспешује катаболизам протеина [23].

Добро је познато да ренална остеоидистрофија нарушава раст деце са ХББ. Секундарни хиперпаратиреоидизам узнапредовалог степена уништава зону раста на дугим костима, ремети нормалан положај епифиза и доприноси преломима метафиза, а са деструкцијом метафизеалне архитектуре може се зауставити раст. Адинамични тип реналне остеоидистрофије такође води ка застоју у расту [24].

Деца са ХББ која су имала малу телесну тежину на рођењу и застој у интраутерином расту („мала за гестациону старост“) спорије расту после рођења [25]. Такође, деца с коморбидитетом слабије расту у односу на децу без коморбидитета [26].

ХББ се одликује резистенцијом на дејство соматотропних хормона, хормона раста (енгл. *growth hormone* – *GH*) и фактора раста 1 сличног инсулину (енгл. *insulin-like growth factor* – *IGF-1*), преко којег *GH* највећим делом остварује свој ефекат на зону раста у костима. Концентрације *GH* су нормалне или повишене код болесника са ХББ, док су концентрације *IGF-1* нормалне код болесника с претерминалним стадијумом ХББ, а снижене код деце у терминалном стадијуму ХББ. Дакле, није реч о примарном дефициту *GH*, него о стеченој резистенцији на соматотропне хормоне. Биолошка активност ових хормона је смањена услед: а) повећаних концентрација инхибиторних везујућих протеина (ренални клиренс смањен у ХББ), б) смањене дистрибуције рецептора за *GH* и *IGF-1*, и в) пострецепторског поремећаја. Поремећај пострецепторског ефекта *GH* се огледа у смањеној активацији *JAK/STAT* трансдукцијског/транскрипцијског сигналног пута с последично мањом транскрипцијом гена за *IGF-1*, а повећаном експресијом гена за супресоре сигналног пута цитокина (*SOCS2* и *SOCS3*), као природних инхибитора *JAK/STAT* сигналног пута. Поремећај пострецепторског ефекта *IGF-1* настаје због смањене активности тирозин-киназе, значајне за аутофосфорилацију рецептора за *IGF-1* и његову активацију. Треба нагласити да у ХББ укупна концентрација *GH/IGF-1* пептида није смањена, али је због постојања наведеног пострецепторског оштећења, као и смањења биоактивног, слободно циркулишућег *IGF-1* у плазми (повећани нивои инхибиторних везујућих протеина – *IGFBP*), озбиљно нарушена активност соматотропне осовине код деце у уремији.

Поред поремећаја у активности *GH-IGF-1*, у уремији се јавља и стечени хипергонадотропни хипого-

надизам. Због смањеног реналног клиренса, ниво гонадотропних хормона је повишен, али су питуитарна секреција биоактивног лутеинизирајућег хормона и активност гонадних хормона смањене. Дакле, у поремећају пубертета и сексуалне функције адолесцената са ХББ кључну улогу има недовољна активност хипоталамичног гонадотропно ослобађајућег хормона (енгл. *gonadotropin-releasing hormone* – *GnRH*) условљена циркулаторним инхибиторима [27, 28, 29]. Хронична гликокортикоидна терапија такође делује неповољно на раст и на катаболизам протеина [30].

КЛИНИЧКА СЛИКА НИСКОГ РАСТА

Нормално се постнатални лонгитудинални раст може поделити у три фазе. Прва је фаза интензивног раста (до 37 *cm*) у прве две године живота, на коју пресудан утицај има исхрана, односно енергетски унос. У другој фази – од треће године до почетка пубертета – брзина линеарног раста је углавном уједначена (5–7 *cm* годишње) и под утицајем је хормона раста и тиреоидних хормона, а у трећој, фази убрзаног пубертетског раста (око 34 *cm* код дечака и 25 *cm* код девојчица), поред *GH* и тиреоидних хормона, важну улогу имају и полни хормони.

Раст одојчета са ХББ код којег нису примењене дијететске модификације и лекови углавном је знатно успорен, тако да је у узрасту од две године вредност *HtSDS* мања од -2 [12]. Током средњег периода детињства брзина раста је нормална, али нема убрзања раста, па дете остаје и даље ниско. Пубертетско убрзање раста је за 50% спорије у односу на здраве вршњаке, јер пубертет касни у просеку две године, његово трајање је скраћено за око годину дана и максимална брзина раста је 50% мања у односу на здраву децу [31]. Резултат свега је да девојчице достигну просечну адултну висину од 148 до 152 *cm*, а дечаки 162–168 *cm* [26, 32, 33, 34].

ИСПИТИВАЊЕ ПОРЕМЕЋАЈА РАСТА

Основна метода за откривање поремећаја раста је редовно и правилно мерење телесне висине, односно дужине код деце до навршене друге године [35]. Процена раста код деце са ХББ се врши најмање два пута чешће у односу на препоручену динамику мерења раста њихових здравих вршњака [36]. Измерене вредности се упоређују с референтним вредностима здраве деце истог узраста, пола и етничке припадности. У ту сврху се користе графикони раста, на којима су одступања телесних висина од просека (средње вредности) изражена као скор стандардне девијације (*Z*-скор или *SDS* за телесну висину = телесна висина (*cm*) - телесна висина П50 (*cm*) / *SD*) или у облику перцентила. Услед недостатка националних референтних вредности за висину, користе се нормалне вредности према препорукама Светске здравствене организације, које су доступне на интернет-адреси <http://www.who.int/childgrowth/en>.

Најновије таблице за процену раста деце Северне и Јужне Европе су недавно објављене [37]. Поремећај раста се открива и на основу брзине раста, која се израчунава на основу два узастопна мерења у периоду који не треба да буде краћи од шест, нити дужи од 18 месеци (пожељно на 12 месеци). Брзина раста се изражава и преко SDS за брзину раста, који представља однос између разлика актуелне брзине раста и одговарајуће брзине раста за 50. перцентил и SD за одговарајући пол и узраст. Генетски потенцијал раста (циљна висина) се процењује на основу израчунавања средње висине родитеља према једначинама: циљна висина за дечаке (cm) = (висина оца + висина мајке)/2 + 6,5, а циљна висина за девојчице (cm) = (висина оца + висина мајке)/2 - 6,5. Поред мерења висине, одређују се и пубертетска зрелост, коштану зрелост, основне лабораторијске анализе, ниво паратхормона (PTH) и хормона тиреоиде у крви.

ЛЕЧЕЊЕ НИСКОГ РАСТА

Заостајање у расту у ХББ треба лечити ако је ЈГФ мања од $90 ml/min/1,73m^2$ и кад је вредност $HtSDS$ мања од -1,88, односно када је висина испод трећег перцентила, или је брзина раста мања од -2 SD [38, 39, 40]. Циљ терапије је да се висина врати у генетски предодређену болесникову перцентилну криву, те да се достигне нормална адултна висина. Као прво, треба лечити нутритивне и друге метаболичке поремећаје који могу успорити раст. То укључује: оптималну исхрану с одговарајућим уносом калорија, протеина и других нутритивних елемената у односу на узраст, а код деце која веома заостају у расту ($HtSDS < -3$) у односу на висину за узраст. Код полиуричне деце с великим губитком соли потребна је надокнада воде и соли. Корекција ацидозе се врши бикарбонатима ради постизања нивоа у крви од $22 mmol/l$ или већег. Ради корекције реналне остеодинтрофије, ниво фосфора и калцијума треба одржавати на доњој, односно горњој граници нормалних вредности, а ниво PTH у границама нормалних вредности код болесника са ХББ стадијума 1-3, и два-три пута већим од нормалних вредности код болесника са ХББ стадијума 4-5. Анемија се коригује правилном исхраном, препаратима гвожђа и еритропоетином. Ако се раст не поправи у току 3-6 месеци после нормализације нутритивних и метаболичких поремећаја, треба размотрити увођење хуманог рекомбинантног хормона раста ($rhGH$) у лечење.

ПРИМЕНА ХУМАНОГ РЕКОМБИНАНТНОГ ХОРМОНА РАСТА У ХРОНИЧНОЈ БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Клиничка испитивања су показала да је $rhGH$ ефикасна и сигурна терапија у побољшању линеарног раста код деце с претерминалном и терминалном ХББ [34, 40-50]. Најновија метаанализа потврдила је користан

ефекат $rhGH$ код деце са ХББ. Код 809 деце са ХББ лечене конзервативном терапијом из 16 анализираних студија, једногодишња примена $rhGH$ у дози од $28 IU/m^2$ недељно довела је до повећања брзине раста за $3,88 cm$ годишње у односу на раст нелечених болесника. Нежељени ефекти терапије се нису значајно разликовали у поређењу са групом деце која нису лечена [51]. Ефекат $rhGH$ код болесника са ХББ на конзервативној терапији био је бољи у препубертетском него у пубертетском добу. Двоструко већи пораст у висини је остварен код препубертетских болесника са ХББ лечених применом $rhGH$ у односу на нелечене вршњаке са ХББ, док је у пубертету остварено само 65% од нормалног пораста у висини [40]. Анализирана брзина раста након једногодишње терапије применом $rhGH$ код 208 деце са ХББ лечене конзервативном терапијом или хроничном дијализом највећим је делом била условљена узрастом болесника на почетку терапије, SDS телесне тежине, примарном болести бубрега, вредношћу ЈГФ на почетку лечења и дозом $rhGH$ [46]. Хокен-Колега (*Hokken-Koelega*) и сарадници [41] су посматрали ефекат хормона раста код 45 деце са ХББ лечених конзервативном терапијом у период до осам година. Примена $rhGH$ је довела до значајног повећања вредности $HtSDS$, тако да је после три године вредност овог параметра достигла доњу нормалну границу, а после шест година се приближила генетској циљној висини. Најновија метаанализа пет проспективних рандомизираних контролираних студија које су укључиле 401 дете лечено применом $rhGH$ после трансплантације бубрега потврђује корист у побољшању раста ових болесника [52]. Убрзање раста током примене $rhGH$ било је боље код деце са ХББ лечене конзервативном терапијом, него код дијализираних болесника без обзира на модалитет дијализе, а код болесника с пресађеним бубрегом одговор на хормон раста је био умерен, између оног код недијализираних и дијализираних болесника. Процењује се да су нежељена дејства $rhGH$ без већег значаја [53, 54, 55]. Сматра се да постоји повећан ризик од настанка хипергликемије услед повећане резистенције на инсулин, интракранијалне хипертензије и реналне остеодинтрофије. Стога се препоручују мере опреза у виду базичних испитивања: одређивање нивоа гликемије и гликозилираног хемоглобина ($HbA1c$), PTH , преглед очног дна, а код појаве болова у костима, радиографија кука и колена [39]. Саветује се и ехокардиографија због потенцијалног нежељеног ефекта у виду настанка хипертрофије миокарда и појаве супклиничког поремећаја функције леве коморе. Неки аутори су уочили повећан ризик од одбацивања трансплантираног бубрега код болесника који су имали једну и више епизода акутног одбацивања истог калема [51, 55]. Такође, потребно је периодично праћење ефекта хормона раста и евентуалних нежељених компликација [40]. У ту сврху се на три-четири месеца врши провера раста, стања ухрањености, обима главе (код деце млађе од три године) и процена пубертета. Једном годишње се врши процена зрелости костију, а уколи-

ко су заступљени и симптоми повишеног интракранијалног притиска и болова у костима, обављају се и преглед очног дна и радиографија костију. Ако брзина раста није одговарајућа, што значи да је мања од 2 *cm* годишње у односу на базалну вредност брзине раста, онда је потребно извршити нормализацију исхране и других метаболичких промена, кориговати дозу *rhGH*, а ако се и после тога задржи неадекватан одговор на *rhGH*, потребна је консултација ендокринолога. Правилно дозирање и усклађеност примене *rhGH* се може проверити одређивањем нивоа *IGF-1* у крви. Контраиндиковано је започети лечење хормоном раста када постоје активна ренална остеоидистрофија, малигна болест, значајна сколиоза, хипергликемија и хиперинулинемија или спојене епифизе дугих костију. Терапија применом *rhGH* се прекида ако се постигне циљна висина или 50. перцентил висине за узраст, односно у случају појаве малигнитета, епифизиолизе бутне кости, бенигне интракранијалне хипертензије, тешког хиперпаратиреоидизма, или када нема комплијансе и у време трансплантације бубрега. Препоручује се даље бележење висине и брзине раста и после прекида примене *rhGH* и у случају погоршања, а ако

су разлози који су довели до прекида терапије превазиђени, поново се уводи хормон раста у лечење [39].

ЗАКЉУЧАК

Нормализација раста код деце са ХББ, нарочито код болесника с терминалним стадијумом ХББ, велики је изазов за педијатра нефролога. Чак и после нормализације исхране и решавања ацидозе, водено-електролитних поремећаја, реналне остеоидистрофије и анемије, многа деца са ХББ заостају у расту, што је велики проблем за болеснике и њихову породицу. Да би се код ових болесника постигла нормална адултна висина, неопходно је да се ограничи време на хроничној дијализи, тј. да се што пре примени трансплантација бубрега, после које треба водити рачуна о лошим ефектима кортикостероидне терапије уз очување функције калема. Уколико све ове мере не доведу до побољшања раста, постоји јасна препорука да се уведе терапија применом *rhGH*, која код већине првовремено лечене деце са ХББ доводи до постизања циљне висине.

ЛИТЕРАТУРА

- Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease. Lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1195-204.
- Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic renal disease: analysis of NAPRTCS data base. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:793-9.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2005). NAPRTCS Annual Report 2007. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2007.pdf>.
- Lewis M, Joanne Shaw J, Reid C, Evans J, Webb N, Verrier-Jones K. Growth in children with established renal failure – a registry analysis (Chapter 14). *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(Suppl 7):vii176–vii180.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2011). NAPRTCS Annual Dialysis Report. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>.
- Peco-Antić A. Komplikacije hronične hemodijalize u dece sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. In: Nešić V, Stojimirović B. Komplikacije dijalize. Deveta škola dijalize; 2003 May 28-30; Leskovac, Serbia. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2003. p.68-79.
- Jovanović O, Peco-Antić A, Kostić M, Kruščić D, Kalanj J. Growth in children on long-term hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17:C130, P 243.
- Gorman G, Frankenfield D, Fivush B, Neu A. Linear growth in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:123-7.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2006). NAPRTCS Annual Report: Renal Transplantation, Dialysis, Chronic Renal Insufficiency. Boston: NAPRTCS; 2006.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2010). NAPRTCS Annual Report 2010. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2010.pdf>.
- Peco-Antić A, Krstić Z, Kostić M, Kruščić D, Jovanović O, Smoljanić Z, et al. Ponovo transplantacija bubreaga kod dece na Univerzitetској дејој клиници у Beogradu. *Srp Arh Celok Lek.* 2005; 133(3-4): 156-61.
- Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:739-46.
- Betts PR, Magrath G. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. *Br Med J.* 1974; 2:189-93.
- Armstrong JE, Laing DG, Wilkes FJ, Kainer G. Smell and taste function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:1497-504.
- Büscher AK, Büscher R, Hauffa BP, Hoyer PF. Alterations in appetite-regulating hormones influence protein-energy wasting in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:2295-301.
- Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69:794-7.
- Schaefer F, Wingen AM, Hennicke M, Rigden S, Mehls O. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:288-93.
- Guzzo I, Mancini E, Wafo SK, Ravà L, Picca S. Residual renal function and nutrition in young patients on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:1391-7.
- Hölttä T, Rönholm K, Jalanko H, Holmberg C. Clinical outcome of pediatric patients on peritoneal dialysis under adequacy control. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:889-97.
- Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Seuge L, Zalozscizet A. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:867-73.
- Schaefer F, Klaus G, Mehls O; The Mid-European Pediatric Peritoneal dialysis study group. Peritoneal transport properties and dialysis dose affect growth and nutritional status in children on chronic peritoneal dialysis. *JASN.* 1999; 10:1786-92.
- Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, Milne JL, Kershaw DB, Bunchman TE, et al. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:2418-26.
- Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:19-28.
- Kuizon BD, Salysky IB. Growth retardation in children with chronic renal failure. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:1680-90.
- Greenbaum LA, Muñoz A, Schneider MF, Kaskel FJ, Ashkenazi DJ, Jenkins R, et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:14-21.
- Mekhali D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long term outcome of infants with severe CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:10-7.

27. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:41-8.
28. Schaefer F, Veldhuis JD, Robertson WR, Dunger D, Scharer K. Immunoreactive and bioactive luteinizing hormone in pubertal patients with chronic renal failure. Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic renal failure. *Kidney Int.* 1994; 45:1465-76.
29. Schaefer F, Veldhuis JD, Stanhope R, Jones J, Scharer K. Alterations in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after renal transplantation. Cooperative Study Group of Pubertal development in Chronic Renal Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:1298-306.
30. Mehls O, Wühl E, Tönshoff B, Nissel R, Haffner D. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatrica.* 2008; 97:1159-64.
31. Schaefer F, Seidel C, Binding A, Gasser T, Largo RH, Prader A, et al. Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr Res.* 1990; 28:5-10.
32. Bérard E, André JL, Guest G, Berthier F, Afanetti M, Cochat P, et al; French Society for Pediatric Nephrology. Longterm results of rhGH treatment in children with renal failure: experience of the French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:2031-8.
33. André JL, Bourquard R, Guillemin F, Krier MJ, Briançon S. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18:685-91.
34. Rosenkranz J, Reichwald-Klugger E, Oh J, Turzer M, Mehls O, Schaefer F. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:1288-94.
35. Zdravković D, Vlaški J, Sajić S, Katanić D, Šaranac Lj, Milenković T, et al. Nizak rast u detinjstvu i adolescenciji: vodič za otkrivanje, dijagnostiku i lečenje dece i adolescenata niskog rasta. Beograd: Udruženje pedijataru Srbije; 2011.
36. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2000). Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(6 suppl 2):S11-140.
37. Bonthuis M, van Stralen KJ, Verrina E, Edefonti A, Molchanova EA, Hokken-Koelega ACS, et al. Use of national and international growth charts for studying height in European children: development of up-to-date European height-for age charts. *PLoS ONE.* 2012; 7(8):e42506.
38. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kid Dis.* 2009; 53(3 Suppl 2):S11-104.
39. Mahan JD, Bradley A, Warady A; Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatric Nephrol.* 2006; 21:917-30.
40. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000; 343:923-30.
41. Hokken-Koelega A, Mulder P, De Jong R, Lilien M, Donckerwolcke R, Groothof J. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:701-6.
42. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ, the Genentech Cooperative Study Group. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo controlled study. *J Pediatr.* 1994; 124:374-82.
43. Vimalachandra D, Craig JC, Cowell CT, Knight JF. Growth hormone treatment in children with chronic renal failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2001; 139:560-7.
44. Mencarelli F, Kiepe D, Leozappa G, Stringini G, Cappa M, Emma F. Growth hormone treatment started in the first year of life with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:1039-46.
45. Fine RN, Kohaut E, Brown D, Kuntze J, Attie KM. Long Renal Insufficiency, (CRI), with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH). *Kidney Int.* 1996; 49:781-5.
46. Mehls O, Lindberg A, Nissel R, Haffner D, Hokken-Koelega A, Ranke MB. Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:686-92.
47. Spasojević-Dimitrijeva B, Kostić M, Peco-Antić A, Kruščić D, Cvetković M, Miloševski-Lomić G, et al. Primena rekombinantnog humanog hormona rasta kod dece niskog rasta sa bolestima bubrega – prva iskustva. *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138: 197-203.
48. Peco-Antić A. Hronična bolest bubrega sa aspekta lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. In: Zbornik predavanja. XI seminar, Pedijatrijska škola Srbije; 2008 June 1-7; Belgrade, Serbia. Beograd: Udruženje pedijataru Srbije; 2008. p.147-153.
49. Maxwell H, Rees L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. *British Association for Pediatric Nephrology. Arch Dis Child.* 1998; 79:481-7.
50. Hodson EM, Wills NS, Craig JC. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2:CD003264.
51. Wu Y, Cheng W, Yang X, Xiang B. Growth hormone improves growth in pediatric renal transplant recipients – a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:129-33.
52. Fine RN, Stablein D, Cohen A, Tejani A, Kohaut E. Recombinant human growth hormone (rhGH) post-renal transplantation in children: randomized one year controlled study of the North American pediatric renal transplant cooperative study (NAPRTCS). *Kidney Int.* 2002; 62:688-96.
53. Mehls O, Wilton P, Lilien M, Berg U, Broyer M, Rizzoni G, et al. Does growth hormone treatment affect the risk of post-transplant renal cancer? *Pediatr Nephrol.* 2002; 17:984-9.
54. Mehls O, Fine RN. Growth hormone treatment after renal transplantation: a promising but underused chance to improve growth. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(1):1-4.
55. Guest G, Bérard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:437-46.

Growth Retardation in Children with Chronic Renal Disease

Amira Peco-Antić^{1,2}, Brankica Spasojević¹

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Despite recent advances in the management of children with chronic renal disease (CRD), growth retardation remains its most visible comorbid condition. Growth retardation has adverse impact on morbidity and mortality rates, quality of life and education, and in adult patients on job family life, and independent leaving accommodation. Pathophysiology of impaired growth in CRD is complex and still not fully understood. The following complications are: anorexia, malnutrition, inflammation, decreased residual renal function, dialysis frequency and adequacy, renal anemia, metabolic acidosis, fluid/electrolyte imbalance, renal osteodystrophy, growth hormone (GH) and insulin-like growth factor -1 (IGF-1) resistance. Malnutrition is most frequent and most important factor contributing to the degree of growth retardation in infancy. The degree of renal

dysfunction is the major determinant of variability in growth from third year of age until puberty onset, while in puberty hypergonadotropic hypogonadism has negative effect. The main factors that influence growth after renal transplantation are the age of the recipient and glucocorticoid drugs dosage with negative effect and allograft function with positive effect. In order to improve growth in children with CRD it is necessary to include: diet with optimal caloric intake, correction of fluid/electrolyte imbalance, correction of acidosis, renal osteodystrophy and anemia. If growth velocity is insufficient to normalize growth, it is necessary to start recombinant human GH (rhGH) therapy at 0.05 mg/kg per day (0.35 mg/kg per week or 28 IU/m² per week) administered by subcutaneous injection.

Keywords: short stature; growth hormone; insulin-like growth factor-1; chronic renal disease; dialysis; transplantation

Примљен • Received: 15/05/2013

Ревизија • Revision: 09/12/2013

Прихваћен • Accepted: 16/12/2013