



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική:
Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*“Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυσασμένης αυξητικής ορμόνης
rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό
ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής
ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας”*

Σταύρος Δ. Χανιώτης

A.M.: 20180319

Ειδικευόμενος Παιδίατρος
Παιδιατρική κλινική Γ.Ν. Νίκαιας “Αγ.Παντελεήμων”

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυσασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

2

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCT(UK)

Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Νοσοκομείο Παίδων ‘Η Αγία Σοφία’, Α’ Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Κυριακή Καραβανάκη MD, PhD

Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Νοσοκομείο Παίδων ‘Παν. & Αγγλαΐας Κυριακού’, Β’ Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Παρασκευή Ζώση, MD, PhD

Διευθύντρια ΕΣΥ - Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» - Γενικό Νοσοκομείο Δυτικής Αττικής «Η Αγία Βαρβάρα» Παιδιατρική Κλινική

**ΑΘΗΝΑ
Δεκέμβριος, 2022**

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

3



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

EST. 1837

**School of Health Sciences
Department of Medicine**

MASTER PROGRAM IN

***“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:
Clinical Practice and Research”***

MASTER THESIS

“The effect of recombinant growth hormone rhGH on the glycemic profile of pediatric patients with short stature due to growth hormone deficiency or insufficiency in relation to the duration of treatment”

Stavros D. Chaniotis

Register Number: 20180319

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδουασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

4

Examining Board Members

Dr. Evangelia Charmandari, MD, MRCP(UK), MSc, PhD, CCT(UK)
Professor of Pediatrics-Pediatric and Adolescent Endocrinology
Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes
First Department of Pediatrics, "Aghia Sophia" Children's Hospital
University of Athens Medical School, Athens, Greece

Dr. Paraskevi Zosi MD, PhD

Director of Pediatric Department, General Hospital of Nikaia ‘Agios Panteleimon’,
Peiraias, Greece

Dr. Kyriaki Karavanaki MD, PhD

Professor of Pediatrics and Pediatric Endocrinology, Second Department of Pediatrics,
‘Pan. & Aglaia Kyriakou’ Children’s Hospital, University of Athens Medical School,
Athens, Greece

**Athens
December, 2022**

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυσασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

5

© [2020]

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

[Σταύρος Δ. Χανιώτης, Ειδικευόμενος Παιδιατρικής]

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυσασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω

6

πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας.

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. “**ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**”, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπαιδαγωγική δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Ο/Η ΔΗΛΩΝ/ΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο: Σταύρος Δ. Χανιώτης.

Ειδικευόμενος Παιδίατρος.

Αριθμός Μητρώου: 20180319

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

7

Στην οικογένεια μου στην κόρη μου,

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κα. Ευαγγελία Χαρμανδάρη και την Καθηγήτρια κα. Κυριακή Καραβανάκη για την εμπιστοσύνη και την υπομονή που μου έδειξαν κατά τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής εργασίας στην διάρκεια της πανδημίας COVID-19 .

Επίσης ευχαριστώ θερμά για την πολύτιμη βοήθεια και το χρόνο της στο παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο της, την διευθύντρια στο τμήμα Παιδιατρικής που ολοκληρώνω την ειδικότητα μου κα. Ζώση Παρασκευή καθώς και την κα. Θεοδώρα Ξενοπούλου όπου παρακολούθησα το ιατρείο αναπτυξιολογίας και με βοήθησε να καταλάβω βαθύτερα τις ανάγκες των ιδιαίτερων αυτών μικρών ασθενών.

Θα ήθελα επίσης να απευθύνω τις ευχαριστίες μου για την στήριξη τους στους υπεύθυνους για την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού κα. Πηνειώ Κάσσαρη και κ. Δημήτρη Αθανασόπουλο που σε κάθε βήμα κατά την διάρκεια του προγράμματος στάθηκαν δίπλα μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΤΙΤΛΟΣ: Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδουασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η δράση της GH ανταγωνίζεται την δράση της ινσουλίνης μέσω αύξησης της ηπατικής γλυκονεογένεσης και ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς. Η εμφάνιση αυξημένου κινδύνου για προδιαβήτη ή διαβήτη στα παιδιά υπό αγωγή με GH δεν έχει αποσαφηνιστεί. Είναι λοιπόν απαραίτητο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rhGH να γίνεται έλεγχος του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών. Διαταραχή του γλυκαιμικού προφίλ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: άρρεν φύλο, γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, HDL, συστολική αρτηριακή πίεση, δείκτης μάζας σώματος >25, οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), έλλειψη ύπνου.

ΣΚΟΠΟΣ: Πρωτογενής σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της επίδρασης της θεραπείας με rhGH σε παιδιατρικούς ασθενείς με χαμηλό ανάστημα, λόγω μερικής ή πλήρους έλλειψης αυξητικής ορμόνης, όσον αφορά το γλυκαιμικό προφίλ. Δευτερογενής σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναγνώριση χαρακτηριστικών, τα οποία οδηγούν σε διαταραχές του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών, οι οποίοι βρίσκονται υπό θεραπεία με rhGH.

10

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Η παρούσα μελέτη είναι μία αναδρομική, διαμήκης μελέτη παρατήρησης (longitudinal), η οποία πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά ‘Ο Άγιος Παντελεήμων’, με στοιχεία από το αρχείο της κλινικά υπεύθυνης κας Ζώση Παρασκευής, Διευθύντριας Ε.Σ.Υ Παιδιατρικής Κλινικής. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην παραπάνω κλινική από την 1η Ιουνίου 2019 έως και 1η Ιουνίου 2020. Η παρούσα μελέτη έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του εν λόγω νοσοκομείου, και είναι σύμφωνη με τις οδηγίες του Ελσίνκι για έρευνες σε ανθρώπους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η θεραπεία με rhGH είχε σημαντική επίδραση στη συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c. Η διαφορά μεταξύ έναρξης της θεραπείας και λήξης εμφανίζει μία αύξηση κατά 0,3% ($p < 0.001$). Το διάμεσο ύψος, καθώς και το age-to-height z score ($p < 0.001$) και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) των παιδιών ($p < 0.001$) αυξήθηκαν σημαντικά στο τέλος της αξιολόγησης, όπως επίσης και την συγκέντρωση της σωματομεδίνης ($p < 0.001$) (ισουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας) IGF-I.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: στους ασθενείς με ανεπάρκεια GH της μελέτης μας που έλαβαν θεραπεία με rhGH αυξήθηκε σημαντικά το ύψος στο τέλος αγωγής, αλλά και την συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό των ασθενών (25%). Οι ασθενείς αυτοί ήταν κυρίως αγόρια, με υψηλότερο τελικό ανάστημα από τα υπόλοιπα. Η χορήγηση της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται και να γίνεται με στενή παρακολούθηση των ενδοκρινολογικών και μεταβολικών παραμέτρων.

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

11

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Παιδιατρική Ενδοκρινολογία

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη, κοντό ανάστημα, Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

12

ABSTRACT

TITLE: The effect of recombinant growth hormone rhGH on the glycemic profile of pediatric patients with short stature due to growth hormone deficiency or insufficiency in relation to the duration of treatment.

BACKGROUND: The action of GH antagonizes the action of insulin by increasing hepatic gluconeogenesis and developing insulin resistance in peripheral tissues. The occurrence of an increased risk of prediabetes or diabetes in GH-treated children has not been elucidated. It is therefore essential that patients' glycemic profile be monitored during rhGH therapy. However, the action of GH antagonizes the action of insulin by increasing hepatic gluconeogenesis and developing insulin resistance in the peripheral tissues. This is why during rhGH treatment the glycemic status of patients should be monitored closely. Glycemic profile disorder may occur in patients with the following characteristics: male gender, fasting glucose, HDL, systolic blood pressure, body mass index > 25, family history of diabetes, Polycystic ovary syndrome (PCOS), lack of sleep.

AIM: The primary purpose of the present study was to evaluate the effect of rhGH therapy on children with short stature due to growth hormone deficiency or insufficiency in terms of glycemic profile. A secondary purpose of the present study was to identify features that lead to glycemic profile disorders in patients treated with rhGH.

METHODOLOGY: The present study is a retrospective, longitudinal observation study, which was carried out at the General Hospital of Nikaia-Piraeus 'AGIOS PANTELEIMON', with data deriving from the archive of the Endocrinology Clinic of Dr.

13

Zosi Paraskevi, Director of the Department of Pediatrics. The study was carried out in the above clinic from June 1, 2019 until June 1, 2020. The present study was approved by the local Committee on the Ethics of Human Research, and was carried out in accordance with the Helsinki guidelines for research on human subjects.

RESULTS: rhGH had a significant effect on glycosylated hemoglobin HbA1c levels in patients who received treatment. When comparing the mean HbA1c levels between the beginning and the end of hGH treatment, a significant increase of 0.3% was observed ($p < 0.001$). The median height, height to age z-score, the body mass index (BMI) and insulin-like growth factor (IGF-I) concentrations also increased significantly. Among our patients % had blood glucose levels > 100 mg/dl at the end of GH treatment, while **% had HbA1c levels $> 5.7\%$. These patients were similar in age with the rest of GH treated patients, were predominantly boys (**% vs **%, $p = 0.037$), with higher final height compared with the rest of the patients (157 vs 148 cm, $p = 0.008$).

CONCLUSIONS: In children treated with rhGH, HbA1c levels increased significantly. Therefore, the administration of the treatment should be individualized and patients should be monitored closely.

SUBJECT AREA: Pediatric Endocrinology

KEYWORDS: Recombinant growth hormone, Idiopathic short stature, Glycosylated hemoglobin.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

14

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	(7)
ABSTRACT	(9)
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	(11)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ	(14)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	(15)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	(16)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	(17)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ	(17)
1.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ	(17)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΠΟΦΥΣΗ	(17)
2.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ	(18)
2.2. Τρόπος δράσης των εκλυτικών ορμονών στην υπόφυση	(20)
2.3. Αυξητική Ορμόνη	(21)
2.4. Υποθαλαμικός έλεγχος της έκκρισης GH	(22)
2.5. Φυσιολογικές δράσεις της αυξητικής ορμόνης.	(23)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (GH)	(24)
3.1. Ανεπάρκεια GH Αιτιολογία και κλινική εικόνα.	(24)
3.2. Έλλειψη αυξητικής ορμόνης μετά από ακτινοθεραπεία.	(24)
3.3. Ιδιοπαθής έλλειψη αυξητικής ορμόνης.	(25)
3.4. Επίδραση της rhGH στο μεταβολισμό γλυκόζης και επίδραση σε παιδιά με προδιαθεσικούς παράγοντες για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2).	(30)

15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Επίδραση της αγωγής με rhGH σε παιδιά με ανεπάρκεια rhGH και εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και χρήσεις της rhGH σε σ.Turner, παιδιά μικρά για ηλικία κύησης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (33)

4.1 Σύνδρομο Turner και αγωγή με rhGH (34)

4.2 Χρόνια νεφρική νόσος και αγωγή με rhGH (34)

4.3 Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD) επιδράσεις και οφέλη σε παιδιά υπό αγωγή (36)

4.4 Χορήγηση rhGH σε ασθενείς με μικρό βάρος για την ηλικία κύησης (SGA). (40)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ (43)

5.1 Θεραπεία ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης. (45)

5.2.Θεραπεία συνυπάρχουσων ορμονικών διαταραχών. (45)

5.3 Τελικό ύψος στην ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. (47)

5.4 Παρενέργειες στη θεραπεία με αυξητική ορμόνη. (47)

5.4.1 Μεταβολισμός γλυκόζης (47)

5.4.2 Διολισθαίνουσες επιφάνειες (47)

5.4.3 Μεθοδοι παρακολούθησης στο μεταβολισμό γλυκόζης ινσουλίνης και area under curve (AUC). (47)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ (51)

6.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ (51)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ (52)

7.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ (52)

7.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (52)

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυσασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

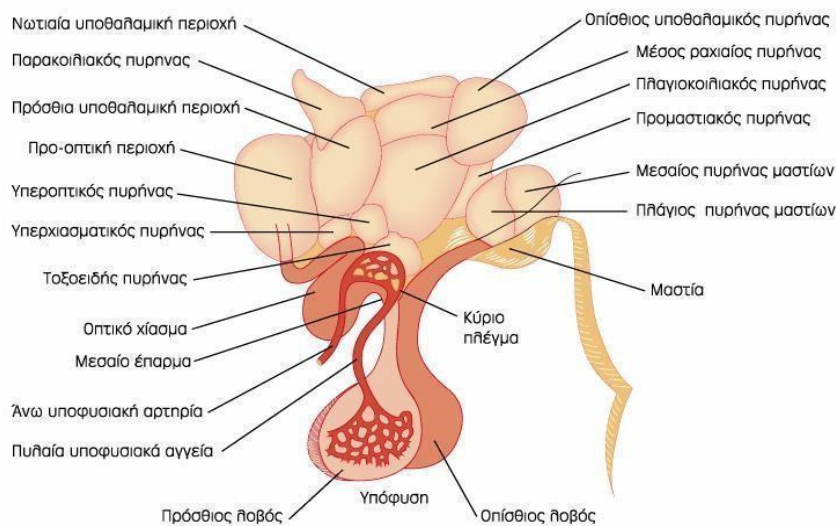
16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	(54)
8.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	(54)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	(56)
9.1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	(56)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	(56)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ

Ο υποθάλαμος βρίσκεται ανατομικά στο έδαφος και στα πλάγια τοιχώματα της τρίτης κοιλίας στον εγκέφαλο και αποτελείται από πυρήνες (ραχιαίος, παρακοιλιακός, πρόσθιος, προοπτικός, υπεροπτικός, υπερχιασματικός, τοξοειδής, οπίσθιος, ραχιομεσαίος, μεσοκοιλιακός, προμαστικός, μέσος και πλάγιος μαστικός) και νευρικές ίνες, με τις οποίες συνδέεται με τις υπόλοιπες περιοχές του εγκεφάλου.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Οι πυρήνες του υποθαλάμου από νευροενδοκρινικής πλευράς διακρίνονται σε δύο ομάδες: στην πρώτη περιλαμβάνεται το ζεύγος των υπεροπτικών και παρακοιλιακών πυρήνων που ελέγχουν την λειτουργία του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης και στην δεύτερη οι λεγόμενοι υποθαλαμο-υποφυσιοτρόποι πυρήνες που ελέγχουν την λειτουργία του πρόσθιου λοβού.

18

Οι ορμόνες που εκκρίνονται από τους πυρήνες του υποθαλάμου και δρουν στον **πρόσθιο λοβό** της υπόφυσης ανέρχονται σε έξι (**TRH, GnRH, σωματοστατίνη, GHRH, CRH, ντοπαμίνη**) ενώ δύο άλλες ορμόνες μεταφέρονται στον **οπίσθιο λοβό** απ’ όπου εκκρίνονται η **ωκυτοκίνη και η βαζοπρεσίνη (ADH)**. Οι υποφυσιοτρόπες υποθαλαμικές ορμόνες προάγουν την σύνθεση και έκκριση των υποφυσιακών ορμονών ενεργοποιώντας ενδοκυττάριους μηχανισμούς σύνθεσης ορμονών είτε μέσω διέγερσης της αδενυλκυκλάσης της μεμβράνης και δημιουργία 3,5 αδενοσινο-μονοφωσφορικού οξέος (GHRH,CRH), είτε μέσω του μηχανισμού της φωσφο-ινοσιτόλης που έχει ως αποτέλεσμα την αναγωγή του ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου (TRH, GnRH).

Η λειτουργία του υποθαλάμου ρυθμίζεται τόσο από ορμονικά, όσο και από νευρικά σήματα από μία ευρεία ποικιλία πηγών ώστε μπορεί να θεωρηθεί ότι ο υποθάλαμος αποτελεί την κοινή οδό μέσω της οποίας πληροφορίες από πολλαπλά συστήματα φθάνουν στην υπόφυση. Τα νευρικά σήματα μεταβιβάζονται μέσω νευροδιαβιβαστών, όπως η ακετυλοχολίνη, ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, σεροτονίνη, γ-αμινοβουτυρικό οξύ και οπιοειδή και έτσι επηρεάζουν την έκκριση των υποφυσιακών ορμονών.

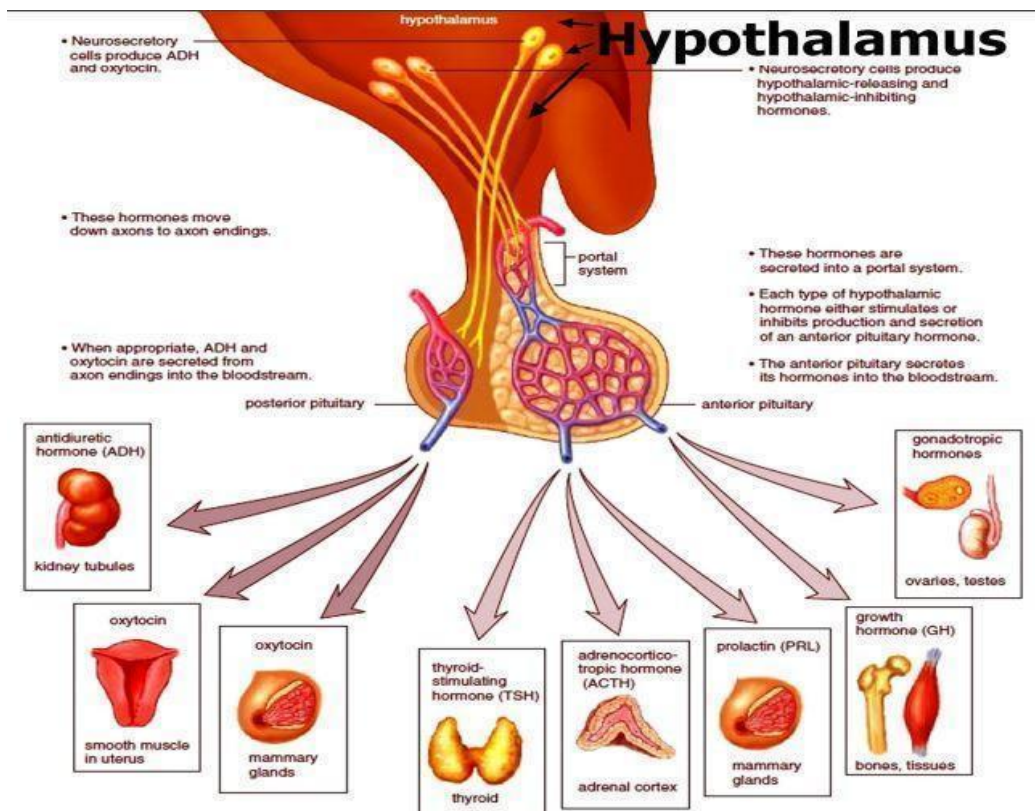
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΠΟΦΥΣΗ

2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

Η υπόφυση αποτελεί ωοειδές μόρφωμα που κρέμεται από την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου ως επέκταση του υποθαλάμου με μίσχο, ο οποίος καλείται στέλεχος της υπόφυσης. Προστατεύεται από την οστέινη θήκη του σφηνοειδούς οστού του κρανίου, το τουρκικό εφίππιο, και περιβάλλεται από πάνω από την σκληρή μήνιγγα, η οποία αφήνει άνοιγμα για το στέλεχος το διάφραγμα του εφίππιου και από κάτω, εμπρός και πίσω από το έδαφος και την πρόσθια και οπίσθια κλινοειδή απόφυση του σφηνοειδούς οστού αντίστοιχα. Στο πλάι η υπόφυση έρχεται σε επαφή με τον σηραγγώδη κόλπο, που βρίσκεται μόλις 10 mm πέρα από την υπόφυση.

Η αδενούποφυση καταλαμβάνει το 75%-80% του αδένα και αποτελείται από τρία τμήματα: τον πρόσθιο λοβό (pars distalis), το διάμεσο λοβό (pars intermediate) και τη χοανική μοίρα (pars tuberulus infundibularis). Η νευροϋπόφυση περιλαμβάνει το μέσο έπαρμα του υποθαλάμου, το μίσχο και τον οπίσθιο λοβό.

Η αιμάτωση της υπόφυσης είναι η πιο πλούσια όλων των ιστών των θηλαστικών και του ανθρώπου και εξασφαλίζεται από ένα πλούσιο δίκτυο κολποειδώς διευρυσμένων τριχοειδών αγγείων, το πυλαίο σύστημα, το οποίο σχηματίζεται από τις άνω, μέσες και κάτω υποφυσιακές αρτηρίες, που εκπορεύονται από την έσω καρωτίδα και ενώνεται με ένα παρόμοιο φλεβικό πυλαίο σύστημα που απολήγει στους άνω και κάτω λιθοειδείς φλεβώδεις κόλπους και από εκεί στις έσω σφαγίτιδες φλέβες.



ΕΙΚΟΝΑ 2.

Η υπόφυση αποτελείται από δύο μέρη: την πρόσθια ή αδενούπόφυση και την οπίσθια η νευροϋπόφυση που έχουν διαφορετική εμβρυολογική προέλευση, ιστολογική υφή και λειτουργία. Εμβρυολογικά, η πρόσθια υπόφυση προέρχεται από μία προς τα άνω προεξοχή του στοματικού εξωδέρματος, γνωστού ως θύλακα του Rathke, ενώ η νευροϋπόφυση από μία προς τα κάτω προεξοχή του νευροεξωδέρματος του διεγκεφάλου. Ο θύλακας του Rathke κάνει την εμφάνισή του την 4η με 5η εμβρυική εβδομάδα .

Διακρίνονται ιστολογικά τα εξής είδη κυττάρων: 1. Σωματοτρόπα κύτταρα που είναι οξεόφιλα και εκκρίνουν αυξητική ορμόνη (GH), 2. Λακτότροπα κύτταρα που είναι οξύφιλα και εκκρίνουν την προλακτίνη (PRL), 3. θυρεοειδότροπα βασεόφιλα κύτταρα

21

που εκκρίνουν την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), 4. κορτικότροπα βασεόφιλα κύτταρα που εκκρίνουν την φλοιοτρόπο ορμόνη και εμβρυολογικά προέρχονται από το διάμεσο λοβό, και 5. γοναδότροπα βασεόφιλα κύτταρα που εκκρίνουν τις γοναδοτροπίνες (FSH,LH).

Ο διάμεσος λοβός δεν καθορίζεται σαφώς αλλά αποτελείται από κύτταρα που είναι διάχυτα σε ολόκληρο τον πρόσθιο λοβό, είναι κορτικότροπα και παράγουν ACTH και άλλες ορμόνες: την MSH, β-λιποτροπίνη και ενδορφίνη. Η χοανική μοίρα της αδενούπόφυσης αποτελεί το άνω τμήμα του λοβού, το οποίο εκτείνεται προς την κάτω επιφάνεια του υποθαλάμου ενώ περιβάλλει και το μίσχο της υπόφυσης. Ο μίσχος της υπόφυσης αποτελείται από αδενικά νευρικά και αγγειακά λειτουργικά στοιχεία. Τα αδενικά στοιχεία είναι μέρος της χοανικής μοίρας της αδενούπόφυσης χωρίς ιδιαίτερη λειτουργικότητα. Τα αγγειακά κύτταρα αποτελούν την οδό μεταφοράς των υποθαλαμικών παραγόντων και ορμονών στην αδενούπόφυση. Τα νευρικά στοιχεία του μίσχου είναι ίνες χωρίς μυελίνη από νευρικές οδούς, οι οποίες αρχίζουν από τον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα και καταλήγουν στην νευροϋπόφυση. Ειδικά στο ανώτερο τμήμα του μίσχου ανευρίσκονται οι τελικές απολήξεις των νευρώνων που εκκρίνουν τους εκλυτικούς παράγοντες.

2.2 Τρόπος δράσης των εκλυτικών ορμονών στην υπόφυση. Νευροεκκριτική ρύθμιση της αυξητικής ορμόνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης

Η μελέτη διαφόρων φαρμάκων στα διάφορα σημεία της μεταβολικής οδού των κατεχολαμινών, έδειξε επίσης ότι ουσίες που ενεργοποιούν το ντοπαμινεργικό σύστημα μπορεί να διαιρεθούν σε αγωνιστές (agonists) και ανταγωνιστές (antagonists)

22

σχετικά με το πόσο μεταβάλλουν τη σύνθεση ή επαναπρόσληψη της ενδογενούς ντοπαμίνης ή έχουν άμεση δράση στους υποδοχείς της ντοπαμίνης (DA).

Έτσι, έχει αποδειχθεί ότι οι α- και β- αδρενεργικοί χημειοϋποδοχείς του ΚΝΣ, εκτός των νευροδιαβιβαστών, συμμετέχουν στη ρύθμιση της έκκρισης ορισμένων ορμονών της υπόφυσης, και ειδικότερα της GH και της προλακτίνης.

Η διέγερση των α-αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της GH μέσω φαρμακολογικών ερεθισμάτων. Έτσι, όσον αφορά μελέτες στον άνθρωπο, βρέθηκε ότι η έκκριση της αυξητικής ορμόνης διεγείρεται με χορήγηση αργινίνης, L-Dopa, κατόπιν σωματικής κόπωσης, από στρεσογόνα ερεθίσματα, και την πρόκληση υπογλυκαιμίας με ινσουλίνη, ενώ αναστέλλεται με τη χορήγηση φαιντολαμίνης (αποκλεισμός α-αδρενεργικών υποδοχέων (*Kansal PC et al 1972*). Περαιτέρω επίταση της έκκρισης GH επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση γλυκαγόνης, αντιδιουρητικής ορμόνης και L-Dopa, αφού έχει προηγηθεί αποκλεισμός των αδρενεργικών χημειοϋποδοχέων με χορήγηση προπανολόλης (*Parra et al 1970*). Άλλες μελέτες έχουν καταλήξει στο ότι η διέγερση των β-αδρενεργικών χημειοϋποδοχέων αναστέλλει την έκκριση της GH, ενώ η διέγερση των ντοπαμινεργικών και α-αδρενεργικών χημειοϋποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της (*Parra et al 1970*). Έτσι ο αποκλεισμός των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο επίπεδο του υποθαλάμου με χλωροπρομαζίνη, πιμοζίδη και αλοπεριδόλη οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης της GH. Οι πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης, όπως L-τρυπτοφάνη ή η 5-υδρόξυτρυπταμίνη (5HTP), προκαλούν έκκριση της GH στον άνθρωπο και τον πίθηκο, ενώ η χορήγηση ανταγωνιστών της σεροτονίνης, όπως της μεθυλσεργίδης και της κρύπτοεπταδίνης, αναστέλλει την έκκριση GH σε υπογλυκαιμικό ερέθισμα (*Bivens et al 1973*).

Η γλυκόζη η σωματοστατίνη και οι διάφορες μονοαμίνες, όπως οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, η απομορφίνη, η βρωμοεργοκρυπτίνη, καθώς και οι αναστέλλουσες τη

23

δράση (δηλ. αποκλειστές) των α-νοπαδρενεργικών χημειοϋποδοχέων (φαιτολαμίνη, φαινοξυβενζαμίνη, ισοπροτερενόλη), και ανταγωνιστές της σεροτονίνης (Π-χλωροφαινυλαλανίνη, μεθυλσεργίδη, κυπροεπταδίνη) αναστέλλουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης.

Αντιθέτως ουσίες που διεγείρουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης είναι η χορήγηση ινσουλίνης, τα αμινοξέα, τα πεπτίδια, και οι μονοαμίνες, όπως η L-Dopa, οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, η απομορφίνη, η βρωμοεργοκρυσπίνη, οι α-αδρενεργικοί διεγέρτες, η επινεφρίνη, η κλονιδίνη, η σεροτονίνη, η τρυπτοφάνη, η 5-υδρόξυτρυπτοφάνη και η μελατονίνη.

2.3 Αυξητική ορμόνη

Η GH αποτελείται από μία απλή πεπτιδική αλυσίδα με 191 αμινοξέα με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς και έχει μοριακό βάρος 22kDa (*Brook G.D.C 2001*). Αυτή η ώριμη μορφή αποτελεί το 85-90% της παραγόμενης στην υπόφυση GH. Μία άλλη μορφή είναι η 20 kDa που διαφέρει της 22 kDa κατά το τμήμα των αμινοξέων 32-46. Η μορφή αυτή αποτελεί το 5-15% της GH της παραγόμενης στην υπόφυση.

Η αύξηση κατά την εμβρυική και πρώιμη νεογνική περίοδο κατά κύριο λόγο ρυθμίζεται και εξαρτάται από την ινσουλίνη, το πλακουντιακό γαλακτογόνο και τους πεπτιδικούς αυξητικούς παράγοντες, ενώ η αυξητική ορμόνη και η θυροξίνη είναι οι κύριοι ορμονικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την αύξηση στη μετέπειτα ζωή.

Η GH αρχίζει να παράγεται στο έμβρυο στο τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης, κορυφώνεται κατά την 24η εβδομάδα και είναι αυξημένη στα πρόωρα νεογνά σε σχέση με τα τελειόμηνα (*Gluckman PD et al 1981, Wilson JD, 1992*). Οι συγκεντρώσεις της

24

ορμόνης μετά τον τοκετό υποχωρούν βαθμιαία μέχρι το τέλος του πρώτου χρόνου ζωής, και στην συνέχεια αυξάνουν σταδιακά μέχρι την εφηβεία, οπότε και φθάνουν στην υψηλότερη συγκέντρωσή τους (Zadik et al 1985). Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης στο πλάσμα ακολουθεί τις μεταβολές της GH με την ηλικία, συσχετίζεται θετικά με το ρυθμό αύξησης (Martha et al 1992), αυξάνεται στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία (Baumann G et al 1989), μειώνεται αργότερα και ακολουθεί πιστά τις μεταβολές του IGF-I (Martha PM et al 1992). Τέλος η GHBP έχει και κερκαδικό ρυθμό που διαμορφώνεται από τις εκκρινικές αιχμές της GH. Αύξηση της συγκέντρωσης της GH, ακολουθείται από αύξηση της GHBP σε περίπου 60 min (Hochberg Z et al 1991).

2.4 Υποθαλαμικός έλεγχος της έκκρισης GH.

Η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται από την πρόσθια υπόφυση στην κυκλοφορία κατά ώσεις κάθε 3-4 ώρες, διατηρώντας μία χαμηλή βασική τιμή στο μεσοδιάστημα ώσεων. Αυτό το σχήμα έκκρισης GH καθορίζεται πρωταρχικά από την αλληλεπίδραση δύο υποθαλαμικών πεπτιδίων, από τα οποία το πρώτο είναι ο εκλυτικός παράγοντας της έκκρισης GH (GHRH) και το δεύτερο η σωματοστατίνη (SS ή SRIF). Η κορύφωση κάθε ώσης της GH καθορίζεται από τη GHRH, η οποία διεγείρει τα σωματότροπα κύτταρα της υπόφυσης έτσι ώστε αυτά να αυξήσουν τόσο την έκκριση της αποθηκευμένης GH όσο και την μεταγραφή του γονιδίου της. Η διέγερση από τη σωματοστατίνη καθορίζει τις μεταξύ των ώσεων συγκεντρώσεις της GH

25

αναστέλλοντας την υποθαλαμική έκκριση της GHRH και κατ’ επέκταση την έκκριση GH από την υπόφυση. Η αναστολή της δράσης της σωματοστατίνης αποτελεί τον καθοριστικότερο παράγοντα εμφάνισης μιας ώσης επειδή επιτρέπει στη GHRH να ασκήσει τη δράση της πάνω στην υπόφυση η οποία με τη σειρά της θα οδηγήσει στην έκκριση GH. Η GHRH ενώνεται με έναν ειδικό υποδοχέα στην επιφάνεια του κυττάρου, ο οποίος στη συνέχεια αλληλεπιδρά με μία ενδοκυτταρική G-πρωτεΐνη με αποτέλεσμα την παραγωγή της μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) μεταβιβάζοντας κατ’ αυτό τον τρόπο το σήμα στον κυτταρικό πυρήνα. Αρκετές μεταλλάξεις του μορίου του υποδοχέα, που αφορούν κυρίως στο εξωκυττάριο τμήμα του, έχουν ταυτοποιηθεί, οι οποίες και ενοχοποιούνται για σοβαρή ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης.

Η αυξητική ορμόνη είναι η κυρίαρχη ορμόνη που επηρεάζει την ανάπτυξη στην παιδική ηλικία, ενώ το πιο σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό της έλλειψης της είναι το χαμηλό ανάστημα.

Η έλλειψη της αυξητικής ορμόνης συνήθως εκδηλώνεται ως ο συνδυασμός α) του χαμηλού αναστήματος (2,5 σταθερές αποκλίσεις SD κάτω από το μέσο όρο για την ηλικία και το φύλο, **β)** χαμηλού ρυθμού αύξησης (κάτω από την 25η εκατοστιαία θέση της ηλικίας, **γ)** καθυστέρηση στην ωρίμανση των οστών και **δ)** χαμηλή έκκριση της αυξητικής ορμόνης μετά από δοκιμασίες διέγερσης. Η ελαττωμένη ταχύτητα ανάπτυξης είναι το πλέον αξιολογικό κριτήριο, ενώ οι χαμηλές συγκεντρώσεις του IGF-1 και ο αποκλεισμός άλλων αιτίων καθυστερημένης αύξησης βοηθούν στην διάγνωση.

2.5 Φυσιολογικές δράσεις αυξητικής ορμόνης

26

Οι δράσεις της GH δεν ασκούνται σε ένα συγκεκριμένο αδένα-στόχο αλλά σε πληθώρα ιστών. Χωρίζονται σε α) άμεσες μεταβολικές επιδράσεις της ορμόνης που διευκολύνουν την αύξηση των μυών και την εξοικονόμηση γλυκόζης, και β) επιδράσεις στην αύξηση του σκελετού που ασκούνται μέσω του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα τύπου I (IGF-I).

Μεταβολικές δράσεις: Οι άμεσες μεταβολικές επιδράσεις περιλαμβάνουν την αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και πρόσληψης των αμινοξέων από τα μυϊκά κύτταρα και τη διέγερση της λιπόλυσης. Η αυξητική ορμόνη ανταγωνίζεται τη δράση της ινσουλίνης και από πολλές πλευρές οι δράσεις των δύο ορμονών είναι αντίθετες. Η GH έχει επίσης την ιδιότητα να κατακρατά Na, δρώντας έτσι άμεσα στα νεφρικά σωληνάρια αυξάνοντας την δραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Αυξητικές δράσεις: Η επίδραση της GH στην αύξηση των οστών των μαλακών ιστών και των σπλάχνων αφορά κυρίως στα νεαρά και αναπτυσσόμενα άτομα ενώ φαίνεται ότι δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του εμβρύου και του νεογνού. Η αύξηση των μακρών οστών λαμβάνει χώρα στις επιφύσεις και η επίδραση αυτή διακόπτεται όταν οι επιφύσεις των μακρών οστών κλείσουν. Οι δράσεις της ορμόνης στο σκελετό ασκούνται έμμεσα από τους ινσουλινόμορφους αυξητικούς παράγοντες τύπου I και II.

Συνοπτικά η GH ασκεί τις παρακάτω επιδράσεις:

- α) Αύξηση οστών και χόνδρων.
- β) Λιπολυτική δράση που οδηγεί σε ελάττωση του λίπους του σώματος.
- γ) Αναβολική δράση στους περισσότερους ιστούς που καταλήγει σε αύξηση της κυτταρικής μάζας.
- δ) Αντι-νατριουρητική δράση που οδηγεί σε αύξηση του εξωκυττάριου ύδατος.

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

27

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (GH)

3.1 Ανεπάρκεια GH: Αιτιολογία και κλινική εικόνα

Οι περισσότεροι τύποι έλλειψης GH οφείλονται σε υποθαλαμική δυσλειτουργία. Η κλινική εικόνα του παιδιού με συγγενή έλλειψη αυξητικής ορμόνης χαρακτηρίζεται κατά την γέννηση από χαμηλό ανάστημα και βάρος (γιατί η υπολειπόμενη ανάπτυξη τους ξεκινάει ενδομητρίως), υπογλυκαιμία, μικρό πέος, κρυφορχία στα αγόρια και παρατεταμένο ίκτερο.

Το παιδί με σοβαρή έλλειψη αυξητικής ορμόνης έχει τα εξής κλινικά χαρακτηριστικά: χαμηλό ανάστημα, ελαφρά ως ήπια παχυσαρκία του κορμού, εξαιρετικά βαθιά φωνή, ενίοτε προπέτεια του προσωπικού κρανίου και καθυστερημένη οστική ηλικία.

3.2 Έλλειψη αυξητικής ορμόνης μετά από ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία χορηγούμενη ως μετεγχειρητική θεραπεία όγκων εγκεφάλου ή στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία έχει αποδειχθεί ότι σε δόσεις μεγαλύτερες από 24-30 Gy προκαλεί καταστροφή του υποθαλάμο-υποφυσιακού συστήματος. Ο βαθμός καταστροφής εξαρτάται από την ακτινοβολούμενη δόση. Μικρές δόσεις ακτινοβολίας οδηγούν σε περιορισμένη έλλειψη της αυξητικής ορμόνης, ενώ υψηλές δόσεις οδηγούν σε έλλειψη και άλλων υποφυσιακών ορμονών.

Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης που προκαλείται από την ακτινοβολία μπορεί να μην διαπιστωθεί με τις φαρμακολογικές δοκιμασίες διέγερσης, αλλά μετά από εκτίμηση

29

της αυτόματης έκκρισης της GH με συχνές αιμοληψίες ανά 10-20' κατά την διάρκεια του 24ώρου (νευροεκκριτική δυσλειτουργία).

3.3 Ιδιοπαθής Έλλειψη αυξητικής ορμόνης

Παθολογοανατομικές μελέτες σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με ανεπάρκεια της GH έδειξαν μικρές υποφύσεις με προσβεβλημένο περισσότερο τον πρόσθιο λοβό και λιγότερο τον οπίσθιο. Σε μερικές περιπτώσεις ανευρέθησαν εσχάρεις συνδετικού ιστού και ουλές, ενώ ο παθολογοανατόμος Simmonds το 1919 περιέγραψε νέκρωση της υπόφυσης του νεογνού μετά από τοκετό, αποδεικνύοντας ότι **κυκλοφορικές διαταραχές της υπόφυσης κατά τη διάρκεια του τοκετού** μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό αυτών των βλαβών. Αυτή την υπόθεση επιβεβαίωσαν και άλλοι ερευνητές (*Albeaux-Fernet et al. 1956, Svilakos et al. 1961, Prader A et al 1967*). Οι *Prader et al* τόνισαν την προδιάθεση των αρρένων για υποφυσιακό νανισμό, δεδομένου ότι τα αγόρια εμφανίζουν συχνότερα από τα κορίτσια τραυματισμό κατά τον τοκετό. Το 1962 περιγράφησαν από τους *Bierich και Van der Werff* μεγάλες σειρές υποφυσιακών νάνων, στους τοκετούς των οποίων σε πολλές περιπτώσεις είχαν προηγηθεί ασφυξία, κυάνωση και σπασμοί, γεγονότα που οδήγησαν στην εγκατάσταση των περιγεννητικών βλαβών. Οι δύο ερευνητές ανέφεραν ότι τα $\frac{2}{3}$ των ασθενών είχαν στο ιστορικό τους ανώμαλη προβολή (ισχιακή ή εγκάρσια). Ενδοκρανιακές αιμορραγίες και βλάβες του σκηνιδίου της παρεγκεφαλίδας συμβαίνουν 10 φορές πιο συχνά στις μη κεφαλικές προβολές σε σχέση με τις κεφαλικές στον τοκετό. Οι μη κεφαλικές προβολές είναι συχνότερες στα αγόρια παρά στα κορίτσια, γεγονός που εξηγεί μερικώς την προδιάθεση των αγοριών για υποφυσιακό νανισμό (*Van den Broecks et al 1987*).

30

Επίσης, παιδιά με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια γεννιούνται πιο συχνά με ισχιακή προβολή σε σχέση με εκείνα που εμφανίζουν μεμονωμένη έλλειψη αυξητικής (Rona RJ et al 1977, Van den Broeck J et al 1987).

Ως αποτέλεσμα, οι εγκεφαλικές βλάβες είναι ιδιαίτερα συχνές σε ισχιακή προβολή. Εκτός από την προβολή του εμβρύου, ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο είναι τα χορηγούμενα φάρμακα κατά τον τοκετό. Συστηματικές έρευνες με χορήγηση GHRH σε παιδιά με έλλειψη αυξητικής ορμόνης, έδειξαν ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο υποθάλαμος αποτελεί την πρωτογενή αίτια ανεπαρκούς έκκρισης GH και όχι η υπόφυση (Takano K et al 1985, Chihara K et al 1985).

3.4 Επίδραση της rhGH στο μεταβολισμό γλυκόζης και επίδραση σε παιδιά με προδιαθεσικούς παράγοντες για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2).

Η GH αυξάνει την παραγωγή γλυκόζης μέσω της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης από το ήπαρ και τους νεφρούς. Ασθενείς με ακρομεγαλία και εκείνοι που έχουν λάβει υψηλές δόσεις GH εμφάνισαν αξιοσημείωτα αυξημένη δραστηριότητα γλυκονεογένεσης στο ήπαρ και τους νεφρούς (Schwarz JM et al 2002)

Οι κλινικές εκδηλώσεις ασθενών με έλλειψη GH χαρακτηρίζονται από αυξημένη σπλαχνική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία, η οποία συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Moller N et al 2009). Επειδή ο παράγοντας IGF-1 έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και είναι σημαντικός για την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, οι μεταβολικές διαταραχές σε ενήλικες με έλλειψη GH μπορούν να εξηγηθούν από την έλλειψη του παράγοντα IGF-1 (Vijayakumar A et al 2011).

Η θεραπεία με GH σε υψηλές δόσεις ήταν αποτελεσματική για τη μείωση της συνολικής και της σπλαχνικής μάζας λίπους (*Hwu CM et al 1997*), (*Rosenfalck AM et al 2000*). Ωστόσο, η μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης με rhGH σε υψηλές δόσεις μείωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη και επιδείνωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από τις αντι-ινσουλινικές επιδράσεις της GH. Παρά την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης A1c (HbA1c) παρέμεινε αμετάβλητη τόσο στη βραχυπρόθεσμη όσο και στη μακροχρόνια θεραπεία. Μέχρι σήμερα έχουν διεξαχθεί σχετικά λίγες μελέτες για τον έλεγχο στην αλλαγή του μεταβολισμού της γλυκόζης μετά από θεραπεία με GH σε παιδιατρικό πληθυσμό. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν δείξει αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που υποδηλώνεται από αυξημένη ινσουλίνη νηστείας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GH σε άτομα με έλλειψη GH, παιδιά και εφήβους, αλλά η γλυκόζη νηστείας και μεταγευματική τους γλυκόζη καθώς και η συγκέντρωση HbA1c παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων (*Kim SH et al 2017*). Επειδή η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη συνδέονται με δυσανεξία στη γλυκόζη και σακχαρώδη διαβήτη, έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με τη πιθανή ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια ή μετά από μακροπρόθεσμη θεραπεία με GH.

Με την έλευση της έρευνας της National Cooperative Growth Study research (*Blethen SL et al 1996*), μεγάλες φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα περιστατικά σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 αυξήθηκαν περισσότερο κατά 6 φορές σε παιδιά υπό θεραπεία GH σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ειδικά σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για διαβήτη, όπως παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Prader-Will ή θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (*Cutfield WS et al 2000*), (*Child CJ et al 2011*).

32

Η ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη δεν συσχετίστηκε με τη δόση ή τη διάρκεια της θεραπείας με GH και η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GH ήταν συγκρίσιμη με αυτή του γενικού πληθυσμού και στις τρεις μελέτες (*Blethen SL et al 1996*), (*Cutfield WS 2000*), (*Child CJ 2011*). Συγκριτικά, μια πρόσφατη γαλλική μελέτη πληθυσμού ανέφερε ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη σε παιδιά που έλαβαν GH ήταν παρόμοιος με τον γενικό πληθυσμό όταν οι ασθενείς έφτασαν στην πρώιμη ενήλικη ζωή (*Poidvin A et al 2017*). Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με μεμονωμένη ανεπάρκεια GH, ιδιοπαθές κοντό ανάστημα ή κοντά παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης.

Συμπερασματικά φαίνεται πως η θεραπεία με GH μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου, επομένως είναι συνετό να παρακολουθούνται πιθανές αρνητικές συνέπειες στο μεταβολισμό της γλυκόζης κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την διακοπή χορήγησης της GH.

Σημαντική δράση με θετική επίδραση στο δείκτη μάζας σώματος (BMI) μπορεί να έχει η θεραπεία με GH. Από μια αναδρομική μελέτη 550 παιδιών GHD με χαμηλό ανάστημα (*Kochar IS et al 2021*), τα οποία είχαν λάβει rGH για τουλάχιστον 12 μήνες τα οποία είχαν χωριστεί σε ομάδες ηλικίας κάτω των 8 ετών και άνω των 8 ετών με βάση την έναρξη της θεραπείας με αυξητική ορμόνη βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($< 0,001$) διαφορά πριν και μετά τη θεραπεία στο Z score για το ύψος το βάρος αλλά και ΔΜΣ (BMI).

Η έκκριση της GH μειώνεται στα παχύσαρκα άτομα, και η συγκέντρωση GH (αυτόματα αλλά και διεγερμένα) είναι χαμηλότερη στα παχύσαρκα παιδιά από ότι στα παιδιά με φυσιολογικό βάρος (*Loche S et al, 1995*). Τα προηγούμενα ευρήματα και τα αποτελέσματά της μελέτης (*Lee J et al, 2013*) υποδηλώνουν ότι υπάρχει αντίστροφη

33

σχέση μεταξύ διεγερμένων συγκεντρώσεων GH και ΔΜΣ όχι μόνο σε παχύσαρκα παιδιά αλλά και σε παιδιά κανονικού βάρους. Η παχυσαρκία και οι σχετικοί παράγοντες είναι γνωστό ότι καταστέλλουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH). Στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στη μέγιστη απόκριση της GH σε προκλητές δοκιμές σε παιδιά χωρίς ανεπάρκεια GH. Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων 88 παιδιών (2-15 ετών) των οποίων το ύψος ήταν μικρότερο από το 3 εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο, με φυσιολογικά αποτελέσματα (μέγιστη συγκέντρωση GH >10 ng/mL) στις δοκιμασίες διέγερσης με κλονιδίνη και ντοπαμίνη. Μετρήθηκε η συγκέντρωση της GH αιχμής, το ύψος, το βάρος, η εφηβική κατάσταση και η συγκέντρωση IGF-1 ορού. Η ανάλυση έδειξε ότι η τυπική απόκλιση του ΔΜΣ (SDS) συσχετίστηκε αρνητικά με τη συγκέντρωση διέγερσης GH (In peak GH). **Ο ΔΜΣ SDS δεν συσχετίστηκε σημαντικά με το φύλο, την ηλικία, την εφηβική κατάσταση ή την συγκέντρωση IGF-1. Ο ΔΜΣ SDS συσχετίστηκε αρνητικά με τη μέγιστη συγκέντρωση GH, μετά δοκιμασία διέγερσης με κλονιδίνη αλλά όχι με ντοπαμίνη.** Το BMI/ΔΜΣ SDS ήταν ο μόνος σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της μέγιστης συγκέντρωσης GH στο συνδυασμό των δοκιμασιών διέγερσης με κλονιδίνη, αλλά όχι με ντοπαμίνη. Σε παιδιά χωρίς ανεπάρκεια GH, ο ΔΜΣ SDS συσχετίζεται αρνητικά με τη μέγιστη συγκέντρωση GH. Συμπερασματικά λοιπόν ο ΔΜΣ SDS θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών διέγερσης GH, ιδιαίτερα της δοκιμασίας με κλονιδίνη. Σε παιδιά με χαμηλό ανάστημα, ο ΔΜΣ επηρεάζει την συγκέντρωση της διεγερμένης GH και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία της εξέτασης GH. Υψηλότερος ΔΜΣ SDS, ακόμη και εντός του φυσιολογικού εύρους, μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση ανεπάρκειας GH (Stanley TL et al, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Επίδραση της αγωγής με rhGH σε παιδιά με ανεπάρκεια rhGH. Χρήσεις της rhGH σε ασθενείς με σ.Turner, μικρά για ηλικία κύησης ή χρόνια νεφρική νόσο.

4.1 Σύνδρομο Turner και αγωγή με rhGH.

Το σύνδρομο Turner περιγράφηκε το 1938 από τον Αμερικανό ενδοκρινολόγο Henry Turner. Είναι η συχνότερη φυλετική χρωματοσωμική ανωμαλία και εμφανίζεται μόνο στα κορίτσια. Τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner (TS) είναι το χαμηλό ανάστημα, η απουσία σημείων ενήβωσης, λόγω ελαττωματικής λειτουργίας των ωοθηκών, το αυχενικό πτερύγιο (προεξοχή στο δέρμα του αυχένα ομοιάζουσα με πτερύγιο ψαριού) και το λεμφοίδημα κνημών. Λόγω της ανεπάρκειας ωοθηκών τα κορίτσια με σύνδρομο Turner δεν εμφανίζουν συνήθως έμμηνο ρύση χωρίς την κατάλληλη ορμονική θεραπεία και παρουσιάζουν συχνά στειρότητα. Στα άτομα με σύνδρομο Turner έχει εφαρμογή η αγωγή με rhGH. Η μελέτη που έγινε σε 94 ασθενείς με σύνδρομο Turner (*Kazuo Takano et al, 1989*) έδειξε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του ετήσιου ρυθμού αύξησης στο πρώτο, αλλά και το δεύτερο έτος υπό αγωγή σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε χορήγηση rhGH. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της σωματομεδίνης C του πλάσματος, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της οστικής ηλικίας κατά την διάρκεια της αγωγής. Επίσης στα άτομα που χορηγήθηκε rhGH δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές μεταβολές στη συγκέντρωση γλυκόζης που να απαιτεί θεραπεία. Όμως η ευαισθησία στην ινσουλίνη σε κορίτσια με TS ήταν χαμηλότερη εκείνης των κοριτσιών χωρίς TS, πριν την έναρξη αγωγής με GH. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξήθηκε μετά 7-8 έτη

35

αγωγής με GH, ενώ μετά την διακοπή της αγωγής επανήλθε στη προ της αγωγής συγκέντρωση. Έτσι διαπιστώθηκε κατά την αγωγή με GH κοριτσιών με TS μία βελτίωση στην ανοχή γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη παρά την αύξηση της ηλικίας (Mazzani L, Bergamaschi R et al, *Hormone Research in Pediatrics* 2005; 64 (Suppl3): 51-57).

Ο μηχανισμός της επίδρασης της θεραπείας hGH στο Turner ασθενείς δεν είναι σαφής. Ωστόσο η 24ωρη έκκριση GH, που προσδιορίστηκε με αιμοληψία κάθε 20 λεπτά, ήταν σχετικά χαμηλότερη σε αυτούς τους ασθενείς (*Ross et al, 2010, Villadolid et al, 1988*). Συνεπώς η πρόσθετη χορήγηση rhGH μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αύξηση του τελικού αναστήματος κοριτσιών με TS, θα πρέπει όμως να ληφθεί υπόψιν πως η αύξηση ύψους μπορεί να βασίζεται εν μέρει σε έναν μηχανισμό παρόμοιο με αυτόν του γιγαντισμού σε προεφηβικά παιδιά με όγκους που παράγουν GH.

4.2 Χρόνια νεφρική νόσος και αγωγή με rhGH.

Η αυξητική ορμόνη (GH) και ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1) έχουν πολλαπλές επιδράσεις στα νεφρά. Οι υποδοχείς GH και IGF εκφράζονται σε αφθονία στους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένων των σπειραματικών και σωληναριακών κυττάρων. Η GH μπορεί να δράσει είτε απευθείας στους νεφρούς είτε μέσω του IGF-1 που κυκλοφορεί μέσω παρακρινικής σύνθεσης. Το σύστημα GH/IGF-1 ρυθμίζει την σπειραματική αιμοδυναμική, τη νεφρική γλυκονογένεση, τη σωληναριακή διαχείριση νατρίου και νερού, φωσφορικών αλάτων και ασβεστίου, καθώς και τη νεφρική σύνθεση της 1,25 (OH)₂ βιταμίνης D₃ και της αντιγηραντικής ορμόνης Klotho. Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη GH (rhGH) χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του

36

χαμηλού αναστήματος σε παιδιά, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

Στην μελέτη των *Corvilain et al, (1962)* απεδείχθη ότι η εξωγενής GH αυξάνει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Επίσης η rhGH αυξάνει τη νεφρική ροή του πλάσματος (RPF) κατά περίπου 25% μετά από 3 και έως 7 ημέρες θεραπείας (*Hirschberg R et al, 1988*) (*Hirschberg RR et al, 1989*) (*Haffner D et al, 1990*).

Η θεραπεία υποκατάστασης GH αποκαθιστά το GFR και το RPF σε ορισμένες αλλά όχι σε όλες τις μελέτες, κάτι που πιθανώς σχετίζεται με διαφορές στη διάρκεια της θεραπείας και στη δόση της GH (*Hoffman DM et al*) (*Caidahl K et al, 1994*) (*Jørgensen JO et al, 1989*). Η θεραπεία με rhIGF-1 σε ασθενείς με μη ευαισθησία στην GH αποκαθιστά επίσης το GFR (*Klinger B et al, 1994*).

Από το review άρθρο των *Mehls O και συν, (Acta Paediatrica 2007)* διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση GH σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΑ είναι ασφαλής και πολύ αποτελεσματική ως προς τη βελτίωση του ρυθμού αύξησης και του τελικού αναστήματος σε όλα τα στάδια της. Διαπιστώθηκε μία αύξηση του τελικού αναστήματος κατά 0.5–1.7 standard deviation score (SDS) σε διάφορες μελέτες, ενώ η αντίστοιχη ομάδα των μαρτύρων με ΧΝΑ χωρίς αγωγή με GH έχασε περίπου 0.5 SDS σε ανάλογα χρονικά διαστήματα. Τα καλύτερα αποτελέσματα της αγωγής με GH επετεύχθηκαν όταν η αγωγή άρχισε σε μικρότερη ηλικία, με σχετικά καλύτερη υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία και συνεχίστηκε ως το τελικό ανάστημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής με GH σε παιδιά με ΧΝΑ ήταν ανάλογες εκείνων που διαπιστώθηκαν σε παιδιά χωρίς ΧΝΑ. (*Mehls O και συν, (Acta Paediatrica 2007)*)

4.3 Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD) επιδράσεις και οφέλη σε παιδιά υπό αγωγή.

Ως χαμηλό ανάστημα ορίζεται το ύψος < 3η ΕΘ ή 2 SDS (σταθερές αποκλίσεις) από το μέσο ύψος παιδιών της ίδιας ηλικίας, φύλου και φυλής/εθνικότητας, και υπολογίζεται ότι το 2,3% του πληθυσμού έχει κοντό ανάστημα. Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD) είναι σχετικά ασυνήθιστη και ετερογενής διαταραχή, ως προς την αιτιολογία, την παθογένεια, την ηλικία διάγνωσης και την αιτία της καθυστέρησης της ανάπτυξης και του χαμηλού αναστήματος (*Growth Hormone Research Society*).

Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone, GH), είτε ιδιοπαθής, είτε επίκτητη, είναι η πιο συχνή μεμονωμένη μορφή υποφυσιακής ανεπάρκειας. Ο επιπολασμός της GHD στην παιδική ηλικία ποικίλλει ευρέως μεταξύ 1/3480 και 1/30.000 παιδιών (*Thomas M et al,2004*), ακόμα κι αν ο ηπιότερος φαινότυπος έχει συχνότητα σχεδόν 1:2000 (*National Institute for Health and Care Excellence. TA188*). Αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ενέσιμης ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης (Recombinant human Growth Hormone, rhGH).

Αν και η κύρια δράση της GH κατά την παιδική και εφηβική ηλικία αφορά στην αύξηση, υπάρχουν εξίσου σημαντικές δράσεις της σε μεταβολικό επίπεδο. Η θεραπεία με rhGH σε παιδιά και εφήβους έχει ως αποτέλεσμα ευεργετικές επιδράσεις στον οστίτη ιστό, στην σωματική σύσταση στην ολική χοληστερόλη, στην LDL-χοληστερόλη, στα τριγλυκερίδια, στις αδιποκίνες, στη λειτουργία του ενδοθελίου στην αρτηριακή πίεση όπως και στην ψυχική ευεξία του ασθενούς.

Η διατήρηση της ανάπτυξης είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που ρυθμίζεται από ένα πλήθος γενετικών, ορμονικών, περιβαλλοντικών και διατροφικών παραγόντων (*Hering*

38

TM et al,1999) (Stevens DA et al,1999). Οι κύριες συστηματικές ορμόνες που ρυθμίζουν τη διαμήκη ανάπτυξη των οστών κατά την παιδική ηλικία είναι η GH και ο ομοιάζων με ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας 1(IGF-I), οι θυρεοειδικές ορμόνες (T3 και T4), τα γλυκοκορτικοειδή και κατά την εφηβεία τα σεξουαλικά στεροειδή (ανδρογόνα και οιστρογόνα) (Robson H et al,2002) (Van Der Eerden BCJ et al,2003). Ωστόσο, οι δύο πιο σημαντικοί ρυθμιστές της μεταγεννητικής ανάπτυξης των οστών είναι η GH και ο IGF-I.

Στα παιδιά, η κύρια εκδήλωση της GHD αντιπροσωπεύεται από την στασιμότητα ανάπτυξης (Growth Hormone Research Society) ενώ η αυξητική ορμόνη (GH) βελτιώνει τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση του ύψους σε αυτούς τους ασθενείς (Darendeliler F et al,2011). Ωστόσο, στα παιδιά, η GH μπορεί να επηρεάσει την αφαλάτωση των οστών και να προκαλέσει μεγάλο αριθμό μεταβολικών επιδράσεων, που περιλαμβάνουν την ομοιοστάση των λιπιδίων, της γλυκόζης καθώς και την άλιπη και λιπώδη μάζα (Ciresi A et al,2017). Μεγάλης σημασίας είναι η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της GHD, αφού υπάρχει μεγαλύτερο οικονομικό και αναπτυξιακό όφελος από την επίτευξη βελτίωσης ύψους και φυσιολογικού προτύπου ανάπτυξης κατά την παιδική ηλικία σε σύγκριση με την καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας με GH (Antoniazzi F et al,2015). Επιπλέον, τα ψυχολογικά οφέλη είναι μεγαλύτερα και η συνολική βελτίωση της σχέση αποδοτικότητας - κόστους είναι σημαντική (Ranke MB et al,2005).

Εστιάζοντας στην επίδραση της GHD στη ανάπτυξη του σώματος, έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες η συσχέτισή της με την αύξηση του σωματικού λίπους και τη μειωμένη άλιπη μάζα σώματος (Lean Body Mass) στα παιδιά (Högler W et al,2005) (Boot AM et al,2002),(Ross J et al) (Vander Sluis IM et al). Η θεραπεία με rhGH έχει ως αποτέλεσμα μια πρώιμη ομαλοποίηση του ποσοστού σωματικού λίπους εντός 6

39

μηνών (Boot AM et al,2002) και μια σταθερή αύξηση της άλιπης μάζας (Lean Body mass) κατά τη διάρκεια μιας περιόδου θεραπείας 2 έως 6 ετών (Högler W et al,2005),(Vander Sluis IM et al,2002), ενώ μετά από μια 6μηνη διακοπή της θεραπείας, μπορεί να παρατηρηθεί μια ταχεία αλλαγή στη σύνθεση του σώματος σε ενήλικες με GHD, με αυξημένη ποσότητα λιπώδους μάζας και μείωση της LBM (Lean Body Mass), (Butenandt O et al,1998). Συγκεκριμένα, οι ενήλικες με GHD εμφανίζουν δυσανάλογη αύξηση στο κεντρικό κοιλιακό λίπος.

Είναι γνωστό ότι η GH έχει σημαντικές επιδράσεις στον μεταβολισμό του λίπους, της γλυκόζης και των πρωτεϊνών. Ένας αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η GH αυξάνει τη λιπόλυση και την οξειδωση του λίπους, μειώνει την οξειδωση της γλυκόζης και επηρεάζει αρνητικά τη δράση της ινσουλίνης (Sakharova AA et al,2008),(Vijayakumar A et al) (Bidlingmaier M et al). Η GH μειώνει την οξειδωση των πρωτεϊνών και διεγείρει την πρωτεϊνική σύνθεση. Είναι πιθανό ότι η διατήρηση των πρωτεϊνών εξαιτίας της επίδρασης της GH, μαζί με τις επιδράσεις που έχει στην διέγερση της πρωτεϊνικής σύνθεσης, συμβάλλουν στην αύξηση της άλιπης μάζας (LMB) κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Moller N et al),(Horber F et al).

Στους ανθρώπους οι υποδοχείς της αυξητικής ορμόνης GH (GH-R), εντοπίζονται στους νευρώνες, στα αστροκύτταρα, στα ολιγοδενδροκύτταρα και στη μικρογλοία, ενώ βρέθηκε πως ο IGF-I διεγείρει την ανάπτυξη νευρώνων, την δενδριτική διακλάδωση και τη συναπτογένεση (Bondy CA et al), (Lai Z et al). Ειδικότερα, οι GH-R αποδείχθηκε ότι βρίσκονται στην υψηλότερη συγκέντρωση τους στο χοριοειδές πλέγμα, στον θάλαμο, στον υποθάλαμο, στην υπόφυση, στον υποθάλαμο και τον ιππόκαμπο (Lai Z et al), ενώ οι υποδοχείς IGF-I εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, τον κερκοφόρο πυρήνα, τον προμετωπιαίο φλοιό και τον παραιπποκάμπιο φλοιό (Bondy CA et al) (Araujo DM et al).

40

Αρκετές νευροψυχολογικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει βλάβες στη γνωστική λειτουργία (μνήμη και προσοχή) στην GHD. Παρά το φυσιολογικό πηλίκιο νοημοσύνης (IQ), τα μικρά παιδιά παρουσιάζουν συχνά εκπαιδευτική αναπηρία, ιδιαίτερα στον τομέα της ανάγνωσης στην ορθογραφία την αριθμητική, ενώ τα παιδιά με GHD παρουσιάζουν ελλείμματα μάθησης και προσοχής (*Sartorio A et al*) καθώς και διαταραχές στην οπτικοκινητική ολοκλήρωση (*Abbott D et al*). Έχει αναφερθεί διαταραχή της κοινωνικής θέσης σε ασθενείς με GHD σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες (*Rikken B et al*), (*Dean HJ et al*) ενώ γυναίκες με GHD που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία εμφάνισαν χαμηλότερες βαθμολογίες σε νευροψυχολογικά τεστ από ό,τι οι υγιείς μάρτυρες (*Bülow B et al*). Σε ενήλικες με GHD στην παιδική ηλικία ή στην ενήλικη ζωή, υπήρξε σχέση μεταξύ της GH και της γνωστικής απόδοσης η οποία βελτιώθηκε σε ασθενείς με GHD όταν αντικαταστάθηκε η συγκέντρωση της αυξητικής ορμόνης (*Falletti MG et al*).

Αν και τα περισσότερα παιδιά με κλινικές ενδείξεις συγγενούς GHD διαγιγνώσκονται κατά τους πρώτους μήνες ή χρόνια της ζωής τους εντούτοις μερικά αναγνωρίζονται σχετικά αργά στην παιδική ηλικία, σε μία στιγμή όπου το χαμηλό ανάστημα γίνεται καθαρά εμφανές. Σε αντίθεση, υπάρχει ένα υποσύνολο ασθενών των οποίων η GHD έχει αναγνωριστεί πριν από την ηλικία των 3 ετών. Σε αυτούς τους ασθενείς, βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες μελέτες έχουν δείξει μια αξιοσημείωτη πρόωρη ανάπτυξη καθώς και σημαντική βελτίωση του ύψους με την πρώιμη έναρξη θεραπείας με r-hGH (*Antoniazzi F et al*).

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πριν από την ηλικία των 5 ετών με GH και παρακολούθηθηκαν για περισσότερα από 3 χρόνια (*Arrigo T et al*) διαπιστώθηκε ότι το ύψος SDS στο τέλος της μελέτης ήταν σημαντικά καλύτερο από ό,τι σε προηγούμενες θεραπείες με GH και το προβλεπόμενο ύψος δεν

41

διέφερε από το ύψος στόχο (Arrigo T et al). Φαίνεται λοιπόν πως η GH διατηρεί καλή αποτελεσματικότητα σε πολύ νεαρούς ασθενείς, ενώ οι ασθενείς με πρώιμη διάγνωση GHD έχουν πολύ μεγαλύτερη ανταπόκριση στην r-hGH από αυτή των μεγαλύτερων ασθενών.

4.4 Χορήγηση rhGH σε ασθενείς με χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης (SGA).

Το χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης (SGA) ορίζεται ως το βάρος γέννησης κάτω από το 10ο εκατοστημόριο για την ηλικία κύησης, σε σύγκριση με έναν πληθυσμό αναφοράς του ίδιου φύλου (*de Onis M. et al*), (*Physical status: the use and interpretation of anthropometry*). Η καθυστέρηση της ανάπτυξης στη βρεφική ηλικία και το χαμηλό ανάστημα στην παιδική ηλικία συνδέονται με τη γέννηση SGA. **Περίπου το 90% των παιδιών που γεννιούνται SGA προσεγγίζουν το γενετικό τους δυναμικό ύψους σε ηλικία περίπου δύο ετών.** Τα παιδιά που γεννιούνται πρόωρα μπορεί να χρειαστούν έως και τέσσερα χρόνια ή περισσότερα για να καλύψουν τη διαφορά και είναι λιγότερο πιθανό να φτάσουν σε επαρκές ανάστημα, συγκριτικά με εκείνα που γεννήθηκαν τελειόμηνα, ειδικά εάν ήταν μικρά για την ηλικία κύησης.

Η γενετική προδιάθεση, ο ενδομήτριος προγραμματισμός, η μειωμένη έκκριση GH, η μειωμένη ευαισθησία στον IGF-1 και η αντίσταση στην GH είναι προτεινόμενοι παράγοντες που μπορεί να συμβάλουν στην αποτυχία ανάπτυξης και στο χαμηλό ανάστημα σε παιδιά που γεννήθηκαν SGA (*Clayton P et al*), (*De Zegher F et al*), (*Hofman PL et al*), (*Hales CN et al*).

42

Στις **Ηνωμένες Πολιτείες**, η rhGH έχει εγκριθεί για τη θεραπεία μικρών παιδιών SGA των οποίων το ύψος παραμένει μικρότερο από 2 SD κάτω από το μέσο όρο για την ηλικία και το φύλο, σε ηλικία δύο ετών (*Lee PA et al*). Στην **Ευρώπη**, η εγκεκριμένη ένδειξη είναι για τα SGA παιδιά των οποίων το ύψος είναι μικρότερο από 2,5 SD κάτω από το μέσο όρο για την ηλικία και το φύλο στην ηλικία των τεσσάρων ετών (*Johnston LB et al*).

Κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η rhGH είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για παιδιά που γεννιούνται μικρά για την ηλικία κύησης (SGA). Ως εκ τούτου, **τα SGA παιδιά που αποτυγχάνουν να ανακτήσουν τον ρυθμό ανάπτυξης (catch-up growth) κατά την ηλικία των 2 έως 4 ετών είναι υποψήφια για θεραπεία με rhGH**. Έχει αποδειχθεί ότι στα SGA παιδιά η ανταπόκριση στη θεραπεία με rhGH ποικίλλει ανάλογα με την παρουσία ή όχι ανεπάρκειας της GH. Ως εκ τούτου, έχει προταθεί η αξιολόγηση της ανεπάρκειας GH σε SGA ασθενείς για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας με rhGH (*Hwang IT et al*), (*Raparport R et al*).

Συμπερασματικά τα SGA παιδιά παρουσίασαν σημαντική αύξηση στο HtSDS (Height Standard deviation score) όταν έλαβαν θεραπεία με rhGH για 2 έως 3 χρόνια. Ωστόσο η αύξηση του HtSDS ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτή που επιτεύχθηκε σε παιδιά με GHD. **Δεν καταγράφηκαν παρενέργειες που απαιτούσαν διακοπή της θεραπείας στην πλειονότητα των παιδιών.**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

43

5.1 Θεραπεία ανεπάρκειας GH και μέθοδοι ελέγχου συγκέντρωσης γλυκόζης/ινσουλίνης.

Μέχρι το 1985 η GH προερχόταν από πτωματικές υποφύσεις μετά από κατάλληλη επεξεργασία. Η πρώτη αναφορά επιτυχούς θεραπείας ασθενών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ανακοινώθηκε από τον Raben το 1958. Ακολούθησαν επιτυχείς μελέτες σε περιορισμένο αριθμό ασθενών λόγω των μικρών αποθεμάτων πτωματικής GH με μέτρια όμως αποτελέσματα ως προς το τελικό ύψος, το οποίο υπολειπόταν σημαντικά του φυσιολογικού πληθυσμού. Η ανακοίνωση κατά το έτος 1985 δύο θανάτων από τη νόσο των Creutzfeld-Jacob σε νεαρούς ασθενείς που ελάμβαναν πτωματική GH είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της. Ήδη όμως είχε συντεθεί η rhGH με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένο DNA και αμέσως άρχισε η χρησιμοποίησή της. Σήμερα με την εισαγωγή της βιοσυνθετικής αυξητικής ορμόνης (rhGH) σε πρακτικά απεριορίστες ποσότητες ο αριθμός των ασθενών, η ποσότητα GH και η συχνότητα των ενέσεων αυξήθηκαν σημαντικά. Το εύρος των δόσεων στην αρχή βασίστηκε στην κλινική εμπειρία αλλά και στις πληροφορίες αναφορικά με το ρυθμό παραγωγής στον άνθρωπο. **Σήμερα υπάρχει ομοφωνία ως προς την χορήγηση υψηλότερης απ'ότι παλαιότερα, εβδομαδιαίας δόσης GH, διαιρημένης σε έξι ή επτά υποδόριες ενέσεις.** Η άριστη δόση έχει καθιερωθεί στις **12-14 μονάδες /m² ή 0.3-0.6 IU/kg/ΒΣ εβδομαδιαίως καθ'όλη την περίοδο της παιδικής ηλικίας (Rosenbloom et al 1989, Laron και Butenandt 1991).** Κατά την διάρκεια της εφηβείας η έκκριση της αυξητικής ορμόνης φυσιολογικά αυξάνεται (Mauras et al 1987) και έτσι η δόση της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης πρέπει να αυξάνεται κατά την περίοδο αυτή. **Πάντως μέχρι σήμερα δεν έχει καθιερωθεί ακόμη η πλέον αποτελεσματική δόση για την περίοδο αυτή της ζωής (Bourgignon και VanVliet 1989).** Οι Butenandt

44

προτείνουν αύξηση της δόσης κατά 50-100% όταν η προκύπτουσα ταχύτητα αύξησης του ασθενούς δεν φτάνει τα αναμενόμενα όρια του φυσιολογικού εφηβικού ρυθμού αύξησης.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, τα παιδιά βελτιώνουν τον ετήσιο ρυθμό αύξησης κατά 2 φορές σε σχέση με εκείνον προ της θεραπείας. Αργότερα ο ρυθμός αύξησης κατέρχεται σταδιακά στο φυσιολογικό για την ηλικία όριο. **Όσο μικρότερο είναι το παιδί κατά την έναρξη της θεραπείας, τόσο μεγαλύτερη είναι η βελτίωση του ρυθμού αύξησης.** Ακόμα όσο χαμηλότερος είναι ο ρυθμός αύξησης πριν την θεραπεία τόσο μεγαλύτερη είναι η βελτίωση (Lin et al 1989, Hindmarsh et al 1990). Όσο χαμηλότερο ύψος είχε ένα παιδί στην αρχή της εφηβείας τόσο περισσότερο χρόνο χρειάζεται μέχρι το ύψος να φτάσει τα όρια της φυσιολογικής διακύμανσης. Οι Tanner et al (1972) πρότειναν ότι με επιτυχή θεραπεία θα πρέπει να διπλασιάζεται ο ρυθμός αύξησης στο παιδί ή τουλάχιστον να αυξάνεται κατά 3 cm/χρόνο. Είναι επίσης γνωστές και αναμενόμενες οι εποχιακές μεταβολές στο ρυθμό αύξησης των παιδιών, που συμβαίνουν τόσο σε παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που θεραπεύονται με χορήγηση αυξητικής ορμόνης όσο και στα φυσιολογικά παιδιά. Έχει βρεθεί ότι κατά τον χειμώνα ο μέσος ρυθμός αύξησης είναι 7,7 cm/έτος, ενώ κατά την διάρκεια του καλοκαιριού είναι 8,2 cm/έτος. Ο χαμηλότερος ρυθμός αύξησης παρατηρήθηκε κατά την διάρκεια του φθινοπώρου με 6-9 cm/έτος, παρά την συνεχή και αμετάβλητη θεραπεία με χορήγηση ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης.

5.2 Θεραπεία συνυπαρχουσών ορμονικών διαταραχών

Εκτός από την μεμονωμένη έλλειψη αυξητικής ορμόνης υπάρχουν πολυάριθμες περιπτώσεις με ανεπάρκεια και άλλων ορμονών της υπόφυσης. Κατά την παιδική

45

ηλικία η έλλειψη της TSH επιδρά αρνητικά στην ταχύτητα αύξησης ενώ η έλλειψη της ACTH δεν επιφέρει αρνητικό αποτέλεσμα. Πιο συχνή θεωρείται η ανεπάρκεια των γοναδοτροπινών, αποκαλύπτεται όμως αργότερα όταν η αναμενόμενη κατά την εφηβεία βελτίωση του ρυθμού αύξησης απουσιάζει.

Η μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης GH σε παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης GHD μειώνει σημαντικά την συγκέντρωση FT4 και rT3 στον ορό και αυξάνει την συγκέντρωση T3, αυτές οι αλλαγές είναι ανεξάρτητες από την TSH και προκύπτουν από αυξημένη μετατροπή της T4 σε T3. Η θεραπεία υποκατάστασης GH σε παιδιά δεν προκαλεί υποθυρεοειδισμό σε αυτή την περίπτωση, αλλά αποκαλύπτει μη αναγνωρισμένες περιπτώσεις των οποίων οι τιμές FT4 στον ορό πέφτουν στο χαμηλό εύρος κατά την αντικατάσταση της GH και αναδεικνύεται λανθάνων υποθυρεοειδισμός (Evandro S.Portes et Al,2000). Σε ανεπάρκεια ACTH θα πρέπει να αποφεύγεται η υπερδοσολογία κορτιζόλης, διότι μπορεί να παρέμβει στο αποτέλεσμα της θεραπείας με αυξητική ορμόνη (Preece,1976). Μικρές δόσεις υδροκορτιζόνης, 7,5-10 mg/m² έχουν αποδειχθεί ικανοποιητικές. Συνήθως χορηγούνται 2-3 δόσεις με τη μεγαλύτερη το πρωί ενώ θα πρέπει να αναπροσαρμοστεί κατ' ανάγκη σε καταστάσεις στρες. Για τη διέγερση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, όταν δεν εμφανιστούν στην κατάλληλη ηλικία, είναι απαραίτητη η χορήγηση στεροειδών των γονάδων. **Η τεστοστερόνη μπορεί να αρχίσει να χορηγείται όταν η οστική ηλικία είναι 13 χρονών είτε από το στόμα σε δόσεις των 40-80 mg/ημέρα (Weil et al 1980) είτε προτιμότερο υπό την μορφή Depot σκευασμάτων στη δόση των 50 mg μία φορά τον μήνα κατά την διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας ενώ στο δεύτερο χρόνο οι απαιτήσεις φθάνουν τα 100 mg το μήνα και στον τρίτο χρόνο θεραπείας καθώς και στα επακόλουθα φθάνουν τα 200 mg/μήνα (Ranke και Bierich 1986). Η τεστοστερόνη θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τη rhGH, διαφορετικά η ταχύτητα αύξησης δεν θα**

46

προσεγγίσει τον φυσιολογικό αυξητικό ρυθμό (*Zachmann και Prader 1970*). Στα κορίτσια είναι απαραίτητη ιδίως σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η χορήγηση οιστρογόνων για την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, που θα πρέπει να χορηγούνται όταν η οστική ηλικία είναι 10-11 ετών. Για την προσθήκη μικρών δόσεων αναβολικών στεροειδών, όπως οξανδρολόνη, πρέπει να λαμβάνεται υπ’ όψιν ο κίνδυνος της επιτάχυνσης της οστικής ηλικίας και της παράλληλης σύγκλισης των επιφύσεων (*Howard et al 1981*). Σε μερικούς ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια GH (όγκος), όπου συνυπάρχει και ανεπάρκεια αντιδιουρητικής ορμόνης χορηγείται βαζοπρεσίνη (D.D.A.V.P) σε 2 ή 3 ημερήσιες δόσεις.

5.3 Τελικό ύψος στην ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης

Κύριος σκοπός της θεραπείας ασθενών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης είναι να επιτευχθεί τελικό ύψος μέσα σε φυσιολογικά όρια για την ηλικία και το φύλο. Στο παρελθόν οι ασθενείς δεν έφταναν τον επιθυμητό στόχο, είτε λόγω έλλειψης ικανοποιητικών ποσοτήτων αυξητικής ορμόνης, είτε λόγω καθυστερημένης έναρξης της θεραπείας σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς.

5.4 Παρενέργειες της θεραπείας με αυξητική ορμόνη

5.1 Μεταβολισμός γλυκόζης. Έχει διαπιστωθεί διαβητογόνος δράση της GH ως αποτέλεσμα μακράς διάρκειας υψηλών συγκεντρώσεων σε ασθενείς με ακρομεγαλία. Η χρόνια χορήγηση rhGH οδηγεί ακόμη και σε μεταβολική απορρύθμιση διαβητικών

47

ασθενών. Η θεραπεία υποκατάστασης με rhGH σε ασθενείς με υποφυσιική ανεπάρκεια ακολουθείται από αύξηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης (υπερινσουλιναιμία). Το φαινόμενο δεν προκαλεί υπογλυκαιμικά συμπτώματα ενώ δεν προκαλεί διαβήτη αφού η παγκρεατική ρύθμιση του σακχάρου του αίματος δεν διαταράσσεται.

5.2 Διολισθαίνουσες επιφύσεις. Οι *Prasad et al (1990)* διευκρίνισαν ότι μερικοί ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με rhGH, πιθανόν κατά την διάρκεια ταχείας αύξησης να παρουσιάσουν διολίσθηση των μηριαίων επιφύσεων. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε σε υπέρβαρα παιδιά και σε παιδί που χειρουργήθηκε για κраниοφαρυγγίωμα και αποδόθηκε από ορισμένους ερευνητές σε ελαττωμένη δραστηριότητα των φυσιολογικών εξολοθρευτών των κυττάρων (NK κύτταρα) (*Butenandt o et al 1988*).

5.3. Ανοσολογικές δράσεις. Άλλοι ερευνητές ανέφεραν ελάττωση στην αναλογία των Τ-βοηθητικών/Τ-κατασταλτικών κυττάρων, καθώς και ελαττωμένη μιτογόνο απόκριση (*Rappaport και Oleske 1990*). Γενικά όμως η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης δεν σχετίζεται με κλινική ανοσολογική ανεπάρκεια (πιθανή προδιάθεση σε φλεγμονή).

5.4. Επανεμφάνιση όγκων. Πρωτοπαθής λευχαιμία, προλευχαιμία ή μυελοβλαστικό σύνδρομο, καθώς και ιστιοκύττωση έχουν αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς με υποφυσιική ανεπάρκεια. Φαίνεται όμως ότι η θεραπεία με rhGH σε αυτά τα παιδιά δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λευχαιμίας ούτε την πιθανότητα για επανεμφάνιση του όγκου (*Ogilvy-Stuart et al 1992*). Τα ίδια αποτελέσματα αναφέρονται και σε παιδιά που έπασχαν από κраниοφαρυγγίωμα.

48

Πριν την έναρξη θεραπείας με GH θα πρέπει να γίνεται λεπτομερής έλεγχος για τον αποκλεισμό οποιασδήποτε νεοπλασματικής πάθησης.

5.4.3 Μεθοδοι παρακολούθησης του μεταβολισμού γλυκόζης ινσουλίνης και της area under curve (AUC).

Οι συγκέντρωσεις HbA1c και γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) αναγνωρίζονται συνήθως ως διαγνωστικοί δείκτες για τον διαβήτη και τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Ωστόσο δεν επαρκούν για τη σαφή ανίχνευση της δυσανεξίας στη γλυκόζη στο πρώιμο στάδιο εκτός εάν πραγματοποιηθεί από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT) (*Sakaguchi, K. et al*). Η πορεία της γλυκόζης μετά το OGTT θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει καλά την ανοχή γλυκόζης και η περιοχή της γλυκόζης κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι δείκτης πορείας της γλυκόζης. Η γλυκαιμική μεταβλητότητα, η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής για τα αιμοφόρα αγγεία και σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών, θα μπορούσε να αντικατοπτρίζεται από ολόκληρη την πορεία γλυκόζης. Η περιοχή της γλυκόζης κάτω από το την καμπύλη (AUC), η οποία είναι ένας δείκτης πορείας της γλυκόζης, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον υπολογισμό του γλυκαιμικού δείκτη. (*Standards Australia. Australian standard glycaemic index of food*).

Η θεραπεία με GH ανταγωνίζεται τη δράση της ινσουλίνης σε περιφερικούς ιστούς, όπως οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες και το ήπαρ και μειώνοντας την πρόσληψη γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό. Η παραγωγή ινσουλίνης αυξάνεται για να αντισταθμίσει την αυξημένη κυκλοφορία γλυκόζης μετά από χορήγηση GH (*Kim, Shin-Hye et al*).

49

Η θεραπεία με GH για 6 μήνες σε ασθενείς με GHD έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη και αλλαγή του τύπου μυϊκών ινών προς ίνες γλυκολυτικού τύπου IIX. Η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης συσχετίζεται ισχυρά με έναν αυξημένο ρυθμό οξειδωσης λιπιδίων και θα μπορούσε να αντανakλά τη μετάβαση από τη χρήση γλυκόζης σε λιπίδια, δηλαδή τον κύκλο ενεργοποιημένου λιπαρού οξέος-γλυκόζης. **Είναι επομένως σημαντικό να παρακολουθείται η ανοχή στη γλυκόζη κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με ακόμη και μέτριες δόσεις GH, αξιολογώντας την περιοχή της γλυκόζης κάτω από την καμπύλη Area Under Curve,(AUC) (Margareta Bramnert et al).** Η ινσουλίνη μπορεί να συνδεθεί απευθείας με τον υποδοχέα ινσουλίνης στην υπόφυση και να αναστείλει την έκκριση GH (Qiu H et al), ενώ σε ασθενείς με μειωμένη έκκριση GH και με ανεπάρκεια GH η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι μειωμένη. Ένα προφανές ερώτημα σε σχέση με τον μηχανισμό δράσης του OGTT που δεν έχει τεθεί ποτέ, είναι ποιο συστατικό του OGTT είναι υπεύθυνο για την καταστολή της GH – ινσουλίνη ή γλυκόζη; Σε υγιή άτομα, η από του στόματος χορήγηση γλυκόζης συνοδεύεται από αύξηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης και καταστολή των συγκεντρώσεων GH στο αίμα για 2-3 ώρες και στη συνέχεια παρατηρείται καθυστερημένη αύξηση των συγκεντρώσεων GH 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση γλυκόζης (Yalow RS et al). Η διαφοροποίηση μεταξύ των ειδικών ανασταλτικών επιδράσεων της ινσουλίνης και της γλυκόζης στην GH καθίσταται δύσκολο να προσδιοριστεί.

Οι Cutfield et al (2000) μελέτησαν 85 KIGS reports μεταξύ 1987-1997, που περιέλαβαν 23.333 ασθενείς που έλαβαν GH λόγω διαφόρων νοσημάτων. Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση GH δεν επηρέασε την εμφάνιση ΣΔ τύπου 1, ενώ η επίπτωση του ΣΔ τύπου 2 ήταν 34.4 περιπτώσεις/100.000 έτη θεραπείας με GH, ποσοστό 6πλάσιο από εκείνο σε παιδιά που δεν έλαβαν αγωγή με GH. Ο ΣΔ τύπου 2 δεν υποχώρησε μετά τη

50

διακοπή της αγωγής με GH. Συνεπώς θεωρήθηκε ότι η αγωγή με GH επιτάχυνε την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες, στους οποίους επρόκειτο ούτως ή άλλως να εμφανιστεί στο μέλλον. Επίσης η αγωγή με GH συνέβαλε στην αύξηση της επίπτωσης της επηρεασμένης ανοχής γλυκόζης σε παιδιά με ιδιοπαθή ανεπάρκεια GH ή με σύνδρομο Turner. Όμως παιδιά με παχυσαρκία, σύνδρομο Turner, IUGR, ή σύνδρομο Prader-Willi έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ τύπου 2 μετά αγωγή με GH (Hofman PL et al, 1997). Συνεπώς όλα τα παιδιά προ αγωγής με GH πρέπει να ελέγχονται με γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας και HbA1c, για τη διαπίστωση προϋπάρχουσας διαταραχής του μεταβολισμού γλυκόζης/ινσουλίνης. Επίσης τα παιδιά υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της αγωγής με GH για διαταραχή του μεταβολισμού γλυκόζης/ινσουλίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.

6.1 Ο πρωτογενής σκοπός της μελέτης ήταν να μελετήσει την επίδραση της rhGH, σε δείγμα εκατό (100) παιδιών με κοντό ανάστημα με πλήρη ή μερική ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, στο γλυκαιμικό προφίλ. Δευτερογενής σκοπός της μελέτης ήταν:

- | | |
|---|---|
| 1) | H |
| αναγνώριση μεταβολών σε κλινικά χαρακτηριστικά. | |
| 2) | H |
| θυρεοειδική λειτουργία. | |
| 3) | H |
| μεταβολή της σωματομεδίνης (IGF-I). | |

51

4) Η μεταβολή στο ύψος στην λήξη της μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.1 Η παρούσα μελέτη είναι μία αναδρομική, διαμήκης μελέτη παρατήρησης (longitudinal), η οποία πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά “Άγιος Παντελεήμων”.

Τα δεδομένα της μελέτης είναι από το αρχείο του ενδοκρινολογικού ιατρείου της υπεύθυνης παιδοενδοκρινολογού Dr. Ζώση Παρασκευής, Διευθύντριας Ε.Σ.Υ και επιστημονικά υπεύθυνης της Παιδιατρικής Κλινικής του προαναφερθέντος νοσοκομείου.

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν παιδιά τα οποία ήταν υπό αγωγή με rhGH για περισσότερο από ένα (1) έτος καθώς ο πρωτογενής σκοπός της μελέτης ήταν η επίδραση της αγωγής στο γλυκαιμικό προφίλ (HbA1c).

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην παραπάνω κλινική από την 1η Ιουνίου 2019 έως και 1η Ιουνίου 2020. Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του εν λόγω νοσοκομείου, ενώ και είναι σύμφωνη με τις οδηγίες του Ελσίνκι για έρευνες σε ανθρώπους.

7.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες. Τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται με μέση τιμή και τυπική απόκλιση, εφόσον ακολουθούν κανονική κατανομή και διάμεσο, ενδοτεταρτημοριακό εύρος αν δεν

52

ακολουθούν κανονική κατανομή. Η κανονικότητα των ποσοτικών μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά με ιστογράμματα, QQ-plots και με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov.

Οι υπό μελέτη μεταβλητές (δημογραφικά χαρακτηριστικά, γλυκαιμικό προφίλ, θυρεοειδική λειτουργία) αξιολογήθηκαν πριν την έναρξη αυξητικής ορμόνης και μετά το πέρας αυτής, χρησιμοποιώντας το Paired T-Test, όταν ακολουθείται η κανονική κατανομή και το Wilcoxon Rank Test, όταν παραβιάζεται, έχοντας εξαρτημένα δείγματα. Διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις έγινε με το Bonferroni test.

Ως στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το επίπεδο σημαντικότητας 5%. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το SPSS v.25.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1 Το δείγμα μας περιέλαβε 100 παιδιά και εφήβους ηλικίας 2-15 ετών (μέση ηλικία \pm τυπική απόκλιση: 9.510 ± 3.286), από τα οποία 67 (67.0%) ήταν αγόρια και 33 (33.0%) κορίτσια. Από το συνολικό αριθμό των συμμετεχόντων παιδιών, το 91% είναι προεφηβικά και 9% εφηβικά. Η μέση διάρκεια αγωγής με GH ήταν 4.68 έτη. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.

Χαρακτηριστικά

Φύλο (%)	
Αγόρια	67 (67.0%)
Κορίτσια	33 (33.0%)
Εφηβική κατάσταση [N (%)]	

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

53

Προ-εφηβεία	91 (91.0%)
Εφηβεία	9 (9.0%)
Ηλικία έναρξης (έτη)	9.510 ± 3.286
Τελική ηλικία (years)	14.195 (12.855 – 15.225)

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση (SD) ή διάμεσοι (Interquartile Range) και οι κατηγορικές ως συχνότητες (ποσοστά)

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι επιδράσεις της χορήγησης αυξητικής ορμόνης στα κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών, το γλυκαιμικό τους προφίλ, τη θυρεοειδική λειτουργία τους, την διακύμανση της σωματομεδίνης καθώς και το ύψος κατά την έναρξη και λήξη της θεραπείας.

Αναλυτικότερα:

Πίνακας 2: Επίδραση της χορήγησης rhGH στους υπό μελέτη ασθενείς.

	Έναρξη χορήγησης rhGH	Διακοπή χορήγησης rhGH	p-value
Ηλικία (έτη)	9.359 ± 2.809	13.743 ± 2.237	<0.001
Ύψος (m)	1.21 ± 0.15	1.51 ± 0.14	<0.001
Βάρος (kg)	27.0 ± 9.9	49.5 ± 14.2	<0.001
ΔΜΣ (kg/m ²)	17.8 ± 3.2	21.2 ± 4.1	<0.001
Height-to-age z-score	-2.2 ± 0.5	-1.2 ± 0.6	<0.001
HbA _{1c} (%)	4.9 ± 0.5	5.2 ± 0.4	<0.001
Γλυκόζη (mg/dl)	88.6 ± 6.5	90.3 ± 6.6	0.090
IGF1 (ng/ml)	161.3 ± 97.0	489.5 ± 183.4	<0.001
TSH (μIU/ml)	2.4 ± 1.3	2.3 ± 1.7	0.173
FT4 (ng/dl)	2.7 ± 1.1	2.1 ± 0.9	0.148
T4 (μg/dl)	8.1 ± 3.4	15.1 ± 2.8	0.499

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυσασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

54

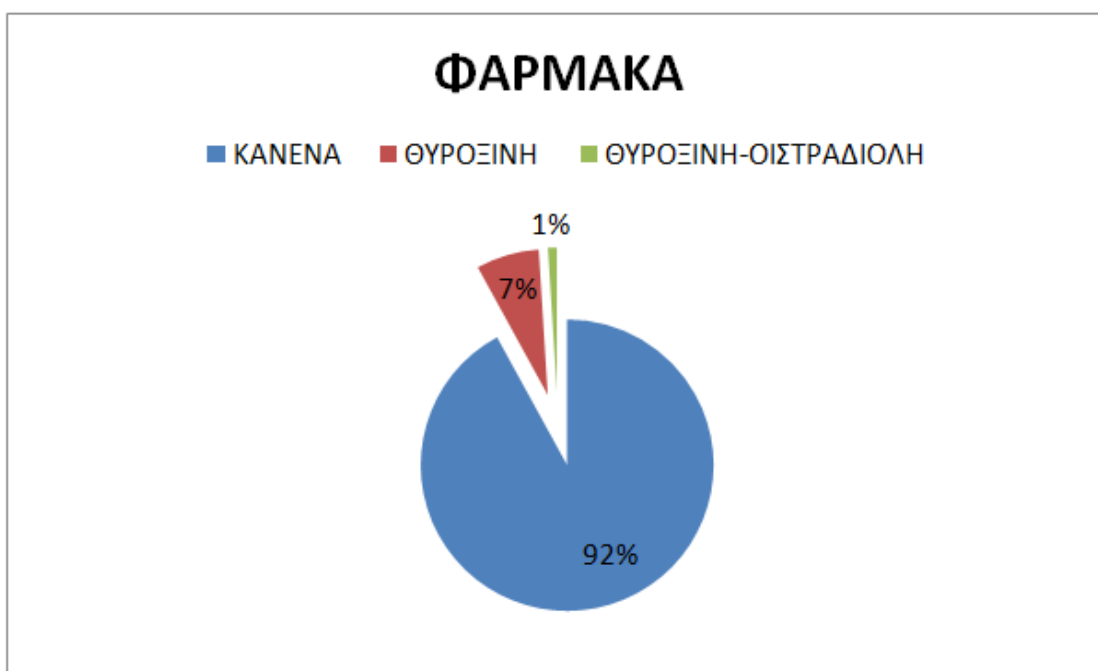
Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (SD). Οι τιμές p προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ έναρξης και λήξης της rhGH χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία υπογεγραμμένης κατάταξης του Wilcoxon για λοξές μεταβλητές. Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις εμφανίζονται με έντονους χαρακτήρες.

Γράφημα 1: Ποσοστό παιδιών υπό φαρμακευτική αγωγή.

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυσασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

55

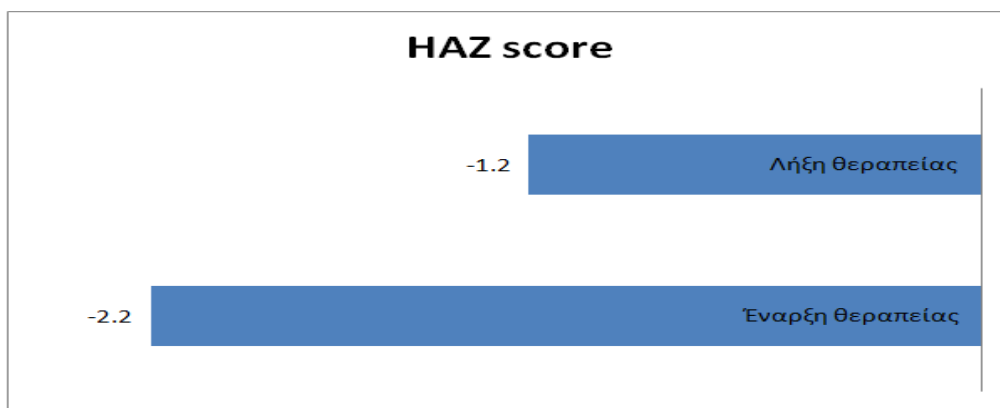


Γράφημα 2: Ιστόγραμμα για το αρχικό και τελικό Height to age z score στα παιδιά της μελέτης.

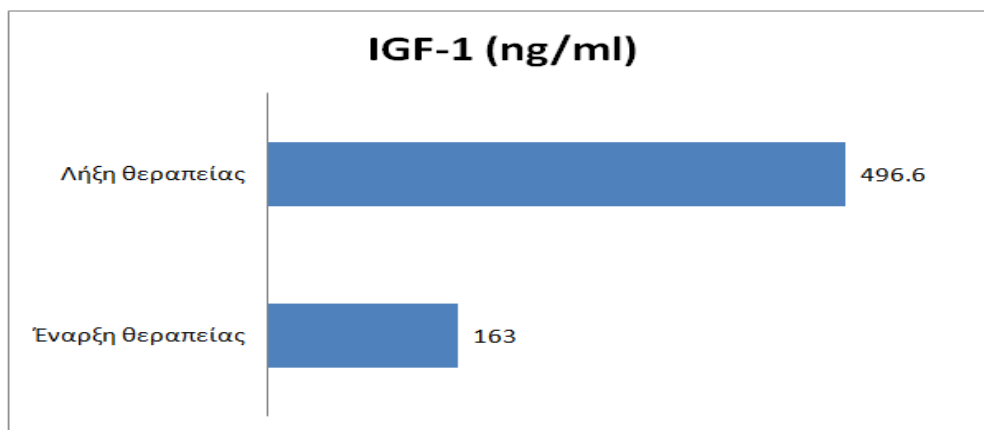
Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

56



Γράφημα 3: Ιστόγραμμα με τη μεταβολή της IGF-1 στα παιδιά της μελέτης.



Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

57

Πίνακας 3: Μελέτη της HbA1C κατά τη λήξη της θεραπείας.

	HbA _{1c} < 5.7% (n=96)	HbA _{1c} ≥ 5.7% (n=4)	p-value
Ηλικία έναρξης GH (έτη)	9.35 ± 2.84	9.42 ± 1.82	0.125
Ηλικία (έτη)			
Ύψος (m)	13.791 ± 2.219	13.758 ± 2.625	0.947
	1.52 ± 0.14	1.53 ± 0.15	0.813
Βάρος (kg)	49.94 ± 13.85	43.33 ± 12.99	0.398
BMI/ΔΜΣ (kg/m ²)	21.35 ± 4.13	18.02 ± 3.39	0.087
Φύλο [N (%)]			
Αγόρια	57 (66.3%)	3 (75.0%)	0.593
Κόριτσια	29 (33.7%)	1 (25.0%)	
SDS ύψους κατά την έναρξη GH	-2.93 ± 0.74	-2.82 ± 0.68	0.705
	-1.83 ± 0.10	-1.42 ± 0.16	0.040
SDS ύψους στο τέλος GH	154.93 ± 129.9	151.75 ± 88.8	0.701
	217.95 ± 273.15	480.0 ± 344.7	
IGF-1 (έναρξη) (ng/ml)	168.36 ± 8.7	171.25 ± 7.6	0.943
	151.65 ± 14.2	151.16 ± 17.7	0.707
IGF-1 (λήξη) (ng/ml)			0.808
Προβλεπόμενο TA (cm)			
Ανάστημα στο τέλος αγωγής (cm)			

Continuous variables are presented as means ± standard deviation (SD) and categorical ones as frequencies (percentages); p values were derived by comparisons between the two categories of HbA_{1c} using Mann-Whitney U test for skewed variables and Fisher's exact X² test for categorical variables; statistically significant associations are shown in bold.

Κατά το τέλος της θεραπείας το 4.4% των παιδιών (4 ασθενείς) είχαν HbA1C πάνω από 5.7% (συγκεντρώσεις προδιαβήτη), ενώ κανένας δεν είχε HbA1c>/6.5% (συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν σε διαβήτη). Συγκρίνοντας τους ασθενείς με HbA1c>/5.7% στο τέλος της αγωγής

58

με GH, με τους υπόλοιπους ασθενείς της μελέτης (πίνακας 3) διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν υψηλότερο SDS ύψους στο τέλος της αγωγής (-1.83 ως -1.42, $p=0.040$) και είχαν επίσης υψηλότερες τιμές IGF-1 συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς (217.95 vs 480.0 ng/ml) (χωρίς στατιστική σημαντικότητα), ενώ ο IGF-1 στην αρχή της αγωγής δεν διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων. Οι δύο ομάδες ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά ως προς το προβλεπόμενο και το ανάστημα στο τέλος της αγωγής με GH. .

Πίνακας 4: Μελέτη της γλυκόζης κατά τη λήξη της θεραπείας.

	Glucose < 100 mg/dl (N=90)	Glucose ≥ 100 mg/dl (N=10)	p-value
Ηλικία έναρξης αγωγής (έτη)	9.27 ± 2.8	10.07 ± 3.1	0.671
Ηλικία λήξης αγωγής (έτη)	13.736 ± 2.278	13.808 ± 1.936	0.872
Ύψος (m)	1.49 ± 0.22	1.55 ± 0.11	0.451
Βάρος (kg)	48.95 ± 15.32	49.98 ± 12.48	0.679
BMI/ΔΜΣ (kg/m ²)	21.24 ± 4.23	20.40 ± 3.16	0.659
Φύλο [N (%)]			
Αγόρια	59 (65.6%)	8 (80.0%)	
Κορίτσια	31 (34.4%)	2 (20.0%)	
	4.13 ± 1.9	4.48 ± 1.6	
HbA1c (έναρξη) (%)	4.71 ± 1.4		0.016
HbA1c (λήξη) (%)	151.5 ± 106.7	3.62 ± 2.52	0.334
IGF-1 (έναρξη) (ng/ml)	244.5 ± 283.9	183.7 ± 258.3	0.001
	168.08 ± 8.6	84.0 ± 182.2	0.020
IGF-1 (λήξη) (ng/ml)	151.20 ± 14.6	172.0 ± 9.1	0.002
Προβλεπόμενο TA (cm)		155.4 ± 11.4	0.963
			0.676
Ανάστημα-τέλος αγωγής (cm)			

Continuous variables are presented as means \pm standard deviation (SD) and categorical ones as frequencies (percentages); p values were derived by comparisons between the two categories of glucose using Mann-Whitney U test for skewed variables and Fisher's exact X^2 test for categorical variables; statistically significant associations are shown in bold.

Κατά τη λήξη της θεραπείας το 10% των παιδιών είχαν γλυκόζη πάνω από 100 mg/dl. Συγκρίνοντας τις 2 ομάδες ασθενών με γλυκόζη νηστείας κατά το τέλος της αγωγής <100 mg/dl με εκείνη με γλυκόζη νηστείας >100 mg/dl (πίνακας 4) διαπιστώθηκε ότι οι 2 ομάδες ασθενών δεν διέφεραν ως προς την ηλικία έναρξης και λήξης της αγωγής με GH. Όμως η ομάδα με γλυκόζη νηστείας >100 mg/dl αποτελούνταν κυρίως από αγόρια (80% vs 59%, $p=0.016$) και είχε υψηλότερο IGF-1 κατά την έναρξη αγωγής ($p=0.020$) και χαμηλότερο IGF-1 κατά το τέλος της αγωγής με GH ($p=0.002$) αντίστοιχα. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς το προβλεπόμενο και το τελικό ανάστημα μεταξύ των 2 ομάδων.,

Κατά την έναρξη της θεραπείας το 23% των παιδιών είχαν HbA1C πάνω από 5.7%, τιμή που αντιπροσωπεύει το διεθνές όριο για την εμφάνιση προδιαβήτη (HbA1c μεταξύ 5.7-6.4% ορίζεται ως προδιαβήτη και HbA1c>6.5% ως διαβήτη). Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά των χαρακτηριστικών των παιδιών με HbA1C μεγαλύτερη της 75η ΕΘ σε σχέση με εκείνα που έχουν μικρότερη HbA1C (πίνακας 5).

Πίνακας 5: Μελέτη της HbA1C κατά την έναρξη της θεραπείας.

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

60

	HbA _{1c} <75 ^η Ε.Θ	HbA _{1c} >75 ^η Ε.Θ	p-value
Ηλικία (έτη)	9.363 ± 2.879	9.343 ± 2.619	0.941
Ύψος (m)	1.21 ± 0.16	1.21 ± 0.13	0.991
Βάρος (kg)	27.64 ± 11.13	26.48 ± 7.97	0.909
ΒΜΙ/ΔΜΣ (kg/m ²)	18.03 ± 3.59	17.58 ± 2.82	0.774
Φύλο [N (%)]			
Αγόρια	51 (66.2%)	16 (69.6%)	0.488
Κορίτσια	26 (33.8%)	7 (30.4%)	

Continuous variables are presented as means ± standard deviation (SD) and categorical ones as frequencies (percentages); p values were derived by comparisons between the two categories of HbA_{1c} using T-Test for normally distributed variables or Mann-Whitney U test for skewed variables and Pearson’s X² test for categorical variables; statistically significant associations are shown in bold.

Κατά την έναρξη της αγωγής με GH (πίνακας 5) οι ασθενείς με HbA_{1c} >75^η ΕΘ δεν διέφεραν σημαντικά ως προς τα δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία με εκείνους με HbA_{1c} <75^η ΕΘ.

Κατά τη λήξη της θεραπείας το 25% των παιδιών είχαν HbA_{1c} πάνω από 5.5%, τιμή που αντιπροσωπεύει την 75η εκατοστιαία θέση (πίνακας 6). Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στο ύψος. Τα παιδιά με HbA_{1c} μεγαλύτερη της 75η ΕΘ φαίνεται να είναι ψηλότερα σε σχέση με εκείνα που έχουν HbA_{1c} μικρότερη της 75η ΕΘ. Επιπλέον, παρουσιάζεται διαφορά και ως προς το φύλο, με τα αγόρια να έχουν HbA_{1c} μεγαλύτερη της 75η ΕΘ σε σύγκριση με τα κορίτσια.

Πίνακας 6: Μελέτη της HbA_{1c} κατά τη λήξη της θεραπείας.

	HbA _{1c} <75 th percentile (a) (n=69)	HbA _{1c} >75 th percentile (b) (n=31)	p-value
Ηλικία (έτη)	13.571 ± 2.263	14.260 ± 2.116	0.099
Ύψος (m)	1.48 ± 0.22	1.57 ± 0.13	0.008

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδουασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

61

Βάρος (kg)	47.70 ± 15.00	53.12 ± 14.56	0.118
BMI/ΔΜΣ (kg/m ²)	21.11 ± 4.22	21.29 ± 3.91	0.853
Φύλο [N (%)]			
Αγόρια	46 (61.3%)	21 (84.0%)	0.037
Κορίτσια	29 (38.7%)	4 (16.0%)	

Continuous variables are presented as means ± standard deviation (SD) and categorical ones as frequencies (percentages); p values were derived by comparisons between the two categories of HbA_{1c} using T-Test for normally distributed variables or Mann-Whitney U test for skewed variables and Pearson's X² test for categorical variables; statistically significant associations are shown in bold.

- ❖ Το διάμεσο ύψος έχει αυξηθεί σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό.
- ❖ Από τα αποτελέσματα της μελέτης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στην θυρεοειδική λειτουργία (TSH).
- ❖ Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 η γλυκόζη νηστείας δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά κατά την έναρξη και λήξη της θεραπείας. Η μέγιστη μέτρηση της γλυκόζης ήταν 113mg/dl (δηλαδή σε συγκέντρωση προδιαβήτη). Δεν υπάρχουν τιμές άνω των 126mg/dl (δηλαδή σε συγκέντρωση διαβήτη). Οι τιμές αυτές επαναλήφθηκαν μετά το τέλος αγωγής και διαπιστώθηκε ότι αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό.
- ❖ Η διάμεση γλυκοζυλιωμένη μετά τη λήξη της θεραπείας φαίνεται να είναι αυξημένη κατά 0.3 % σε σύγκριση με την έναρξη, γεγονός που είναι στατιστικά σημαντικό.
- ❖ Στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρείται μετά το πέρας της θεραπείας και στην σωματομεδίνη IGF-I.
- ❖ Συγκρίνοντας τους ασθενείς με HbA_{1c}>/5.7% (n=4) στο τέλος αγωγής με τους υπόλοιπους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι έχουν υψηλότερο ανάστημα στο τέλος αγωγής (p=0.040), και σε οριακά μη σημαντικό βαθμό χαμηλότερο BMI και υψηλότερη συγκέντρωση IGF-1.

62

❖ Συγκρίνοντας τους ασθενείς με γλυκόζη νηστείας στο τέλος αγωγής $>/100$ mg/dl (συγκέντρωση προδιαβήτη) (n=10) με τους υπόλοιπους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είναι στην πλειοψηφία τους αγόρια, με σημαντικά διαφορετικές τιμές IGF-1 από τους υπόλοιπους ασθενείς στην αρχή και στο τέλος της αγωγής με GH.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

9.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται πώς η χορήγηση της ανθρώπινης ανασυνδουασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH κατά την διάρκεια θεραπείας σε παιδιά με χαμηλό ανάστημα και ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνη GH είχε σημαντική επίδραση στο ύψος από την έναρξη αγωγής με GH: 1.24 m (1.11 – 1.32) έως το τέλος λήψης GH: 1.54 m (1.46 – 1.63). Η μεταβολή του ύψους υπό θεραπεία με GH Δ (TA-ύψος έναρξης αγωγής)= 0.30 m (0,31-0.35) που διαπιστώθηκε στη μελέτη μας συμφωνεί με την πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία (*Inzaghi E et al*) (*Al Shaikh, Adnan et al, Lanes R*). Ετσι σε συμφωνία με τη μελέτη μας ο Lanes R αναφέρει ότι η αγωγή με GH σε παιδιά με ανεπάρκεια GH βελτιώνει τον ετήσιο ρυθμό αύξησης κατά τα 4-5 πρώτα έτη αγωγής και επίσης βελτιώνει το τελικό ανάστημα (SDS TA=-0.8). Όμως ακόμα και αν ξεκινήσουν την αγωγή με GH πολύ νωρίς, τείνουν να καταλήγουν σε TA χαμηλότερο από το ύψος-στόχος (*Lanes R et al*). Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν στους ασθενείς μας.

Σημαντικό εύρημα της μελέτης είναι η μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HBA1c κατά την διάρκεια θεραπείας με GH που είναι και το αντικείμενο της μελέτης.

63

Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της HbA1c μετά τη λήξη της θεραπείας κατά 0.3 % σε σύγκριση με εκείνη κατά την έναρξη αγωγής (HbA1c: 4.9% vs 5.2%, ($p < 0.001$), και οριακά μη στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών γλυκόζης νηστείας μετά την αγωγή ($p = 0.090$). Μικρό ποσοστό των ασθενών μας ($n = 4$), (4%) στο τέλος της αγωγής με GH παρουσίασαν HbA1c > 5.7%. Επίσης 10 ασθενείς (10%) παρουσίασαν τιμές γλυκόζης νηστείας στο τέλος της αγωγής > 100 mg/dl (συγκεντρώσεις προδιαβήτη), ενώ κανένας ασθενής δεν εμφάνισε τιμές γλυκόζης > 126 mg/dl ή τιμές HbA1c > 6.5% (συγκεντρώσεις διαβήτη). Τα αποτελέσματα φαίνεται να συνάδουν με την διεθνή βιβλιογραφία σε πρόσφατη έρευνα που έγινε στην Ιταλία (2019) από το “Ινστιτούτο φροντίδας υγείας μητέρα και παιδιού” σε συνεργασία με Πανεπιστήμιο της Τεργέστης (*Pellegrin MC et al*). Η μελέτη αυτή αναφέρει ότι ένα έτος μετά την έναρξη αγωγής με GH 6% ασθενείς παρουσίασαν σημαντική αύξηση της HbA1c ($p = 0.004$), των συγκεντρωσεων ινσουλίνης νηστείας, καθώς και σε 1 και 2 ώρες μετά το γεύμα ($p < 0.001$, $p = 0.0018$ και $p = 0.0003$) αντίστοιχα και επίσης εμφάνισαν σε υψηλότερο ποσοστό αντίσταση στην ινσουλίνη ($p < 0.05$). Επίσης οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν ότι οι αυξημένες τιμές της HbA1c, των συγκεντρώσεων ινσουλίνης και των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη παρέμειναν αυξημένες κατά τα επόμενα έτη αγωγής με GH χωρίς σημαντική αύξηση μεταξύ των ετών. Οι μεταβολές των τιμών της γλυκόζης ήταν παροδικές και ήπιες, και δεν συσχετιζόνταν με την δόσολογία της GH, τον BMI και το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τύπου 2 (*Pellegrin MC et al*).

Ο άξονας GH/IGF-I είναι το πιο σημαντικό μονοπάτι που σηματοδοτεί και ρυθμίζει την σωματική αύξηση. Τόσο η GH όσο και η IGF-I διεγείρουν την αύξηση, έχοντας συμπληρωματικές και συνεργικές δράσεις. Καθώς τα αποτελέσματά τους είναι προσθετικά, η συνδυασμένη θεραπεία με rhGH και rhIGF-I μπορεί να έχει αυξημένη επίδραση στην σωματική ανάπτυξη από τις μονοθεραπείες (*Inzaghi E et al*).

64

Πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη διάρκειας 3 ετών σε κοντά παιδιά με φυσιολογική έκκριση GH και χαμηλή IGF-I. Σημαντική βελτίωση στη γραμμική αύξηση παρατηρήθηκε μόνο σε παιδιά που έλαβαν την υψηλότερη ημερήσια δόση της συνδυασμένης θεραπείας (45 μg/kg rhGH και 150 μg/kg rhIGF-I). Η συγχορήγηση rhGH/rhIGF-I οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη ταχύτητα ύψους μόνο το 1 έτος, ενώ συνεχίστηκε μια συνολική αύξηση ύψους κατά τα 3 χρόνια της μελέτης. Λόγω έλλειψης στοιχείων για την επίδραση του συνδυασμού θεραπείας για το ύψος των ενηλίκων, η έλλειψη μελετών μεγάλης κλίμακας, η επιβάρυνση της συγχορήγησης rhGH/rhIGF-I στους ασθενείς και τις οικογένειές τους και το σχετικό υψηλό κόστος έχει ως αποτέλεσμα να μην συνιστάται αυτή η θεραπευτική προσέγγιση για παιδιά. (*Inzaghi E et al*)

Ωστόσο από τον Πίνακα 2 φαίνεται ότι στη διάρκεια της μελέτης μας υπήρχε μία στατιστικά σημαντική αύξηση του IGF1 κατά την διάρκεια της θεραπείας με GH [IGF1:142.0 (103.0–196.0) vs 489.5±183.4 ng/ml, p<0.001]. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο, δεδομένου ότι η αγωγή με GH αυξάνει την συγκέντρωση IGF1, που παράγονται από το ήπαρ, βελτιώνοντας τον ρυθμό αύξησης.

Όμως η συγκέντρωση IGF-1 συσχετίζεται σημαντικά με τον βαθμό ινσουλινοαντίστασης κατά την θεραπεία με rhGH (*Witkowska-Sedek E et al, 2017*). Συγκρίνοντας στη μελέτη μας (πίνακας 3) την ομάδα ασθενών με HbA1c>5.7% στο τέλος της αγωγής με τους υπόλοιπους ασθενείς διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν υψηλότερη συγκέντρωση IGF-1 (480.0 vs 217.95 ng/ml, p=0.943), σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό, πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών με υψηλή τιμή HbA1c (n=4). Οι *Stawerska et al* (2017) αναφέρουν ότι το μεταβολικό προφίλ των ασθενών με ανεπάρκεια GH δεν είναι ομοιογενές, και είναι καλύτερο σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της IGF-1, που εκφράζεται από τον λόγο

65

IGF-1/IGFBP-3. Οι συγγραφείς αυτοί συμπεραίνουν ότι το μεταβολικό προφίλ των ασθενών με ανεπάρκεια GH και χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα του IGF-1 μπορεί να οδηγήσει σε υψηλές συγκεντρώσεις αδιπνονεκτίνης και γρελίνης στο λιπώδη ιστό, αυξημένες συγκεντρώσεις πρόσληψης γλυκόζης και επίδραση στον άξονα της όρεξης. Οι συγγραφείς αυτοί συμπέραναν ότι οι ασθενείς που απάντησαν καλύτερα στην αγωγή με GH είχαν υψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν διαταραχές στο μεταβολισμό γλυκόζης ινσουλίνης λόγω ινσουλινοαντίστασης. Ομοίως και στη μελέτη μας οι ασθενείς που παρουσίασαν τιμές HbA1c $>5.7\%$ στο τέλος της αγωγής με GH είχαν υψηλότερες τιμές IGF-1 από τους υπόλοιπους ασθενείς (IGF-1: 480.0 vs 217.95 ng/ml, $p=NS$) και υψηλότερο ανάστημα στο τέλος της αγωγής (SDS ύψους: -1.42 vs -1.83, $p=0.040$) από εκείνους που παρουσίασαν HbA1c $<5.7\%$.

Κατά την διάρκεια αυτής της μελέτης αξιολογήθηκε η επίδραση της HbA1c στη TSH, FT4, T4 όπου δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Στατιστικά σημαντική μεταβολή στην συγκέντρωση της HbA1c παρατηρήθηκε στην μελέτη μας χωρίς όμως την εκδήλωση ΣΔ, καθώς μετά το τέλος της χορήγησης rhGH η συγκέντρωση γλυκόζης επανήλθε εντός φυσιολογικών ορίων. Παρόμοια αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από τη βιβλιογραφία (Ciresi A et al, 2017).

Η αντι-ινσουλινοειδής δράση της rhGH μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη με αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, τόσο σε νηστεία όσο και μεταγευματικά, για τη διατήρηση φυσιολογικών συγκεντρώσεων γλυκόζης και HbA1c (Ciresi A et al, 2017). Εντούτοις αυξημένος κίνδυνος σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 κατά τη διάρκεια της GH θεραπεία έχει αναφερθεί από ορισμένες μελέτες που περιλαμβάνουν μεγάλες ομάδες παιδιών και εφήβων με χορήγηση θεραπείας rhGH (Cutfield WS et al.)

66

Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) είναι ένας κρίσιμος παράγοντας που συμβάλλει στον παθογενετικό μηχανισμό πολλών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2), της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της καρδιαγγειακής νόσου και του μεταβολικού συνδρόμου (Saltiel et al 2021)(Harvey et al 2020)(Alzaim et al 2020). Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) αντιπροσωπεύει την πρώιμη εκδήλωση διαταραχής του μεταβολισμού γλυκόζης/ινσουλίνης στα παιδιά (Pastore et al 2020),(Castorani et al 2020).

Στην μελέτη που πραγματοποιήθηκε (Calcaterra, V. et al, 2021), όσον αφορά στους δείκτες IR, χαμηλότερες συγκεντρώσεις HOMA- (p < 0,001) εντοπίστηκαν στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες διαφορές στους δείκτες IR μεταξύ των ομάδων φύλου (p>0,05). Οι διαφορές σε όλες τις παραμέτρους IR επηρεάστηκαν από την εφηβεία και στα δύο φύλων, με υψηλότερες τιμές σε εφηβικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ασθενείς στην προεφηβική περίοδο (p < 0,001) (Calcaterra, V. et al, 2021).

Οι διαφορές μεταξύ κοριτσιών και αγοριών είναι πιο εμφανείς στη μέση εφηβεία, αναφορικά με τη λιπώδη μάζα, την ελεύθερη λιπώδη μάζα, VAI (Visceral Adipose Index), TMI (Triponderal Mass Index) και ConI (Conicity Index) (p < 0,01) (Calcaterra, V. et al, 2021). Ομοίως στη μελέτη μας, οι ασθενείς με προδιαβητική συγκέντρωση HbA1c (n=4) ή αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας (>/100 mg/dl) (n=10) στο τέλος αγωγής με GH, ήταν στην πλειοψηφία τους αγόρια [HbA1c>/5.7%: 75% vs 66.3%, (p=NS) και γλυκόζη νηστείας>/100 mg/dl: 80% vs 59%, (p=0.016) αντίστοιχα]. Οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ως προς την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης κατά την εφηβεία ερευνήθηκαν από τους Moran A και συν, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι κατά τη μετάβαση από την προεφηβική ηλικία προς την εφηβεία, αυξήθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη στα αγόρια σε συνδυασμό με αυξημένα τριγλυκερίδια και μειωμένη HDL

67

χοληστερόλη, παρά την ταυτόχρονη μείωση του ποσοστού του σωματικού λίπους, ενώ το αντίθετο συνέβη στα κορίτσια. Οι αλλαγές αυτές στην αντίσταση στην ινσουλίνη στην εφηβεία που σχετίζονται με το φύλο, οι οποίες ήταν ανεξάρτητες από αλλαγές στο ποσοστό σωματικού λίπους, οι συγκεντρώσεις ολικής και HDL χοληστερόλης και είναι ενδεικτικές της σημασίας της ενωρίς εμφάνισης της αντίστασης στην ινσουλίνη και του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που παρατηρείται στους άνδρες (*Moran A et al, 2008*). Ομοίως το ποσοστό εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης σε εφήβους που έλαβαν αγωγή με GH παραμένει αυξημένο στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια, όπως συμπεραίνεται από την υπεροχή στη διαταραχή του μεταβολισμού γλυκόζης/ινσουλίνης στους άρρενες εφήβους της μελέτη μας.

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη σε ασθενείς υπό αγωγή με rhGH αναφέρονται από δύο μεγάλες μελέτες (*Cutfield WS et al, 2000, Child CJ et al, 2011*) η παρουσία γενετικής προδιάθεσης για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2, η παρουσία ισχυρού οικογενειακού ιστορικού ΣΔ τύπου 2 και παχυσαρκίας, η προϋπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη (PCOS, μελανίζουσα ακάνθωση, καταγωγή από εθνότητα υψηλού κινδύνου κλπ), καθώς και η τυχόν προηγηθείσα ακτινοβολία κρανίου ή αγωγή με κορτικοστεροειδή. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς μας δεν παρουσίαζαν κανένα από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 2. Οι μόνες διαφορές μεταξύ των ομάδων με ή χωρίς προδιαβητικές συγκεντρώσεις HbA1c ή γλυκόζης νηστείας στους ασθενείς μας στο τέλος της αγωγής με rhGH ήταν το υψηλότερο SDS ύψους, η παρουσία υψηλότερων τιμών IGF-1, και το άρρεν φύλο. Έτσι, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, ενδεχομένως οι ασθενείς που απάντησαν καλύτερα στην αγωγή με GH να έχουν αυξημένο κίνδυνο για

68

διαταραχή του μεταβολισμού γλυκόζης ινσουλίνης, που οφείλεται σε ινσουλινοαντίσταση, όπως συμπεραίνουν και οι *Witkowska-Sedek E et al (2018)*.

Οι αυξημένες τιμές γλυκόζης σε ασθενείς υπό αγωγή με GH αναφέρονται ως παροδικές και ήπιες, και μη συσχετιζόμενες με τη δόση της rhGH, τον BMI ή το θετικό ιστορικό ΣΔ τύπου 2 στην οικογένεια (*Ciresi A et al,2017*). Όμως αυτές μπορεί να οφείλονται εκτός από τον μηχανισμό της ινσουλινοαντίστασης, και σε άλλα αίτια. Έτσι οι (*Baronio et al*) αναφέρουν ότι η χορήγηση GH ενδεχομένως να αυξάνει την παραγωγή γλυκόζης λόγω διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης, λόγω της θετικής επίδρασης της rhGH στην εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος (*Baronio et al*). Η αποκατάσταση των τιμών γλυκόζης μετά τη διακοπή της αγωγής με rhGH, όπως συνέβη και στους ασθενείς μας, μπορεί να αποδοθεί στη βελτίωση του μεταβολισμού γλυκόζης/ινσουλίνης λόγω της αύξησης του ρυθμού ανάπτυξης και της βελτίωσης της σωματικής σύστασης ως αποτέλεσμα της αγωγής με rhGH. (*Pellegrin MC et al*).

Συμπερασματικά η χορήγηση rhGH ασκεί αναμφισβήτητα ευεργετικά αποτελέσματα σε πολλούς ασθενείς και η χορήγησή της είναι ασφαλής όταν πληρούνται τα κριτήρια έναρξης θεραπείας. Είναι απαραίτητο να εντοπιστούν οι κατάλληλοι υποψήφιοι για θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η χορήγηση rhGH έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη του σώματος, την ικανότητα άσκησης, τη δομή των οστών, και την ποιότητα ζωής. Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται προσεκτικά, για την αποφυγή παρενεργειών και να ακολουθείται περιοδική παρακολούθηση.

Όμως είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του μεταβολισμού γλυκόζης/ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rhGH, ειδικά σε παιδιά με έλλειψη GH που παρουσιάζουν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ινσουλινοαντίσταση (*Grimberg A et al.*).

69

Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για την καλύτερη επιλογή θεραπευτικού πλάνου και παρακολούθησης των παιδιών υπό θεραπευτική χορήγηση με rhGH. Η παρακολούθηση των δεικτών (HbA1c, IGF, Glu, ΔΜΣ) είναι απαραίτητη στην διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ενώ η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη σε κάθε παιδί.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

Άρθρα

1. Abbott D, Rotnem D, Genel M, Cohen DJ. Cognitive and emotional functioning in hypopituitary short-statured children. *Schizophr Bull.* 1982;8:310–9.
2. K.S. Alatzoglou, E.A. Webb, P. Le Tissier, M.T. Dattani, Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances, *Endocrine reviews* 35(3) (2014) 376-432.
3. K.S. Alatzoglou, M.T. Dattani, Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency-an update, *Nature reviews. Endocrinology* 6(10) (2010) 562-76.
4. Al Shaikh, Adnan et al. “Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center.” *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* vol. 91,1 29-40. 19 Mar. 2020, doi:10.23750/abm.v91i1.9182

70

5. Albeaux-Fernet M.,Chabot J.,Deshaves P.,Gelinet m.,RomaniJD:Nanismes infantilismes et retards pubertars. d origine neurohypophysaire.Semaine 1956:3667-79.
6. Alzaim, I.; Hammoud, S.H.; Al-Koussa, H.; Ghazi, A.; Eid, A.H.; El-Yazbi, A.F. Adipose Tissue Immunomodulation: A Novel
7. Therapeutic Approach in Cardiovascular and Metabolic Diseases. Front. Cardiovasc. Med. 2020, 7, 602088
8. Antoniazzi F, Cavarzere P, Gaudino R. Growth hormone and early treatment.Minerva Endocrinol. 2015;40:129–43
9. Araujo DM, Lapchak PA, Collier B, Chabot JG, Quirion R. Insulin-like growth factor-1 (somatomedin-C) receptors in the rat brain: distribution and interaction with the hippocampal cholinergic system. Brain Res. 1989;484:130–8.
10. Arrigo T, De Luca F, Bernasconi S, et al. Catch-up growth and height prognosis in early treated children with congenital hypopituitarism. Horm Res. 1995;44(Suppl 3):26–31
11. Baumann G.,Shaw MA:Plasma binding of the 20.000 dalton growth hormone variant is distinct from that of 22k growth hormone.Endocrinology.1989;124 suppl.:436.
12. Bidlingmaier M, Strasburger CJ. Growth hormone. Handb Exp Pharmacol. 2010;195:187–200
13. Bivens CH,Lebovitz HE,Feldam JM.Inhibition of hypoglycemia induced growth hormone secretion by the antagonists cyproheptadine and methylsergide.N.England J.Med,1973,Aug 2:289(5)236-9
14. Bondy CA, Lee WH. Patterns of insulin-like growth factor and IGF receptor gene expression in the brain. Functional implications. Ann N Y Acad Sci. 1993;692:33–43.

71

15. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2423–8.
16. Bourignon JP.,VanVliet G.,Belgia.Study group of pediatric endocrinology factors influencing final height in growth hormone treated patients. in Frish H,Thorner MO.(Eds).Hormonal regulation of growth.Serono symposia.Publication New York.Raven Press 1989.
17. Butenandt O, Jocham A, Schwarz HP, Sperlich M, Tschöp M. Childhood onset of GH deficiency: Reassessment of GH status and effects of substitution. *Growth Hormon IGF Res.* 1998;8(Suppl. A):9–13.
18. M.D. Canete, R. Valle-Martos, R. Martos, R. Canete, M. Valle, L. Jimenez-Reina, Effects of growth hormone therapy on metabolic parameters, adipokine and endothelial dysfunction in prepuberal children, *Acta paediatrica* (2019).
19. Caidahl K, Edén S, Bengtsson BA (1994) Cardiovascular and renal effects of growth hormone. *Clin Endocrinol* 40:393–400
20. Castorani, V.; Polidori, N.; Giannini, C.; Blasetti, A.; Chiarelli, F. Insulin resistance and type 2 diabetes in children. *Ann. Pediatric*
21. *Endocrinol. Metab.* 2020, 25, 217–226
22. P. Cohen, A.D. Rogol, C.L. Deal, P. Saenger, E.O. Reiter, J.L. Ross, S.D. Chernausek, M.O. Savage, J.M. Wit, I.S.S.C.W. participants, Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93(11) (2008) 4210-7.

72

23. Ciresi A, Giordano C. One-hour post-load plasma glucose level is associated with a worse metabolic profile in children with GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 2017; [epub ahead of print] doi: 10.1007/s40618-017-0805-9
24. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000; 355: 610-613.
25. Child CJ, Zimmermann AG, Scott RS, Cutler GB, Battelino T, Blum WF. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1025-E1034, erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2624
26. Ciresi A, Amato MC, Giordano C. Reduction in insulin sensitivity and inadequate β -cell capacity to counteract the increase in insulin resistance in children with idiopathic growth hormone deficiency during 12 months of growth hormone treatment. *J Endocrinol Invest* 2015;38:351-359.
27. Ciresi A, Amato MC, Criscimanna A, Mattina A, Vetro C, Galluzzo A, D'Acquisto G, Giordano C. Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007;156:353-360.
28. Clayton P, Cianfarani S, Czernichow G, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society, *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-810.
29. Corvilain J, Abramow M, Bergans A (1962) Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J Clin Invest* 41:1230–1235.

73

30. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(Suppl 1):42–6. doi:10.1159/000329161.
31. de Onis M., Habicht J.P. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:650-658
32. De Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, Van den Berghe G. Small as fetus and short as a child: from endogenous to exogenous growth hormone, *J Clin Endocrinol Metab*,1997;82:2021-2016.
33. Dean HJ, McTaggart TL, Fish DG, Friesen HG. The educational, vocational, and marital status of growth hormone deficient adults treated with growth hormone during childhood. *Am J Dis Child.* 1985;139:1105–10
34. Evandro S. Portes, Juliana H.A. Oliveira, Paulo Maccagnan and Julio Abucham, *Clinical Endocrinology* 2000 53,183-189)
35. Falkheden T, Sjoegren B (1964) Extracellular fluid volume and renal function in pituitary insufficiency and acromegaly. *Acta Endocrinol* 46:80–88
36. Falletti MG, Maruff P, Burman P, Harris A. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31:681–91.
37. Gluckman PD., Grumbach MM., Kaplan SL. The neuroendocrine regulation and function of growth hormone and prolactin in the mammalian fetus. *Endocr.Rev.*1981;2:363.
38. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone

74

deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 361-397.

39. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990–3.

40. Haffner D, Ritz E, Mehls O, Rosman J, Blum W, Heinrich U, Hubinger A (1990) Growth hormone induced rise in glomerular filtration rate is not obliterated by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephron* 55:63–68

41. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.

42. Harvey, I.; Boudreau, A.; Stephens, J.M. Adipose tissue in health and disease. *Open Biol.* 2020, 10, 200291

43. Hering TM. Regulation of chondrocyte gene expression. *Front Biosci.* 1999;4:D743–61.

44. Heptulla RA, Boulware SD, Caprio S, Silver D, Sherwin RS, Tamborlane WV. Decreased insulin sensitivity and compensatory hyperinsulinemia after hormone treatment in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3234-3238.

45. Hirschberg R, Rabb H, Bergamo R, Kopple JD (1989) The delayed effect of growth hormone on renal function in humans. *Kidney Int* 35:865–870

46. Hirschberg RR, Kopple JD (1988) Increase in renal plasma flow and glomerular filtration rate during growth hormone treatment may be mediated by insulin-like growth factor I. *Am J Nephrol* 8:249–254

47. Hochberg Z, Ami T., Zadik., Twenty four hour profile plasma growth hormone binding protein. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*1991:Jan: 72 (I): 236-9.

75

48. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EW, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation, *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;402-406.
49. Hoffman DM, Crampton L, Sernia C, Nguyen TV, Ho KK (1996) Short-term growth hormone (GH) treatment of GH-deficient adults increases body sodium and extracellular water, but not blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1123–1128
50. Högl W, Briody J, Moore B, Lu PW, Cowell CT. Effect of growth hormone therapy and puberty on bone and body composition in children with idiopathic short stature and growth hormone deficiency. *Bone.* 2005;37:642–50.
51. Horber F, Marsh H, Haymond M. Differential effects of prednisone and growth hormone on fuel metabolism and insulin antagonism in humans. *Diabetes.* 1991;40:141–9.
52. Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2014;57:379-383
53. Hwu CM, Kwok CF, Lai TY, Shih KC, Lee TS, Hsiao LC, et al. Growth hormone (GH) replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3285-92
54. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(2):71-83. doi: 10.1159/000502901. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31578025.
55. Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child.* 2004;89:740-744

76

56. Jørgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jørgensen J, Ingemann- Hansen T, Skakkebaek NE, Christiansen JS (1989) Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1:1221–1225
57. Kazue Takano, Kazuo Shizume, Itsuro Hibi and the members of the committee for the treatment of Turner's Syndrome Department of Medicine, Institute of Clinical Endocrinology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo 162 , National Children's Hospital Tokyo and The Foundation for Growth Science in Japan. Treatment of 94 Patients with Turner's Syndrome with Recombinant Human Growth Hormone (SM-9500) for Two Years —The Results of a Multicentric Study in Japan—, 1989
58. Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Sep;22(3):145-152. doi: 10.6065/apem.2017.22.3.145. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29025199; PMCID: PMC5642081.
59. Klinger B, Laron Z (1994) Renal function in laron syndrome patients treated by insulin-like growth factor-I. *Pediatr Nephrol* 8:684–688
60. Kochar IS, Ramachandran S, Sethi A. Effects of Early Initiation of Growth Hormone Therapy on Different Auxological Parameters in Growth Hormone Deficient Children: Experience from an Indian Tertiary Care Center. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021 Jan-Feb;25(1):54-58. doi: 10.4103/ijem.IJEM_739_20. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34386395; PMCID: PMC8323637.
61. Lai Z, Roos P, Zhai O, et al. Age-related reduction of human growth hormone-binding sites in the human brain. *Brain Res.* 1993;621:260–6.
62. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age

Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*.2003;111:1253-1261.

63. Lee J, Yoon J, Kang MJ, Lee YA, Lee SY, Shin CH, Yang SW. Influence of body mass index on the growth hormone response to provocative testing in short children without growth hormone deficiency. *J Korean Med Sci*. 2013 Sep;28(9):1351-5. doi: 10.3346/jkms.2013.28.9.1351. Epub 2013 Aug 28. PMID: 24015042; PMCID: PMC3763111.

64. Loche S, Cambiaso P, Carta D, Setzu S, Imbimbo BP, Borrelli P, Pintor C, Cappa M. The growth hormone-releasing activity of hexarelin, a new synthetic hexapeptide, in short normal and obese children and in hypopituitary subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 674-8.

65. Luger A, Mattsson AF, Koltowska-Haggstrom M, et al. Incidence of diabetes mellitus and evolution of glucose parameters in growth hormone-deficient subjects during growth hormone replacement therapy: a long-term observational study. *Diabetes Care* 2012; 35: 57-62.

66. Margareta Bramnert, Mikael Segerlantz, Esa Laurila, Jens R. Daugaard, Per Manhem, Leif Groop, Growth Hormone Replacement Therapy Induces Insulin Resistance by Activating the Glucose-Fatty Acid Cycle, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 88, Issue 4, 1 April 2003, Pages 1455–1463, <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020542>

67. Martha PM.,Corman KM.,Blizzard RM.,et al Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys as determined by deconvolution analysis: relationship to age,pubertal status,and body mass. *J.Clin.Endocrin.Metab*.1992; 74 336.

78

68. I. Mastroleo, Post-trial obligations in the Declaration of Helsinki 2013: classification, reconstruction and interpretation, *Developing world bioethics* 16(2) (2016) 80-90.
69. Meazza C, Elsedfy HH, Pagani S, Bozzola E, El Kholly M, Bozzola M. Metabolic parameters and adipokine profile in growth hormone deficient (GHD) children before and after 12-month GH treatment. *Horm Metab Res* 2014; 46: 219-223.
70. Moller N, Jorgensen JOL, Alberti KGMM, Flyvbjerg A, Schmitz O. Short-term effects of growth hormone on fuel oxidation and regional substratemetabolism in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1179–86.
71. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009;30:152-77
72. National Institute for Health and Care Excellence. TA188. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children:guidance. May 2013. [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>. [cited 2016, April 26].
73. Parra A et al. Influence of epinephrine-propranolol infusions on growth hormone release in normal and hypopituitary subjects. *Endocrinol. Metab.* 1970. Jan;30(1):134-7.
74. Pastore, I.; Bolla, A.M.; Montefusco, L.; Lunati, M.E.; Rossi, A.; Assi, E.; Zuccotti, G.V.; Fiorina, P. The Impact of Diabetes Mellitus
75. on Cardiovascular Risk Onset in Children and Adolescents. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 4928
76. M.C. Pellegrin, D. Michelon, E. Faleschini, C. Germani, E. Barbi, G. Tornese, Glucose Metabolism Evaluated By Glycated Hemoglobin And Insulin Sensitivity Indexes In Children Treated With Recombinant Human Growth Hormone, *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* (2019).

79

77. Pellegrin MC, Michelon D, Faleschini E, Germani C, Barbi E, Tornese G. Glucose Metabolism Evaluated by Glycated Hemoglobin and Insulin Sensitivity Indices in Children Treated with Recombinant Human Growth Hormone. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019 Nov 22;11(4):350-357. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0281. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30819016; PMCID: PMC6878334.
78. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452
79. M. Polak, J. Blair, P. Kotnik, E. Pournara, B.T. Pedersen, T.R. Rohrer, Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet(R) International Outcome Study, *European journal of endocrinology* 177(5) (2017) 421-429.
80. Prakash C., Kansal, John Buse, O. Rhett Talbert, Maria G. Buse, The Effect of L-Dopa on Plasma Growth Hormone, Insulin, and Thyroxine, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 34, Issue 1, 1 January 1972, Pages 99–105.
81. Prasad V., Greig F., Bastian W., Gastells S., Juan Cant A, Raskin V. Slipped capital femoral epiphysis during treatment with recombinant growth hormone for isolated partial growth hormone deficiency. *J. Pediatr.* 1990;116:397-399.
82. Qiu H, Yang JK, Chen C. Influence of insulin on growth hormone secretion, level and growth hormone signalling. *Sheng Li Xue Bao.* 2017;69(5):541-556. doi: <https://doi.org/10.13294/j.aps.2017.0062>
83. Radetti G, Pasquino B, Gottardi E, Contadin IB, Rigon F, Aimaretti G. Insulin sensitivity in growth hormone-deficient children: influence of replacement treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:473-477.
84. Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Price DA, Reiter EO. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very

80

young children (aged 0-3 years) with idiopathic GH Deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1966–71.

85. Rapaport R, Lee P, Ross J, Saenger P, Ostrow V, Piccoli G. Growth hormone therapy in children born small for gestational age: results from the ANSWER program. *Endocr Connect.* 2018 Aug 23. pii: EC-18-0286. doi: 10.1530/EC-18-0286

86. Rikken B, van Busschbach J, le Cessie S, Manten W, Spermon T, Grobbee R, et al. Impaired social status of growth hormone deficient adults as compared to controls with short or normal stature. Dutch Growth Hormone Working Group. *Clin Endocrinol.* 1996;44:489–90.

87. Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. Interactions between GH, IGF1, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatr Res.* 2002;52:137–47.

88. Rona RJ., Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales *Arch. Dis. Child.* 1977;52:197-208.

89. Rosenfalck AM, Maghsoudi S, Fisker S, Jorgensen JO, Christiansen JS, Hilsted J, et al. The effect of 30 months of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4173-81.

90. Rosenbloom AL et al. Growth response of growth hormone deficient patients to 0,06 mg/kg compared with 0,10mg/kg three times per week of biosynthetic growth hormone. *Am J Dis. Child* 1989 Jun: 146(6):642-3[25] Laron Z., Butenandt O. Optimum use of growth hormone in children *Drugs* 1991; Jul42(1):1-8.

91. Ross, J. L., L. M. Long, L. D. Loriaux and G. B. Cutler (1985). Growth hormone secretory dynamics in Turner's syndrome. *J. Pediatr.* 106, 202-206.

81

92. Ross J, Czernichow P, Biller BM, Colao A, Reiter E, Kiess W. Growth hormone:health considerations beyond height gain. *Pediatrics*. 2010;125:e906–18.
93. Saenger P. Metabolic consequences of growth hormone treatment in paediatric practice. *Horm Res* 2000; 53: 60-69
94. Saenger P, Attie KM, DiMartino-Nardi J, Fine RN. Carbohydrate metabolism in children receiving growth hormone for 5 years. Chronic renal insufficiency compared with growth hormone deficiency, Turner syndrome, and idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 261-263.
95. Sakharova AA, Horowitz JF, Surya S, Goldenberg N, Harber MP, Symons K, Barkan A. Role of growth hormone in regulating lipolysis, proteolysis, and hepatic glucose production during fasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2755–9.
96. Salerno M, Esposito V, Farina V, et al. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1288-1295.
97. Saltiel, A.R. Insulin signaling in health and disease. *J. Clin. Investig.* 2021, 131
98. Sartorio A, Conti A, Molinari E, Riva G, Morabito F, Faglia G. Growth, growth hormone and cognitive functions. *Horm Res*. 1996;45:23–9.
99. Sas, P. Mulder, A. Hokken-Koelega, Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85(10) (2000) 3786-92.

82

100. Schwarz JM, Mulligan K, Lee J, Lo JC, Wen M, Noor MA, et al. Effects of recombinant human growth hormone on hepatic lipid and carbohydrate metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:942
101. Standards Australia. Australian standard glyceimic index of food.Sydney: Standards Australia; 2007.
102. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, Misra M. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4875-81. doi: 10.1210/jc.2009-1369. Epub 2009 Nov 4. PMID: 19890023; PMCID: PMC2795667.
103. Stevens DA, Williams GR. Hormone regulation of chondrocyte differentiation and endochondral bone formation. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;151:195–204.
104. Svilakos N.,Zanetti P., Sulfa diagnosis e terapia del nanismo ipofisario idiopatico.Lattante 1961;32:616-29.
105. Takano K.,Hisuka N.,Shizume.,Honda N.,Ling N.G.Plasma growth hormone response to single and repetitive subcutaneous administration of GH releasing factor in normal and GH deficient children.*Acta Endocrinol*.1985:108: 11-19.
106. Thomas M, Massa G, Craen M, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:67–72.
107. Treatment of low-growing children with pituitary hypopituitarism (ICD10 E23) with growth hormone. [in Polish]. Announcement of the Minister of Health, August 26, 2015. *Dz. Urz. Min. Zdrow*, 2015; 42: B.19.
108. Van der Broecks J.,Vanderschueuen N.,Lodeweyckx M.,Malvaux P.,Craen M.Van Vliet G., Doom L.,Eggermont E.Growth hormone deficiency:A hidden obstetrical trauma:*Eur.Obst.Gynecol.Reprod.Biol*.1987;26:329-34.

109. Van der Broecks J., Vanderschueuen N., Lodeweyckx M., Malvaux P., Craen M., Van Vliet G., Doom L., Eggermont E. Growth hormone deficiency: A hidden obstetrical trauma: Eur. Obst. Gynecol. Reprod. Biol. 1987;26:329-34.
110. Van Der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. Endocr Rev. 2003;24:782–801.
111. Vander Sluis IM, Boot AM, Hop WC, DeRijke YB, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficient children: a 6-year follow-up study. Horm Res. 2002;58:207–14.
112. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. Growth Hormon IGF Res. 2010;20:1–7
113. Vijayakumar A, Yakar S, Leroith D. The intricate role of growth hormone in metabolism. Front Endocrinol (Lausanne) 2011;2:32.
114. Villadolid, M. C., K. Takano, N. Hizuka, K. Asakawa, I. Sukegawa, R. Horikawa and K. Shizume (1988). Twenty-four hour plasma GH, FSH and LH profiles in patients with Turner's syndrome. Endocrinol. Japon. 35, 71-81.
115. Yalow RS, Goldsmith SJ, Berson SA. Influence of physiologic fluctuations in plasma growth hormone on glucose tolerance. Diabetes. 1969;18(6):402-408. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.18.6.402>
116. Lanes R. Growth velocity, final height and bone mineral metabolism of short children treated long term with growth hormone. Curr Pharm Biotechnol 2000;1(1):33-46. doi: 10.2174/1389201003378997, DOI: 10.2174/1389201003378997.

84

117. Pellegrin MC, Michelon D, Faleschini E, Germani C, Barbi E, Tornese G. Glucose metabolism evaluated by glycated hemoglobin and insulin sensitivity indices in children treated with recombinant human growth hormone. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019; 11 (4): 350-357.

118. Witkowska-Sedek E, Ruminska M, Stelmaszczy A, Majcher A, Pyrzak B. The associations between the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, adiponectin, resistin and metabolic profile in children with growth hormone deficiency before and during growth hormone treatment. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(2):333-340. doi: 10.18388/abp.2018_2601. Epub 2018 Jun 18.

119. Moran A, Jacobs Jr DR, Steinberger J, Steffen LM, Pankow S, Hong CP, Sinaiko AR. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation* . 2008;117(18):2361-8.

120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704569. Epub 2008 Apr 21.

121. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Price DA. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth hormone treatment. *Lancet* 2000; 355: 610-613.

122. Child CJ, Zimmermann AG, Scott RS, Cutler GB Jr, Battelino T, Blum WF; GeNeSIS International Advisory Board. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1025-1034.

123. Baronio F, Mazzanti L, Girtler Y, Tamburrino F, Fazzi A, Lupi F, Longhi S, Radetti G. The influence of growth hormone treatment on glucose homeostasis in

Η επίδραση της χορήγησης ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης rhGH στο γλυκαιμικό προφίλ παιδιατρικών ασθενών με χαμηλό ανάστημα λόγω πλήρους ή μερικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε σχέση με το χρόνο θεραπείας

ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

85

growth hormone deficient children: A six-year follow-up study. *Horm Res Pediatr* 2016; 86: 196-200.