

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Antropologie a genetika člověka



Bc. Kateřina Kročilová

Rozdíly v růstových parametrech u dětí SGA / IUGR a pacientů s deficitem růstového hormonu na léčbě rekombinantním růstovým hormonem

Differences in growth parameters in SGA / IUGR children and patients with growth hormone deficiency treated with recombinant growth hormone

Diplomová práce

Školitel: doc. RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Ivana Čermáková

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 15. 8. 2016

Podpis:

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Petru Sedlakovi, Ph.D. za cenné rady, pomoc a trpělivost při zpracování této diplomové práce. Děkuji také naší konzultantce MUDr. Ivaně Čermákové za odborné rady. Další poděkování patří MUDr. Jaroslavu Škvorovi, CSc. za ochotu při poskytnutí dat pro doplnění souboru pacientů. Velice děkuji Marku Dvořákovi, Ph.D. za spolupráci při statistickém zpracování dat. V neposlední řadě děkuji svým blízkým a kolegům za podporu při psaní této diplomové práce.

Obsah

Abstrakt	6
Abstract	7
Seznam zkratek	8
1. Úvod	10
1.1. SGA / IUGR	11
1.2. Příčiny IUGR	15
1.3. Následky	17
1.4. Klinický obraz	19
1.5. Puberta	22
1.6. Léčba růstovým hormonem	24
1.7. Deficit růstového hormonu u dětí	29
2. Cíle práce	31
3. Soubor	32
4. Metody	33
4.1. Antropometrické vyšetření	33
4.2. Porodní parametry	34
4.3. Tělesná výška	34
4.4. Tělesná hmotnost	35
4.5. Index tělesné hmotnosti	35
4.6. Hmotnostně – výškový poměr	35

4.7. Růstová rychlost	36
4.8. Hodnocení pubertálního vývoje	35
4.9. Predikce tělesné výšky	38
4.10. Dávkování růstového hormonu	39
4.11. Statistické zpracování	40
5. Výsledky	42
5.1. Růstový profil	43
5.2. Efekt léčby růstovým hormonem	53
5.3. Zhodnocení SDS tělesné hmotnosti	63
5.4. Zhodnocení SDS BMI	72
5.5. Zhodnocení hmotnostně – výškového poměru	80
6. Diskuze	89
7. Závěr	92
Seznam použité literatury	94

Abstrakt

V České republice se rodí až 5 % SGA / IUGR dětí, což je asi 5 000 dětí ročně, a jejich incidence stále narůstá. U 10 – 15 % neproběhne postnatální kompenzační akcelerace růstu a růstová retardace se pak dále prohlubuje. Od roku 2003 lze tyto děti léčit rekombinantním růstovým hormonem v suprafyziologických dávkách. Diplomová práce přináší údaje o SGA / IUGR dětech a jejich růstových parametrech v průběhu prvních 2 let od začátku léčby, kdy sledování probíhalo v tříměsíčních intervalech. Výsledky jsou porovnávány se skupinou pacientů léčených růstovým hormonem pro deficit růstového hormonu.

Byla zpracována růstová data souboru 57 SGA / IUGR dětí, která byla porovnána s daty 34 dětí s deficitem růstového hormonu léčených v letech 2003 – 2015 růstovým hormonem. Léčba obou skupin pacientů probíhala podle shodného terapeutického protokolu, s dávkováním GH dle příslušné diagnózy. Sledovány byly tyto parametry: tělesná výška a hmotnost, růstová rychlost, BMI a hmotnostně – výškový poměr pacientů.

SGA / IUGR a GHD pacienti vykazovali odlišný růstový profil v počáteční fázi léčby, kdy GHD pacienti měli vyšší akcelerační pík po 3 měsících od začátku léčby a strmější nárůst růstové rychlosti. Rozdíly v SDS růstové rychlosti nebyly mezi diagnózami signifikantně rozdílné. V počáteční fázi léčby byly nalezeny signifikantní intersexuální rozdíly v růstovém profilu, kdy chlapci měli vyšší přírůstky než dívky. Efekt léčby byl hodnocený formou změny SDS tělesné výšky. Byl shodný u obou diagnóz a nevykazoval intersexuální rozdíl. Nebyl prokázán vztah efektu léčby k typu SGA / IUGR (symetrický a asymetrický typ). Signifikantní rozdíly v terapeutickém úspěchu byly mezi pacienty v různých fázích pubertálního vývoje, kdy se největší léčebný efekt projevil u pacientů, kteří začali s léčbou v prepubertálním období. Ostatní růstové parametry (SDS tělesné hmotnosti, BMI a hmotnostně – výškového poměru) byly signifikantně vyšší u GHD pacientů.

Klíčová slova

SGA, IUGR, deficit růstového hormonu, léčba růstovým hormonem, tělesná výška, růstová rychlost

Abstract

In the Czech Republic is born to 5 % of SGA / IUGR children, about 5, 000 children a year, and their incidence is increasing. In 10 – 15 % does not occur postnatal compensation growth acceleration and growth retardation is then further deepens. Since 2003, these children can be treated by recombinant growth hormone in supraphysiological doses. Master thesis brings informations about SGA / IUGR children and their growth parameters during the first 2 years from the beginning of treatment when the monitoring was carried out at three - month intervals. The results are compared with the group of patients treated with growth hormone for growth hormone deficiency.

Growth data was processed by a group of 57 SGA / IUGR children, which was compared with data of 34 children with growth hormone deficiency treated between 2003-2015 with growth hormone. Treatment of both groups of patients was carried out by a suitable therapeutic protocol, with the dose of GH by the respective diagnosis. These parameters were monitored: body height and weight, growth rate, BMI and weight - height ratio of patients.

SGA / IUGR and GHD patients showed different growth profile in the initial phase of treatment when GHD patients had higher acceleration peak after 3 months of starting treatment and steeper increase in growth rate. Differences in height velocity SDS was not significantly different between diagnoses. In the initial phase of treatment were found significant intersexual differences in the growth profile when the boys had higher increases than girls. The effect of treatment was assessed by a change in body height SDS. It was the same in both diagnosis and did not show intersexual difference. Relationship between treatment effect and the type of SGA / IUGR (symmetrical and asymmetrical type) was not demonstrated. Significant differences in the therapeutic success was between patients in various stages of pubertal development, which was the largest treatment effect occurred in patients who started treatment in prepubertal period. Other growth parameters (SDS body weight, BMI and weight - height ratio) were significantly higher in GHD patients.

Key words

SGA, IUGR, growth hormone deficiency, growth hormone therapy, body height, growth rate

Seznam zkratek

AGA	průměrný ke gestačnímu věku
ANOVA	analýza rozptylu
DNA	deoxyribonukleová kyselina
FSH	folikuly stimulující hormon
GH	růstový hormon
GHBD	růstový hormon vázající protein
GHD	deficit růstového hormonu
GHIH	růstový hormon inhibující hormon
GHRH	růstový hormon uvolňující hormon
GnRH	gonadotropin stimulující hormon
IGF – 1	inzulínu podobný růstový faktor – 1
IGF1R	receptor pro inzulínu podobný růstový faktor – 1
IGFBP	IGF vázající protein
IPVZ	institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví
IUGR	intrauterinní růstová retardace
LGA	velký ke gestačnímu věku
LH	luteinizační hormon
MPH	střední výška rodičů
RTG	rentgenové záření
SD	směrodatná odchylka

SDS	skóre směrodatné odchylky
SGA	malý ke gestačnímu věku
SGA _L	malý ke gestačnímu věku s nízkou porodní délkou
SGA _W	malý ke gestačnímu věku s nízkou porodní hmotností
SGA _{WL}	malý ke gestačnímu věku s nízkou porodní hmotností i délkou
SHOX	short stature homeobox gene
WHO	Světová zdravotnická organizace

1. Úvod

Růst je ovlivněn celou řadou vnitřních a zevních faktorů. Fetální růst je závislý na genetických, placentárních a mateřských faktorech (Peleg *et al.*, 1998). Pokud má plod prenatalní růstový deficit, jedná se o intrauterinní růstovou retardaci (IUGR). Novorozence, u kterých jsou jejich porodními parametry, porodní hmotnost a porodní délka, nižší než -2 SD pro daný gestační věk, označujeme jako malé ke gestačnímu věku (SGA). Z hlediska postnatálního růstu se tyto děti dále označují jako SGA / IUGR.

V České republice se rodí přibližně 5 % SGA / IUGR dětí, což je asi 5 000 dětí ročně, a jejich incidence nadále narůstá (Novotná, *et al.*, 2011; URL1). Tyto děti svůj růstový deficit z prenatalního období v 85 – 90 % případů normalizují do 2 let věku. Objevuje se u nich tzv. kompenzační catch – up růst, kdy u nich dochází k urychlení růstu s vyšší růstovou rychlostí a tím k vyrovnání handicapu. Poté zaujímají svou tělesnou výškou pozici v percentilové síti v souladu se svým genetickým růstovým potenciálem. U zbylých 10 – 15 % SGA / IUGR dětí se postnatální catch – up růst nedostaví a bez léčby se jejich růstová retardace dále prohlubuje (Karlberg, Albertsson – Wikland, 1995; Hokken – Koelega *et al.*, 1995).

Od roku 2003 je možné v České republice léčit SGA / IUGR děti bez postnatálního catch – up růstu rekombinantním růstovým hormonem (Zapletalová *et al.*, 2006). Tato léčba je plně dostupná pro všechny pacienty. Vede k významnému urychlení růstové rychlosti a tak k navýšení finální výšky v dospělosti (Carel *et al.*, 2003). Dále se zvyšuje podíl svalové a kostní hmoty a normalizuje se řada metabolických odchylek (Hokken – Koelega *et al.*, 2003). Celkově tak léčba zkvalitňuje život pacientů.

Náplní této práce je zhodnocení růstového profilu u SGA / IUGR dětí v prvních 2 letech od začátku léčby rekombinantním růstovým hormonem. Výsledky budou konfrontovány se skupinou pacientů s deficitem růstového hormonu, léčených formou substituční léčby podle shodného terapeutického protokolu.

1.1. SGA / IUGR

Na základě gestačního věku rozlišujeme novorozence nedonošené narozené před 38. gestačním týdnem, tedy před termínem porodu (tzv. Pre – Term), dále donošené novorozence narozené ve fyziologickém termínu porodu mezi 38. a 42. gestačním týdnem (tzv. Term) a přenošené novorozence narozené po 42. gestačním týdnem, tedy po termínu porodu (tzv. Post – Term), jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Klasifikace novorozenců podle gestačního věku (upraveno podle Battaglia, Lubchenco, 1967)

gestační věk	klasifikace		
< 38. týden	nedonošený	narozený před termínem porodu	Pre - Term
38. - 42. týden	donošený	narozený v termínu porodu	Term
> 42. týden	přenošený	narozený po termínu porodu	Post - Term

Termín porodu se určuje na základě co nejpřesnější datace gestačního stáří plodu. Nejjednodušší metodou pro určení datace délky těhotenství je určení gestačního stáří plodu od prvního dne poslední menstruace. Tento odhad gestačního stáří je ale zatížen chybou až dva týdny vzhledem k možnosti pozdější ovulace. Proto se tento údaj nepovažuje za příliš přesný (Dlouhá, Kučerová, 2009; Peleg *et al.*, 1998). Mnohem přesnější je datace s použitím ultrazvuku, s jehož pomocí lze stanovit i odhad hmotnosti plodu (Dlouhá, Kučerová, 2009).

První rozdělení podle porodní hmotnosti novorozence uvedli do klinické praxe Battaglia a Lubchenco (1967). Jako malé ke svému gestačnímu věku tzv. SGA, označili novorozence s porodní hmotností ležící pod 10. percentilem, jako průměrné novorozence ke gestačnímu věku tzv. AGA, s porodní hmotností mezi 10. a 90. percentilem a nakonec jako novorozence velké ke svému gestačnímu věku, mající porodní hmotnost nad 90. percentilem.

Tabulka 2: Klasifikace novorozenců podle porodní hmotnosti (upraveno podle Battaglia, Lubchenco, 1967)

porodní hmotnost percentil	klasifikace		
	< 10.	SGA	small for gestational age
10. - 90.	AGA	average for gestational age	průměrný ke gestačnímu věku
> 90.	LGA	large for gestational age	velký ke gestačnímu věku

Novorozenec klasifikovaný jako SGA může být nedonošený, donošený, ale i přenošený. Definice udávaná Světovou zdravotnickou organizací pro klasifikaci SGA je porodní hmotnost pod 10. percentilem pro daný gestační věk (WHO, 1995). Někteří autoři definují jako SGA / IUGR děti s tělesnou hmotností pod 3., 5. či 15. percentilem. Nově se doporučuje označovat za SGA děti, jejichž porodní hmotnost a / nebo porodní délka je menší než 2 SDS vzhledem k průměru pro daný gestační věk. Pro klasifikaci novorozence jako SGA se často dává přednost určení podle porodní hmotnosti před porodní délkou, protože měření pro stanovení porodní hmotnosti je jednodušší a tím i přesnější.

Dále v diagnostice rozlišujeme novorozence SGA_W s nízkou porodní hmotností ale téměř normální porodní délkou, SGA_L s nízkou porodní délkou ale s téměř normální porodní hmotností a SGA_{WL} s nízkou porodní hmotností i délkou. SGA_W a SGA_L označujeme jako asymetrický typ, který se vyskytuje u 75 % SGA dětí, naproti tomu SGA_{WL} jako symetrický typ vyskytující se u zbylých 25 % (URL2).

Intrauterinní růstová retardace je růstový deficit plodu nebo novorozence, který předpokládá patofyziologický proces vývoje plodu. Stanovení diagnózy IUGR je možné již během těhotenství, kdy by porucha růstu měla být dokumentována nejméně dvěma sonografickými měřeními. Odhad hmotnosti plodu leží pod 10. percentilem (Lee *et al.*, 2003). Termíny SGA a intrauterinní růstová retardace (IUGR) jsou často chybně zaměňovány nebo považovány za synonyma. Nejdůležitějším rozdílem je, že stanovení diagnózy SGA se provádí při narození a souvisí pouze s porodní hmotností, porodní délkou a gestačním věkem dítěte, zatímco diagnóza IUGR může být stanovena během těhotenství na základě opakovaných hodnocení fetálního růstu pomocí ultrazvuku. Z toho vyplývá, že novorozenci narození jako SGA mohou zahrnovat i novorozence s intrauterinní růstovou retardací, avšak novorozenci s intrauterinní růstovou retardací nemusí být vždy

klasifikováni jako SGA. Je tomu tak v případě, kdy dítě narozené po krátkodobé epizodě intrauterinní růstové retardace svůj růstový deficit stačí vyrovnat (De Zegher *et al.*, 1997).

V roce 1977 zavedli Campbell a Thoms termíny pro klasifikaci intrauterinní růstové retardace. Podle antropometrických parametrů rozlišují dva typy IUGR a to symetrickou a asymetrickou (Campbell, Thoms, 1977).

Symetricky malé plody mají celé tělo proporcionální. Všechny ultrazvukové biometrické parametry, tedy biparietální průměr, obvod hlavy, obvod břicha a délka stehenní kosti, jsou ke svému gestačnímu stáří opožděny stejně. Faktory brzdící růst mají globální charakter na úrovni buněčného dělení a buněčného růstu. Působí již v prvním nebo druhém trimestru těhotenství. Etiologické faktory vedoucí k růstové retardaci mohou být genetické, např. chromozomální aberace (trizomie 13, 18, 21, Turnerův syndrom) a environmentální, např. toxiny, nikotin, alkohol, nebo to mohou být virové infekce plodu a kongenitální malformace. Symetrickým typem je postiženo 20 – 30 % IUGR plodů (Dlouhá, Kučerová, 2009). Symetričtí SGA novorozenci nemají zvýšené riziko morbidit v porovnání s jedinci narozenými AGA (Dashe *et al.*, 2000).

Druhý typ asymetrický zahrnuje většinu, tj. 70 – 80 % IUGR plodů. Plody mají nízkou porodní hmotnost ke gestačnímu věku, ale ne porodní délku a jejich obvod hlavy je také normální. Abnormálním parametrem je obvod břicha, který je ke gestačnímu stáří opožděn. Malý obvod břicha je zapříčiněn malou velikostí jater. Dále tyto jedinci vykazují známky svalové atrofie na končetinách a kvůli úbytku tukové tkáně mají tenkou kůži. Asymetrická intrauterinní retardace je způsobená fetální malnutricí a / nebo placentární dysfunkcí vedoucí k nedostatečnému přísunu živin a kyslíku k plodu. Tento stav vede ke kompenzačním mechanismům a preferenčnímu toku krve k životně důležitým orgánům, jako je mozek, srdce a nadledviny, aby byla zachována jejich funkce a vývoj. Pokud příčina asymetrické růstové retardace působí příliš dlouho nebo je natolik závažná, že plod ztratí schopnost kompenzovat růstový deficit, stane se plod symetricky růstově retardovaným. Zastavení růstu hlavy je znepokojující pro další vývoj plodu. Tento typ intrauterinní retardace je nejčastěji následkem placentární insuficience a projevuje se spíše po 24. týdnu těhotenství (Dlouhá, Kučerová, 2009; Peleg *et al.*, 1998). Asymetrický růst v rámci intrauterinní růstové retardace je spojen s vážnějšími anomáliemi než u symetrické IUGR nebo u AGA jedinců. Objevuje se u nich zvýšené riziko komplikací při porodu a v neonatálním období např. dechová tíseň, intraventrikulární krvácení, sepse nebo

neonatální úmrtí. Také je u asymetrické IUGR častější porod císařským řezem pro zajištění správné tepové frekvence plodu (Dashe *et al.*, 2000).

Podle doby nástupu intrauterinní růstové retardace ji lze také dále rozdělit na časnou a pozdní. Časná IUGR se objevuje před 32. až 34. gestačním týdnem a pozdní IUGR nastupuje po 34. gestačním týdnu. U časných form IUGR je potřeba postupovat individuálně a plánovat porod s ohledem na gestační stáří plodu (Vlk *et al.*, 2007).

1.2. Příčiny IUGR

Existuje mnoho etiologických faktorů, které vedou ke vzniku intrauterinní růstové retardace. Můžeme je rozdělit do tří skupin na mateřské, placentární a fetální (Linn, Santolaya – Forgas, 1999). Vzhledem k vysokému množství možných příčin uplatňujících se při vzniku IUGR je potřeba brát tuto skupinu jako velmi heterogenní. Intrauterinní růstová retardace může být u plodu vyvolána v kterékoli fázi těhotenství, nemá tedy kritickou periodu (Peterka, 2010).

Nejširší skupinou faktorů, které vedou k intrauterinní růstové retardaci, jsou faktory maternální. Tvoří širokou škálu stavů ovlivňujících transport živin a kyslíku od matky k plodu. Patří sem nutriční faktory, stavy spojené s hypoxií matky i environmentální faktory jako je vystavení se toxickým látkám, např. v důsledku kouření, užíváním drog nebo některých léků, nebo dlouhodobý pobyt ve vysoké nadmořské výšce. Dostatečný transport kyslíku a živin je důležitý pro správný růst plodu (Dlouhá, Kučerová, 2009; Koloušková, Lebl, 2004; McCowan, Horgan, 2009).

Mezi placentární příčiny spojené se špatnou funkcí placenty patří abnormální trofoblastická invaze, placentární infarkty, placentární abrupce nebo placenta praevia (Dlouhá, Kučerová, 2009).

Třetí skupinou faktorů způsobující intrauterinní růstovou retardaci jsou fetální příčiny. Ty zahrnují chromozomální aberace, např. trizomie 13, 18 a 21, Turnerův syndrom, chromozomální delece, uniparentální dizomie nebo placentární mozaicismus (Khoury *et al.*, 1988). Mohou se objevit i strukturální malformace jako je např. diafragmatická hernie nebo srdeční vady. Časté jsou také komplikace spojené s mnohočetným těhotenstvím a fetální infekce, např. rubeola, cytomegalovirus, herpes simplex (Dlouhá, Kučerová, 2009).

Byla detekována i mutace v genu pro inzulinu podobný růstový faktor – 1 (IGF – 1), kdy parciální delece IGF – 1 genu zapříčinila nedetekovatelné hladiny IGF – 1 v séru, extrémní IUGR a vážnou postnatální růstovou retardaci (Woods *et al.*, 1996). U SGA / IUGR pacientů se objevuje také mutace v genu receptoru pro IGF - 1. Nositelé této IGF1R mutace vykazují IGF – 1 rezistenci, ačkoliv v séru mají normální nebo

dokonce zvýšenou hladinu IGF – 1 (Klammt *et al.*, 2011; Leal *et al.*, 2012). Přesná frekvence těchto mutací není u SGA jedinců známá.

1.3. Následky

Adaptace na nepříznivé intrauterinní prostředí zpomalením růstu plodu při IUGR a narození SGA dítěte může vést k trvalým metabolickým, endokrinním a hemodynamickým změnám a poruchám růstu a vývoje. Prognóza konkrétního jedince závisí na stupni zralosti, závažnosti růstové retardace a současně řadě komorbidit, které prodělává v perinatálním a neonatálním období (Fedorová *et al.*, 2009).

U plodů s intrauterinní růstovou retardací byla prokázána vyšší perinatální i neonatální mortalita a morbidita (McIntire *et al.*, 1999). U těchto dětí je i vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění (Crispi *et al.*, 2012). Dále má intrauterinní růstová retardace negativní dopad na prenatální vývoj nervové soustavy (Beckerath *et al.*, 2012). U plodu postiženého hypoxií dochází k centralizaci fetální cirkulace. Pomocí autoregulačních mechanismů se zvyšuje průtok krve mozkem. Chronická hypoxie způsobí metabolické změny, které vedou k nerovnoměrnému toku krve a k poruše autoregulace (Regev, Teichman, 2003). Neurologický vývoj může negativně ovlivnit nedostatek IGF – 1 v kritické periodě. Byla zjištěna přímá úměra mezi sérovými hodnotami IGF – 1 a obvodem hlavy (Löfqvist *et al.*, 2006). Metabolické změny u dětí s IUGR vedoucí k nedostatečné tvorbě IGF – 1 způsobují opožděný růst retinálních cév a následně větší ischemii sítnice. Poté nastává hypoxií stimulované nepřiměřené uvolňování růstových faktorů a abnormální růst retinálních cév. Výsledkem této nefyziologické reakce je vznik retinopatie (Löfqvist *et al.*, 2006).

Vlivem chronické hypoxie během těhotenství dochází k inadekvátnímu uvolňování růstových faktorů v plicích. To může vést k postižení respiračního systému. Dochází tak k redukci počtu alveolů a k poruše vývoje dýchacích cest, současně je urychlená plicní vaskularizace (Kumar, Ryan, 2004). U předčasně narozených dětí po intrauterinní růstové retardaci byly v době porodu popsány tyto abnormality: zvýšená plicní rezistence, snížená compliance, alterované obranné mechanismy plic, zvýšená poddajnost hrudní stěny, redukce difúzní kapacity, porušená syntéza surfaktantu a jeho jednotlivých složek, snížená povrchová aktivita surfaktantu a jeho nedostatečné uvolňování (Regev, Teichman, 2003). Tyto změny u dětí s IUGR zvyšují riziko vzniku syndromu dechové tísně. Pro zajištění dostatečné oxygenace je zapotřebí vyšší parciální tlak kyslíku, protože bariéra pro výměnu

plynů je příliš silná (Fedorová *et al.*, 2009). Chronická hypoxie plodu může také způsobit postižení gastrointestinálního traktu. Nedostatečné hladiny epidermálního růstového faktoru a IGF – 1 zvyšují riziko vzniku nekrotizující enterokolitidy (Regev, Teichman, 2003).

Nepříznivé důsledky intrauterinní růstové retardace se neomezují pouze na dětský věk, ale následky se objevují i v dospělosti. Barkerova hypotéza spojuje adaptační reakce plodu na nepříznivé nitroděložní prostředí a vyšší riziko rozvoje diabetu mellitu typu 2, hypertenze, infarktu, hypercholesterolemie a obezity v dospělém věku (Barker *et al.*, 2002). Na základě adaptačních mechanismů, které pomáhají plodu přežít, se rozvíjí takzvaný „thrifty“ fenotyp neboli hospodárny fenotyp. Vyznačuje se zvýšeným příjmem potravy, depozicí tuku a sníženým výdejem energie (Hales, Barker, 1992).

Díky rozvoji perinatální péče se rodí a přežívá stále více předčasně narozených dětí s nízkou porodní hmotností. Nyní může pomocí metod asistované reprodukce otěhotnět více žen s chronickými onemocněními, které vedou k rozvoji uteroplacentární insuficience. Stoupá také incidence vícečetných těhotenství. Autoři Barkerovy hypotézy spekulují, že se bude postupně zvyšovat počet dětí predisponovaných k rozvoji obezity a onemocnění s ní spojených na základě těchto uvedených zjištění.

Ve studii Biosca *et al.* (2011) děti narozené jako SGA vykazovali oproti zdravým vrstevníkům odlišné tělesné složení v prepubertálním období. Byl u nich naměřen zvýšený procentuální podíl tukové tkáně a naopak snížený podíl svalové tkáně. Tyto děti měly i méně mineralizované kosti. Odhaduje se, že malá velikost při narození může být jedním z predispozičních faktorů pro zvýšené ukládání tuku v abdominální oblasti. Právě abdominální kumulace tuku je hlavním rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění a rozvoj metabolického syndromu v pozdějším věku (Bjørntorp, 1992; Han *et al.*, 1995).

1.4. Klinický obraz

U 85 – 90 % SGA / IUGR dětí nastává postnatální kompenzační catch – up růst. Jedná se o spontánní růstové urychlení, kdy jejich růstová rychlost je vyšší než u zdravých dětí. Vyrovnávají tak růstový handicap z prenatálního období. Poté většinou do druhého roku věku zaujmou svou tělesnou výškou místo v percentilové síti v souladu s genetickým růstovým potenciálem. Později už růstové urychlení nepokračuje a růst pokračuje stejnou rychlostí jako u jejich zdravých vrstevníků. Pokud by však SGA / IUGR děti rostly stále pouze průměrnou růstovou rychlostí jako zdraví jedinci, nedohnaly by svůj růstový deficit a finální výškou v dospělosti by nenaplnily svůj genetický růstový potenciál.

Přibližně u 10 – 15 % SGA / IUGR dětí se tento spontánní postnatální kompenzační catch – up růst nedostaví a jejich výška zůstává nižší než -2 SD pro daný věk (Hokken – Koelega *et al.*, 1995; Karlberg, Albertsson – Wikland, 1995). SGA děti narozené s nízkou porodní délkou mají 7,1 krát vyšší riziko nízké finální výšky a děti s nízkou porodní hmotností 5,2 krát (Karlberg, Albertsson – Wikland, 1995). Tyto děti jsou indikovány k léčbě růstovým hormonem pro navození kompenzačního catch – up růstu. Bez léčby by se jejich růstová retardace dále prohlubovala.

Catch – up růst je definován jako růstová rychlost nad 75. percentilem věkového normálu, která následuje po růstovém selhání. Jakmile se původní růstová křivka dostane do genetického růstového pásma, růstová rychlost se vrací k normálu (Prader *et al.*, 1963). Obvykle je zvýšení růstové rychlosti nejvýraznější v prvním roce po eliminaci příčiny růstového selhání (např. malnutrice, onemocnění) nebo po zahájení léčby růstovým hormonem. V té době je ale délka trvání catch – up růstu a jeho celková úspěšnost těžko predikovatelná. Tyto faktory mohou být stanoveny retrospektivně. Maximální zrychlení je obtížné stanovit v časně fázi catch – up růstu, protože predikce finální výšky u dítěte, které má před sebou stále ještě několik let růstu, může být nepřesná. Jedním z mnoha důležitých faktorů činící predikci nevěrohodnou je vysoká variabilita v začátku, trvání, kdy puberta může mít překotný průběh, a rozsahu dosažené nejvyšší růstové rychlosti (Boersma, Wit, 1997). Když catch – up růst koliduje s pubertálním růstovým spurtem, může být snížena finální výška kvůli příliš rychlé kostní maturaci, kdy se předčasně uzavírají epifyzární štěrby (Boersma *et al.*, 1996; Rivkees *et al.*, 1988). V tomto případě se nasazuje medikamentózní léčba analogem gonadoliberinu, při níž je pohlavní vývoj cíleně dočasně

pozastaven a zároveň se zpomaluje progrese kostní maturace. Cílem je dosáhnout zpomalení uzavírání epifyzárních růstových plotének a prodloužení období růstu (Crowley *et al.*, 1981). Variabilita v catch – up růstu nejen mezi jedinci s různým onemocněním, ale i mezi jedinci se stejnou diagnózou, ukazuje na multifaktoriální vliv na catch – up růst. Hlavní faktor, který ovlivňuje catch – up růst, představuje intenzita a délka trvání předcházející růstové restrikce, stejně tak účinnost terapie a věk při začátku léčby (Boersma, Wit, 1997).

Rozlišují se tři typy catch – up růstu. Jako typ A je označován catch – up růst, kdy se po odstranění příčiny růstové restrikce zvýší růstová rychlost oproti běžné populaci, aby se tak rychle eliminoval výškový deficit. Po dosažení genetického růstového pásma se růstová rychlost vrátí do normálu. Toto je klasický příklad catch – up růstu, který je běžný v raném dětství. U typu B, kdy růstová restrikce ustane, opoždění v růstu a somatickém vývoji přetrvává. Růst však pokračuje déle, než je obvyklé. Tím se postupně růstový deficit kompenzuje. U tohoto typu catch – up růstu je přírůstek růstové rychlosti jen o málo vyšší nebo žádný v porovnání s průměrnou růstovou rychlostí pro daný věk. Typ C je kombinace typu A a B. Po odstranění příčiny růstové retardace nastává zvýšení růstové rychlosti a zároveň prodloužení období růstu. Přesné hranice pro rozlišení všech tří typů catch – up růstu nejsou ostře vymezeny (Tanner, 1981; Largo, 1993).

Existuje několik hypotéz ohledně regulace catch – up růstu. První je Tannerova hypotéza nebo také neuroendokrinní hypotéza (Tanner, 1963). Ta předpokládá mechanismus, který je schopen rozeznat rozdíl mezi velikostí, kterou by daný organismus měl mít, a velikostí, kterou aktuálně má. Na základě toho, jak velký je tento rozdíl, upraví růstovou rychlost. Cílová velikost organismu je reprezentována stále se zvyšující koncentrací nějaké dosud neznámé látky pravděpodobně v mozku, což Tanner nazval jako „časový záznam“. Aktuální velikost organismu zastupuje cirkulující inhibující faktor produkovaný rostoucí tkání a prezentovaný v koncentraci odrážející velikost organismu. Tento inhibující faktor funguje na základě zpětné vazby, kdy je rozeznáván receptory „časového záznamu“.

Baron *et al.* (1994) se domnívají, že mechanismus regulující catch – up růst nespočívá v centrálním nervovém systému ale spíše v růstové ploténce. V roce 1994 stanovil hypotézu růstové ploténky na základě pozorování *in vivo* růstové ploténky králíka, kde byla navozená suprese růstu lokálním zvýšením glukokortikoidů následována lokálním

catch – up růstem. Glukokortikoidy potlačují proliferaci chondrocytů. Po zastavení působení glukokortikoidů je na takto ovlivněné růstové ploténce souhrnný počet buněčných dělení nižší. Proto začnou buňky proliferovat rychleji a to vede k lokálnímu catch – up růstu.

1.5. Puberta

Puberta je perioda přechodu z dětství do adolescence. Vyznačuje se zahájením činnosti gonád, produkcí pohlavních hormonů, akcelerací růstu, rozvojem sekundárních pohlavních znaků a změnami chování. Počátek puberty a její progresse je obecně hodnocen na základě vývoje pubického ochlupení (pubarche), axiálního ochlupení a vývoje pohlavních žláz (gonadarche). U dívek jsou důležitými markery i vývoj prsu (telarche) a první menstruace (menarche) (Falkner, Tanner, 1978).

Pubertální změny jsou regulovány hypotalamo – hypofyzárně – gonadální osou. Puberta je iniciována zvýšenou frekvencí vyplavování gonadotropin stimulačního hormonu (GnRH) z hypotalamu. To vede k vzestupu pulzativní sekrece luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH) v hypofýze. Tyto gonadotropiny stimulují gonády k produkci androgenů a estrogenů, což vede k vývoji sexuálních pohlavních charakteristik (Apter *et al.*, 1993).

Existují důkazy, že intrauterinní růstová retardace během prenatální fáze života může ovlivnit pozdější průběh pubertálního vývoje jedince (Ibáñez, de Zegher, 2006). SGA / IUGR děti mají často zvláštní model pubertálního růstu. Mívají předčasnou adrenarche, časnější nástup puberty, pubarche a menarche, rychlejší progresi pubertálního vývoje a nižší pubertální růstový spurt než AGA děti. Pubertální růstový spurt je nižší a trvá kratší dobu. Tyto rozdíly vedou k časnější fúzi růstových zón a nižší výšce v dospělosti ve vztahu ke GRP.

Lazar *et al.* (2003) porovnával skupinu SGA dětí s idiopaticky malými dětmi narozenými AGA. U obou skupin bylo trvání pubertálního spurtu stejně dlouhé. V časném dětství měly obě skupiny kostní věk k chronologickému věku opožděn stejně. Avšak u SGA dětí pubertální akcelerace kostní maturace začala dříve. Nástup puberty byl také časnější než u AGA dětí a vrcholu rychlosti růstu dosahovaly SGA děti v nižším věku. Zároveň tak docházelo u SGA dětí k uzavírání růstových štěrbin v mladším věku než u AGA dětí.

Patofyziologický proces vedoucí k tomuto zvláštnímu modelu pubertálního růstu je neznámý. Avšak zdá se, že časný nástup puberty je spojen nejen s porodní hmotností,

gestačním věkem, adipozitou nebo obezitou, ale také na něj může mít vliv rychlý hmotnostní přírůstek v raném dětství. Nadměrné zvýšení hmotnosti v dětství může být spojeno s centrální adipozitou, zvýšenou hladinou IGF – 1, sníženou inzulínovou senzitivitou nebo inzulínovou rezistencí a hyperinzulinémií (Ibáñez *et al.*, 1997). To hraje stěžejní roli ve vývoji hyperandrogeního stavu u SGA dívek a může tak být predispozicí pro předčasnou pubarche (Verkauskiene *et al.*, 2013).

Ve studii Persson *et al.* (1999) začínala puberta u SGA dívek v mladším věku než u dívek AGA, ale tento rozdíl byl statisticky signifikantní pouze u dívek s nízkou porodní hmotností ke gestačnímu věku. Naopak u chlapců SGA a AGA se průměrný věk nástupu puberty nelišil. Česká studie Novotná *et al.* (2012) neprokázala rozdíly ve věku při nástupu puberty a v rychlosti jejího průběhu mezi skupinami SGA a AGA jedinců u obou pohlaví. Naproti tomu ve studii Lazar *et al.* (2003), který mezi sebou také porovnával SGA a AGA děti, začínaly pubertu obě skupiny v rozmezí průměrného věku vzhledem k populační normě, ale u SGA dětí byl věk počátku puberty signifikantně nižší u obou pohlaví než u dětí AGA. Stejně tak u SGA dívek nastupovala menarche signifikantně dříve než u AGA dívek, byť to bylo v normálním věkovém rozmezí vzhledem k populaci. V další studii u čtrnáctiletých polských dívek s vyšším BMI, které se narodily s nízkou porodní hmotností, byl pozorován nižší věk nástupu menarche v porovnání s dívkami AGA i s dívkami narozenými SGA, ale s nižším BMI ve 14 letech (Koziel, Jankowska, 2002).

U postmenarcheálních adolescentních SGA dívek byla zjištěna malá velikost uteru a ovarií, dále byly naměřeny zvýšené hodnoty FSH v séru a nízká koncentrace estradiolu v porovnání s dívkami AGA. Toto bývá spojováno s gonadální rezistencí ke gonadotropinům (Ibáñez *et al.*, 2000). U SGA dívek byla pozorována také omezená četnost ovulací (Ibáñez *et al.*, 2002).

SGA chlapci mohou mít malý testikulární objem a sníženou plodnost (Francois *et al.*, 1997). Byly u nich naměřeny vysoké hladiny FSH a LH, a nízké hodnoty testosteronu a inhibinu B (Ibáñez, de Zegher, 2006). Byla prokázána pozitivní korelace mezi finální výškou, testikulárním objemem a hladinou inhibinu B (Cicognani *et al.*, 2002). Testikulární objem částečně odráží počet semenotvorných kanálků a Sertoliho buněk, které produkují inhibin B pro regulaci zrání pohlavních buněk. Prenatální růstová restrikce může mít tedy souvislost se subnormální spermatogenezí během puberty a po ní (Pierik *et al.*, 1998).

1.6. Léčba růstovým hormonem

Růstový neboli somatotropní hormon je lineární polypeptid s molekulovou hmotností 21 500 a skládající se ze 191 aminokyselin. Jeho sekrece je řízena pozitivně GHRH (růstovým hormonem uvolňující hormon) a ghrelinem, negativně GHIH (růstovým hormonem inhibující hormon) z hypotalamu. Ghrelin je produkován v žaludeční sliznici, dále působí v hypotalamu, kde aktivuje osu růstového hormonu přímo nebo ovlivňuje GHRH neurony v *nucleus arcuatus* (Osterstock *et al.*, 2010). Samotná produkce růstového hormonu probíhá v chromofilních acidofilních somatotropních buňkách adenohypofýzy. Je tvořen z prekurzoru pre – somatotropinu o molekulové hmotnosti 28 000, který nemá žádné fyziologické účinky. Růstový hormon (GH) je uvolňován do krve pulzně zejména v noci. V krevním séru ho přenáší růstový hormon vázající proteiny (GHBP), ti mají k němu vysokou afinitu a podle koncentrace GH stimulují nebo tlumí transkripci genů pro receptory růstového hormonu (Fisker, 2006). Růstový hormon ovlivňují také jiné faktory. Jeho tvorbu stimuluje hypoglykémie, příjem potravy s vysokým podílem proteinů, glukagon, dopamin, stres, přiměřená svalová aktivita a intravenózní infúze aminokyselin (např. argininu). Inhibiční účinek mají hyperglykémie, adipozita, chlad a hyperacidémie. GH je anabolický hormon. Jeho hlavním účinkem je stimulace lineárního růstu prostřednictvím IGF – 1. Růstový hormon působí v játrech na endokrinní sekreci IGF – 1 a IGFBP (IGF vázající protein). GH lokálně podněcuje parakrinní tvorbu IGF – 1 v růstové ploténce, kde působí přímo. Zde IGF – 1 stimuluje buněčnou proliferaci a diferenciaci. IGF – 1 tlumí zpětnou vazbou tvorbu růstového hormonu v hypofýze (Neumann *et al.*, 2011). V prenatálním růstu je úloha růstového hormonu pouze okrajová. Primárně se totiž uplatňuje osa glukóza – inzulin – IGF – 1. Transport glukózy placentou řídí uvolňování fetálního inzulinu a reguluje fetální IGF – 1. Postnatální růst reguluje osa GH – IGF – 1 od 2 let věku. SGA / IUGR děti mají tedy do té doby možnost svůj deficit dohnat kompenzačním catch – up růstem (Koloušková, Lebl, 2004).

Poprvé byl růstový hormon použit k léčbě v roce 1957. Nejdříve byl připraven ze zvířecích hypofýz, poté ale bylo zjištěno, že u člověka je účinný pouze růstový hormon získaný z hypofýz primátů. V roce 1956 byl vyroben první čištěný extrakt růstového hormonu z lidských hypofýz. I přes celosvětově organizovaný sběr kadaverózních hypofýz jich byl stále nedostatek. Nové extrakční techniky sice zvýšily výtěžek růstového hormonu

z každé žlázy, ale růstový hormon nepostačoval potřebám všech pacientů. Vznikala národní centra dbající na správné využití růstového hormonu pro nejvíce postižené děti, kterým mohl nejvíce pomoci. Léčba růstovým hormonem získaným z hypofýz zemřelých měla ale své nevýhody. Především to bylo riziko kontaminace extrakčního GH a tím přenos infekcí na pacienty (Lebl, Zapletalová, 2011). Největší průlom v léčbě nastal v roce 1979, kdy se v genomu *Escherichia coli* podařilo exprimovat DNA sekvenci kódující lidský růstový hormon. První biosyntetický růstový hormon se od přirozeného GH lišil pouze přídatným methioninovým reziduem na N – konci (methionyl – GH), jinak byl identický. Jeho farmakokinetické vlastnosti byly srovnatelné, byl však výrazněji antigenní než přirozený GH (Goedell *et al.*, 1979). Methionyl – GH byl uveden na trh roku 1985 jako druhý komerčně dostupný rekombinantní lék po inzulínu. Konečně byl tak k dispozici v potenciálně neomezeném množství pro všechny pacienty. Díky dalšímu vývoji rekombinantních technologií se od roku 1987 vyrábí autentický rekombinantní růstový hormon bez methioninového rezidua a s minimální antigenicitou (Lebl, Zapletalová, 2011).

Pro kvantitativní stanovení růstového hormonu v plazmě byla roku 1963 zavedena radioimunoesej. To umožnilo poprvé exaktně laboratorně prokázat jeho nedostatek. Také bylo zjištěno, že hladina růstového hormonu v krvi osciluje vlivem pulzního vyplavování z buněk hypofýzy. Vznikl tedy koncept stimulačních testů (clonidinový a inzulínový toleranční test) ke stanovení maximální sekreční kapacity růstového hormonu, který se doposud používá (Lebl, Zapletalová, 2011).

Léčba růstovým hormonem je v současnosti schválena v šesti pediatrických indikacích a jedné indikaci pro dospělé. Růstovým hormonem se léčí děti i dospělí s deficitem růstového hormonu, dále je u dětí léčba indikovaná u Turnerova syndromu, při růstovém selhání u dětí s chronickou renální insuficiencí, u Prader – Williho syndromu, při postnatálním růstovém selhání navazujícím na nitroděložní růstovou retardaci a u dětí s deficitem SHOX genu. V České republice je používáno 7 přípravků rekombinantního lidského růstového hormonu. Některé přípravky však nejsou registrovány pro všechny indikace (Lebl, Zapletalová, 2011).

Děti s postnatálním růstovým selháním navazujícím na intrauterinní retardaci se v České republice léčí růstovým hormonem od roku 2003 (Lebl, Zapletalová, 2011). Léčba je plně hrazena ze všeobecného zdravotního pojištění za zachování přísných diagnostických a terapeutických kritérií (Zapletalová *et al.*, 2006). Bylo prokázáno, že

lčba u dětí SGA / IUGR, které neprodělaly kompenzační catch – up růst, urychluje jejich růstovou rychlost. Tím se svou tělesnou výškou a biologickou vyspělostí mohou zařadit mezi vrstevníky. Dosahují také vyšší tělesné výšky v dospělosti, léčba GH tedy zvyšuje realizaci jejich genetického růstového potenciálu (Carel *et al.*, 2003). Podávání růstového hormonu zároveň vede ke zvýšení podílu svalové a kostní hmoty, pomáhá normalizovat řadu metabolických odchylek (zlepšuje lipidový profil, snižuje aterogenní index, upravuje krevní tlak) a zároveň nezhoršuje glukózovou toleranci (Hokken – Koelega *et al.*, 2003).

V současné době je pro indikaci léčby růstovým hormonem u dětí SGA / IUGR arbitrární hranicí tělesná výška nižší než -2,5 směrodatné odchylky pro daný věk a pohlaví. Léčba se zahajuje nejdříve po 3. roce života dítěte, ideálně ještě před nástupem puberty, a ukončuje se po zpomalení růstu, kdy je růstová rychlost zpomalena pod 2 cm / rok po dobu minimálně 6 měsíců (Lebl, Zapletalová, 2011). Předpokladem úspěchu dlouhodobé léčby růstovým hormonem je včasné rozpoznání pacientů v ordinaci praktického lékaře pro děti a dorost a jejich odeslání k odbornému lékaři. Dále je potřebná rychlá a efektivní diagnostika pro zahájení léčby. Věk při začátku terapie růstovým hormonem je proto významným ukazatelem kvality pediatrické péče (Zapletalová *et al.*, 2006).

SGA / IUGR děti mají normální hladiny růstového hormonu. Příčinou postnatální retardace růstu u těchto pacientů je ve většině případů snížená senzitivita receptorů pro růstový hormon (Châtelain *et al.*, 1998). V některých případech může jít i o sníženou biologickou účinnost růstového hormonu (Pagani *et al.*, 2011) nebo o sníženou senzitivitu na IGF -1 (Châtelain *et al.*, 1998). Proto je potřeba léčbou dosáhnout suprafyziologických hladin růstového hormonu. Další příčinou selhání postnatálního růstu je zvýšená senzitivita receptorů pro pohlavní hormony, kdy je nutná intervence v gonadální ose (Carel *et al.*, 2009).

Bezpečnost a účinnost léčby růstovým hormonem u SGA / IUGR dětí byla hodnocena v několika studiích. De Zegher *et al.* (2000) sledovali po dobu dvou let 3 skupiny SGA dětí: pacienty bez léčby, pacienty s dávkou GH na začátku léčby 33 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{den}$ a pacienty s dávkou GH na začátku léčby 67 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{den}$. Pacienti léčení růstovým hormonem vykazovali intenzivnější růst než pacienti bez léčby. Po 6 letech léčby GH měli signifikantně vyšší výškový přírůstek pacienti léčení vyšší dávkou. Naopak Sas *et al.* (2000) ve své studii neobjevili rozdíl ve výškovém přírůstku v závislosti na velikosti dávky růstového hormonu.

Švédská studie ukazuje, že děti narozené SGA bez catch – up růstu, které začaly s terapií růstovým hormonem nejméně 2 roky před nástupem pubertálního spurtu, měly vyšší finální výšku v dospělosti, v průměru 1,7 SDS, což činní zisk 12 cm. Naproti tomu u SGA pacientů, u kterých začala léčba méně než 2 roky před nástupem puberty, byl v průměru přírůstek 0,9 SDS na dospělé výšce, tedy 6 cm (Dahlgren, Wikland, 2005). V další studii začínaly SGA děti s léčbou průměrně ve věku 7,8 let a jejich zisk na finální výšce byl přibližně 2 SDS (Van Pareren *et al.*, 2003). U dětí SGA, které se začaly léčit růstovým hormonem později, a to až v období nástupu puberty, byl zisk tělesné výšky 0,6 SDS, to jsou přibližně 4 cm, porovnatelný s kohortou neléčených kontrol (Carel *et al.*, 2003). Zda by léčba růstovým hormonem měla být během růstu nepřetržitá nebo by mohla být ukončená po dosažení predikované hodnoty finální výšky, která je již v souladu s genetickým růstovým předpokladem, je zatím sporné, speciálně od té doby, kdy studie de Zegher *et al.* (1999) ukázala, že zvýšení tělesné výšky o 2,5 SD během dvou let léčby bylo následováno snížením o 0,3 – 0,4 SD během prvního a druhého roku po ukončení léčby.

Součástí léčby SGA / IUGR dětí, u kterých se objevuje již zmíněný odlišný průběh pubertálního růstu, je blokáce předčasného nástupu puberty. U pacienta se sleduje jeho pubertální vývoj a v případě časného nástupu a / nebo rychlé progresse kostního věku a sexuální maturace se může přistoupit k blokaci gonadální osy. Intervence se provádí v průběhu startovní a akcelerační fáze pubertálního spurtu. Používají se agonisté gonadoliberinů, kteří obsadí jejich receptory a brání jim tak v navázání na ně. Tím znemožňují účinek gonadoliberinů (Carol *et al.*, 2009). Cílem léčby je tedy zablokování tvorby pohlavních hormonů. Již za 3 týdny po první aplikaci preparátu klesají hladiny pohlavních steroidů na prepubertální úroveň. Za několik měsíců od začátku léčby je patrná regrese vývoje sekundárních pohlavních znaků (velikosti dělohy, vaječnicků a varlat). Růstová rychlost postupně klesá a kostní zrání se zpomaluje. Vazba agonistů na receptory pro endogenní gonadoliberiny je reverzibilní a postupně odeznívá. Po vysazení léčby stoupají hladiny gonadotropinů a pohlavních steroidů, obnovuje se tak funkce osy hypotalamus – hypofýza – gonády a nastupuje normální pohlavní vývoj. Růstová rychlost se zvyšuje. Po léčbě tak dochází k růstovému spurtu. Blokáce gonadální osy musí být ukončena do 12 let kostního věku u dívek a 14 let kostního věku u chlapců. Pokud je léčba ukončena později, kdy epifyzární růstové štěrby fúzí, pak zvýšené hladiny pohlavních

hormonů již nevedou ke zvýšení růstové rychlosti a pubertální růstový spurt je výrazně nižší. Horní hranicí kostního věku pro začátek léčby je u dívek 11 let a u chlapců 13 let, což je období před vrcholem pubertálního růstového spurtu. Vyšší finální výšky dosahují děti, které byly při zahájení léčby mladší než 6 let a měly nižší stupeň biologického urychlení (Šnajderová, Zemková, 2010).

1.7. Deficit růstového hormonu u dětí

V této diplomové práci je pro porovnání růstového profilu pacientů a efektu léčby rekombinantním růstovým hormonem u souboru SGA / IUGR pacientů jako referenční použit soubor pacientů s deficitem růstového hormonu.

Děti s deficitem růstového hormonu (GHD) mají hladinu GH nižší než $10 \mu\text{g} / \text{l}$ ($20 \text{mIU} / \text{l}$) nejméně ve dvou stimulačních testech. Pokud hladina stimulované GH sekrece stoupá nad polovinu této hodnoty, tj. $5 \mu\text{g} / \text{l}$ ($10 \text{mIU} / \text{l}$), jedná se o parciální deficit růstového hormonu. V obou případech vážne nebo chybí adekvátní tvorba růstového hormonu v somatotropních buňkách hypofýzy. Porucha může být vrozená nebo získaná, trvalá nebo přechodná. Společným projevem GHD u dětí je retardace růstu, jejich růstová rychlost se zpomaluje. Vrozený deficit růstového hormonu může být způsoben genovými mutacemi, jsou známé poruchy transkripčních faktorů, případy mutace genu pro receptor IGF – 1, jehož molekula je pak výrazně zkrácena, a mutace genů pro růstový hormon (Fryšák *et al.*, 2013; Stárka, 2010).

Často se setkáváme s pojmem idiopatický GHD, kde nelze odhalit příčinu vzniku deficitu. Ten se někdy dává do souvislosti s porodem koncem pánevním nebo porodem kleštěmi, čímž se připouští mechanismus porodního traumatu. Příčinou GHD je pak perinatální poškození stopky hypofýzy drobným krvácením v jejím úponu vlivem přetlaku v oblasti hlavičky dítěte během porodu. U klešťového porodu může však dojít k přetržení stopky hypofýzy. Tehdy se jedná o organický GHD. Stejně tak u ageneze hypofýzy. Kdykoliv později může GHD vzniknout např. po mozkovém traumatu, infekci nebo tumoru CNS v oblasti střední čáry. Před zahájení léčby růstovým hormonem je vždy indikováno zobrazení oblasti hypofýzy tureckého sedla pro vyloučení této organické příčiny (Fryšák *et al.*, 2013; Stárka, 2010). U idiopatického GHD se u malého procenta dospívajících deficit spontánně upraví nebo přejde do podoby částečného tedy parciálního GHD. Proto je doporučováno retestování dětí s GHD v tak zvaném „přechodném období“, kdy se GHD buď definitivně potvrdí anebo vyloučí (Fryšák *et al.*, 2013).

Děti s deficitem růstového hormonu se léčí rekombinantním růstovým hormonem. Tyto děti mají nízké hladiny růstového hormonu, léčba je tedy substituční a zahajuje se ihned po stanovení diagnózy. Absolutní kontraindikace léčby je pouze v případě

nádorového onemocnění při neukončené onkologické léčbě. Substituce GH má pro tyto děti více pozitiv. Nejenže se navýší jejich růstová rychlost a mohou tak dosáhnout ve vztahu ke genetickému růstovému potenciálu normální finální výšky (Brämwig *et al.*, 1998), ale zlepšuje se i kvalita kostní tkáně, narůstá podíl aktivní tělesné hmoty (Shalet *et al.*, 2003), optimalizuje se metabolismus cukrů, tuků i bílkovin, výkon imunitního systému a odolnost vůči infekcím. Po ukončení růstu se léčba přerušuje na 4 – 6 týdnů a znovu se provádí testování endogenní sekrece růstového hormonu stimulačními testy podle pravidel Growth Hormone Society. Pokud se potvrdí těžká forma deficitu růstového hormonu, pokračuje se v substituční léčbě GH s dávkováním pro dospělý věk (Lebl, Zapletalová, 2011). Pro indikaci k léčbě je brána stimulovaná hodnota GH < 3 µg / l. U dospělých s deficitem růstového hormonu se bez léčby objevuje pokles tělesné výkonnosti, přírůstek tukové tkáně na úkor svalové s případným snižováním kostní denzity u mužů. Důsledky GHD s organickou příčinou bývají závažnější než u GHD vzniklého v dospělosti (Fryšák *et al.*, 2013).

2. Cíle práce

Zajímalo nás, jaký růstový profil vykazují SGA / IUGR pacienti léčení rekombinantním růstovým hormonem v průběhu prvních 2 let léčby, jaký má léčba efekt a zda se tito pacienti liší od skupiny pacientů s deficitem růstového hormonu. Rozdíly v růstových parametrech jsme porovnávali mezi SGA / IUGR pacienty a pacienty s deficitem růstového hormonu na léčbě růstovým hormonem. Pro tento diplomový projekt jsme na základě dosud známých studií a sledování pacientů v klinické praxi na Oddělení klinické endokrinologie v Endokrinologickém ústavu v Praze stanovili následující cíle a z nich plynoucí hypotézy.

Cíle:

1. Stanovit růstový profil SGA / IUGR dětí v průběhu prvních 2 let od zahájení léčby růstovým hormonem s ohledem na pohlaví, typ růstové retardace a fázi pubertálního vývoje.
2. Zhodnotit efekt léčby růstovým hormonem.
3. Porovnat růstový profil a efekt léčby se skupinou pacientů léčených GH pro GHD.
4. Zhodnotit rozdíly v růstových parametrech u SGA / IUGR a GHD pacientů.

Hypotézy:

1. Růstový profil v prvních 2 letech léčby GH bude u SGA / IUGR dětí vykazovat jednotný trend bez závislosti na pohlaví, typu růstové retardace a fázi pubertálního vývoje.
2. Efekt léčby rekombinantním GH se bude u jednotlivých pacientů lišit a bude závislý na době nástupu puberty.
3. Pacienti skupiny s GHD se od SGA / IUGR dětí v růstovém profilu lišit nebudou a efekt léčby u nich bude primárně závislý pouze na fázi pubertálního vývoje při zahájení léčby.
4. Rozdíly v růstových parametrech u SGA / IUGR a GHD pacientů nebudou statisticky významné.

3. Soubor

Děti SGA / IUGR a děti s deficitem růstového hormonu se léčí v České republice v pediatrických centrech pro léčbu růstovým hormonem. Náš soubor tvoří pacienti z ambulance na Oddělení klinické endokrinologie v Endokrinologickém ústavu v Praze, kteří zde byli léčeni v letech 2004 – 2015. Skupina SGA / IUGR dětí byla doplněna o pacienty z Dětské kliniky IPVZ v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem léčených v letech 2003 – 2015.

Náš soubor tvoří celkem 57 pacientů SGA / IUGR, z toho 23 dívek a 34 chlapců. Z celkového počtu mělo 31 SGA / IUGR pacientů (55 %) symetrický typ, tedy měli nízkou porodní hmotnost i délku ke gestačnímu věku, a 25 pacientů (45 %) asymetrický typ, kdy byla nízká ke gestačnímu věku jen jejich porodní hmotnost nebo jen porodní délka. U 4 pacientů (7 %) začala léčba růstovým hormonem až v době puberty, u 3 dívek (13 %) a 1 chlapce (3 %). Puberta začala v průběhu léčby růstovým hormonem u 7 pacientů (12 %), u 4 dívek (17 %) a 3 chlapců (9 %). Ostatní pacienti zůstali prepubertální po celou námi sledovanou dobu léčby, tzn. 46 pacientů (81 %), 16 dívek (70 %) a 30 chlapců (88 %).

Soubor pacientů s deficitem růstového hormonu zahrnuje celkem 34 pacientů, z toho 10 dívek a 24 chlapců. Všichni pacienti mají parciální deficit růstového hormonu. Léčba GH začala až v době puberty u 2 pacientů (6 %), 1 dívky (10 %) a 1 chlapce (4 %). U 13 pacientů (38 %) nastoupila puberta během námi sledovaného období léčby růstovým hormonem, u 5 dívek (50 %) a u 8 chlapců (33 %). 19 pacientů s GHD zůstalo prepubertálních (56 %), 4 dívky (40 %) a 15 chlapců (63 %).

4. Metody

Auxologická data byla získána ze zdravotní dokumentace pacientů. Jedná se o porodní parametry, tělesnou výšku a tělesnou hmotnost z jednotlivých měření, dávkování GH a věk nástupu puberty. Ostatní parametry byly dopočítány.

4.1. Antropometrické vyšetření

Všem pacientům SGA / IUGR i GHD bylo provedeno před zahájením léčby růstovým hormonem komplexní auxologické vyšetření. Dále byli sledováni ve speciálních centrech každé 3 měsíce, po prvním roce léčby je možný půlroční interval mezi jednotlivými kontrolami.

Zjišťována byla aktuální tělesná výška a tělesná hmotnost (Tanner *et al.*, 2001) a stádium pubertálního vývoje podle Marshalla a Tannera (1969, 1970), u chlapců byl měřen testikulární objem Praderovým orchidometrem (Zachmann *et al.*, 1974).

Pro účely této diplomové práce byly vybrány a zpracovány údaje o tělesné výšce, tělesné hmotnosti a sexuální maturaci. Z údajů o tělesné výšce byla vypočtena růstová rychlost v cm / rok. Z hodnot tělesné výšky a hmotnosti byl vypočítán BMI v kg / m² a určen hmotnostně – výškový poměr. Všechny sledované parametry byly vyjádřeny pomocí skóre směrodatné odchylky (SDS) vzhledem k aktuálně používaným normativům z Celostátního antropologického výzkumu v roce 2001 (Vignerová *et al.*, 2001). Při vstupním vyšetření byly také zjišťovány porodní parametry pacienta a jeho gestační stáří při narození. Porodní parametry slouží pro stanovení diagnózy SGA, kdy porodní hmotnost a / nebo porodní délka pacienta je nižší než -2 SD pro daný gestační věk. V neposlední řadě byla změřena tělesná výška rodičů, ze které byla dále stanovena predikce cílové tělesné výšky pacienta v dospělosti (Tanner *et al.*, 1970). Tato predikce slouží pro zjištění genetického růstového pásma pacienta.

4.2. Porodní parametry

U každého SGA / IUGR pacienta byla stanovena růstová retardace na základě porodních parametrů podle Lawrence *et al.* (1989).

Porodní hmotnost se zjišťuje na digitální kojenecké váze, která je položená na pevném rovném povrchu. Děti se váží nahé.

Porodní délka se měří v bodymetru. K měření je potřeba dvou osob, kdy jedna osoba drží dítěti hlavičku, aby se temeno dítěte dotýkalo svislé plochy u nulového bodu měřidla. Zároveň je osa ramen a osa kyčlí dítěte kolmá k dlouhé ose těla. Druhá osoba drží dítě za kotníky tak, aby byly dolní končetiny natažené (propnuté v kolenou), a přisune posuvnou kolmou plochu k patám dítěte. Poté odečte délku na stupnici.

Na základě porodních parametrů se SGA / IUGR pacienti rozlišili na symetrický a asymetrický typ. Symetrický typ má porodní hmotnost i porodní délku menší než -2 SDS pro daný gestační věk. Asymetrický typ má menší než -2 SDS pro daný gestační věk pouze jeden z parametrů, tedy buď porodní hmotnost anebo porodní délku.

4.3. Tělesná výška

Tělesná výška byla měřena ve stoje u svislé stěny antropometrem nebo digitálním stadiometrem připevněným ke stěně, kdy u podlahy je nulový bod. Měřený je bez obuvi, stojí maximálně vzpřímeně, špičky i paty nohy má u sebe. Patami, hýžděmi a lopatkami se dotýká svislé stěny. Hlava je v poloze jako při pohledu do dálky a nesmí být nijak nakloněna, je v tzv. frankfurtské horizontále. Ta je definována jako spojnice dolního okraje očníce a zevního zvukovodu. Tělesná výška byla měřena od chodidel k vertexu, nejvyššímu bodu temene hlavy, s přesností na desetiny centimetru. U dětí s růstovou poruchou se měření vždy bezprostředně opakuje a zjištěné hodnoty se nesmí lišit o víc jak 3 mm. Měření provádí stejná osoba se stejným stadiometrem pro eliminaci chyby. Měří se s přesností na 0,1 cm. Tělesná výška byla vyjádřena ve formě SDS.

4.4. Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost se zjišťuje s přesností na desetiny kilogramu na kojenecké váze u dětí do 18 měsíců věku a u starších dětí na digitální osobní náslapné váze, která je umístěná na pevném povrchu. Pacienti se váží pouze ve spodním prádle. Novorozenci a malí kojenci se váží vleže, starší kojenci a velmi malé děti vsedě. Ostatní věkové kategorie vážíme vestoje. Tělesná hmotnost byla vyjádřena také ve formě SDS.

4.5. Index tělesné hmotnosti

Z naměřené tělesné výšky a tělesné hmotnosti byl vypočítán index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) podle vzorce:

$$BMI [kg / m^2] = \frac{\text{tělesná hmotnost [kg]}}{\text{tělesná výška [m}^2\text{]}}$$

a byl vyjádřen ve formě SDS.

4.6. Hmotnostně – výškový poměr

Hmotnostně – výškový poměr je číselně vyjádřený vztah tělesné hmotnosti k tělesné výšce. Zde bylo také stanoveno Z – skóre.

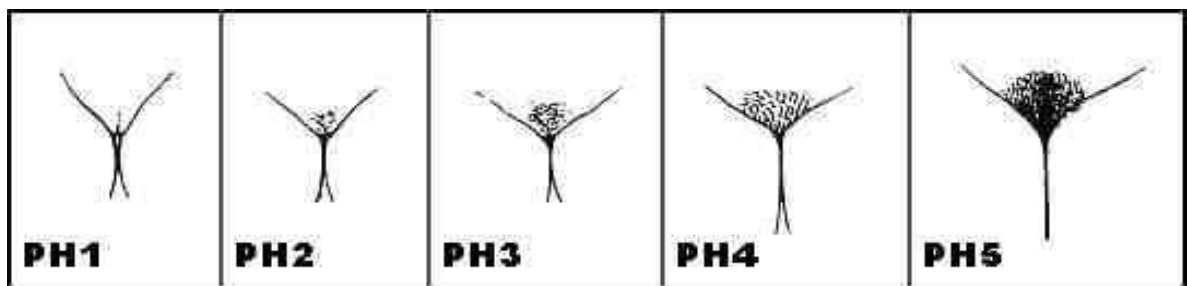
4.7. Růstová rychlost

Pro přesné posouzení růstové rychlosti se používají výsledky měření tělesné výšky (v cm) v odstupu tří až šesti měsíců (v letech). Růstová rychlost v cm / rok je vypočtena z rozdílu dvou po sobě následujících měření tělesné výšky (v cm) děleného dobou mezi oběma měřeními (v letech). Růstová rychlost se používá k diagnostice poruchy růstu, kdy poruchu růstu značí růstová rychlost dlouhodobě snižovaná pod 25. percentilem. Bylo stanoveno také Z – skóre růstové rychlosti. V této práci jsme sledovali, zda u pacientů léčených růstovým hormonem nastává urychlení růstu a jejich růstová rychlost se pohybuje nad populační normou.

4.8. Hodnocení pubertálního vývoje

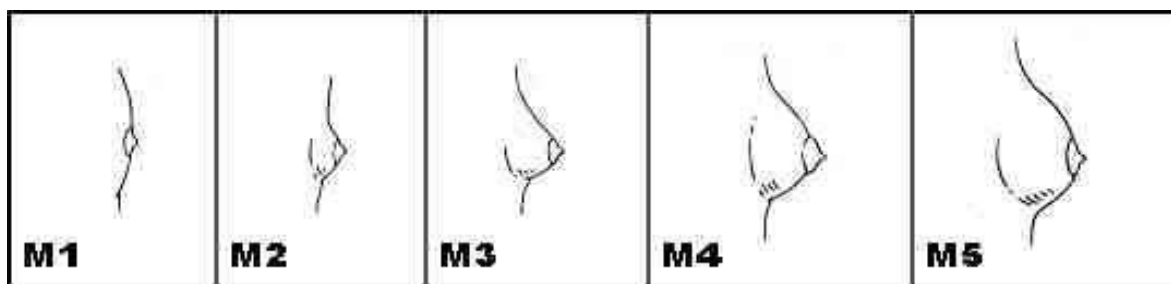
Hodnocení pubertálního vývoje dětí se stanovuje na základě sekundárních pohlavních znaků – pubického ochlupení, u dívek podle rozvoje prsů a menarche a u chlapců podle vývoje genitálu a testikulárního objemu (Marshall, Tanner, 1969; Marschal, Tanner, 1970; Zachman *et al.*, 1974).

Fáze růstu pubického ochlupení jsou standardizovány shodně pro obě pohlaví a jsou rozděleny do pětistupňové škály (Marschal, Tanner, 1970). Skórem PH1 se označuje prepubertální stádium a skóre PH5 je adultní. Stupně rozvoje pubického ochlupení se porovnávají s vizuálními standardy PH1 – PH5 (pubic hair).



Obrázek 1: Stádia pubického ochlupení podle Tannera (Krásničanová, Lesný, 2005).

Fáze růstu prsní žlázy u dívek jsou standardizovány s využitím pětistupňové škály M1 až M5 (*mamma*), kdy M1 označuje prepubertální stadium a M5 adultní. Jednotlivá stádia vývoje prsní žlázy se porovnávají s vizuálními standardy (Marshall, Tanner, 1969).



Obrázek 2: Stádia vývoje prsu podle Tannera (Krásničanová, Lesný, 2005).

U chlapců se stanovuje testikulární objem pomocí Praderova orchidometru, který je sestaven z 12 elipsoidů o objemech 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20 a 25 ml. Testikulární objem je zjišťován palpací a současným porovnáním s elipsoidy orchidometru.

U SGA / IUGR a GHD pacientů byl sledován věk nástupu puberty. U dívek se jedná o stádium M2 vývoje prsu a / nebo stádium PH2 pubického ochlupení. U chlapců je začátek puberty indikován testikulárním objemem 4 ml a / nebo stádiem PH2 pubického ochlupení.

4.9. Predikce tělesné výšky

U pacientů byla provedena predikce tělesné výšky v dospělosti výpočtem předpokládané cílové výšky pacienta v dospělosti ze střední tělesné výšky biologických rodičů dítěte (MPH – mid parental height) podle Tanner *et al.* (1970). Pro výpočet se u české populace používají tyto vzorce:

$$MPH \text{ chlapci [cm]} = \frac{\text{tělesná výška otce [cm]} + \text{tělesná výška matky [cm]} + 13}{2}$$

$$MPH \text{ dívky [cm]} = \frac{\text{tělesná výška otce [cm]} - 13 + \text{tělesná výška matky [cm]}}{2}$$

4.10. Dávkování růstového hormonu

Dávkování růstového hormonu je individuální a během léčby se mění. Jeho úprava závisí na věku a tělesné hmotnosti pacienta. Rekombinantní růstový hormon se aplikuje injekčně jednou denně pomocí aplikačního pera. Základní hodnota pro výpočet dávky růstového hormonu se u SGA / IUGR a GHD pacientů liší. Vzhledem k tomu, že u SGA / IUGR pacientů je příčinou retardace růstu snížená senzitivita receptorů pro růstový hormon a / nebo snížená biologická účinnost růstového hormonu, je nutné dosáhnout suprafyziologické dávky GH. U pacientů s deficitem růstového hormonu, kdy jsou jeho hladiny nízké, se potom jedná o substituční léčbu. U SGA / IUGR pacientů je základní hodnotou pro výpočet dávky GH 0,48 mg / kg / den, u dětí s GHD pak 0,16 – 0,30 mg / kg / den.

4.11. Statistické zpracování

V programu RůstCZ (Posuzování růstu dětí, verze 2.3) byly dopočítány hodnoty BMI a Z - skóre tělesné výšky, tělesné hmotnosti, hmotnostně – výškového poměru a BMI. Tento program umožňuje sledovat vývoj dítěte od narození do 18 let pomocí růstových grafů. Pomáhá tak hodnotit individuální vývoj dítěte v porovnání s referenčními údaji vypracovaných pro českou populaci.

V programu Kompendium pediatrické auxologie (2005, verze 1.0) byla vypočítána růstová rychlost pacientů a její Z - skóre.

Údaje o tělesné výšce, tělesné hmotnosti, hmotnostně – výškového poměru, BMI a růstové rychlosti byly vyjádřeny pomocí skóre směrodatné odchylky (SDS – standard deviation score, také Z – skóre). SDS se používá pro stanovení naměřené hodnoty od referenčního souboru, v této práci jako referenční pro výpočet SDS jsou brány hodnoty z CAV 2001 (Vignerová *et al.*, 2001). Naměřená hodnota je porovnávána s průměrnou hodnotou v populaci pro daný věk a s jeho směrodatnou odchylkou. SDS je vypočítána dle vzorce:

$$SDS = \frac{(x_i - x)}{SD}$$


x_i ... naměřená hodnota

x ... průměr referenčního souboru

SD ... směrodatná odchylka referenčního souboru

Touto standardizací dat převedením na SD skóre lze mezi sebou porovnávat parametry pacientů různého věku. Pásmo středních hodnot, tj. 25. – 75. percentil, představuje rozmezí mezi -0,7 a 0,7 SDS. Jako snížené se berou hodnoty pod -1,4 SDS a naopak zvýšené nad 1,4 SDS (Hernaussen *et al.*, 2013). Za významně snížené považujeme hodnoty pod -2,0 SDS a za významně zvýšené nad 2,0 SDS. Při hodnocení

růstu pacienta je potřeba brát v úvahu jeho genetický růstový potenciál a možné konstituční varianty.

Statistické zpracování dat bylo provedeno v softwarovém programu  verze 2.13.1. Všechna hodnocení byla vypracována na 95% hladině významnosti. Byl použit Shapiro – Wilkův test pro otestování normálního rozložení dat, které je předpokladem pro parametrické testy. Dále jsme použili dvouvýběrový t – test, který slouží pro porovnání střední hodnoty jedné skupiny (μ_1) se střední hodnotou druhé skupiny (μ_2), kdy $H_0: \mu_1 = \mu_2$. Předpokladem pro použití dvouvýběrového t – testu je normální rozložení dat. U dat, kde nebylo prokázáno Gaussovo rozdělení, byl použit neparametrický Wilcoxonův test.

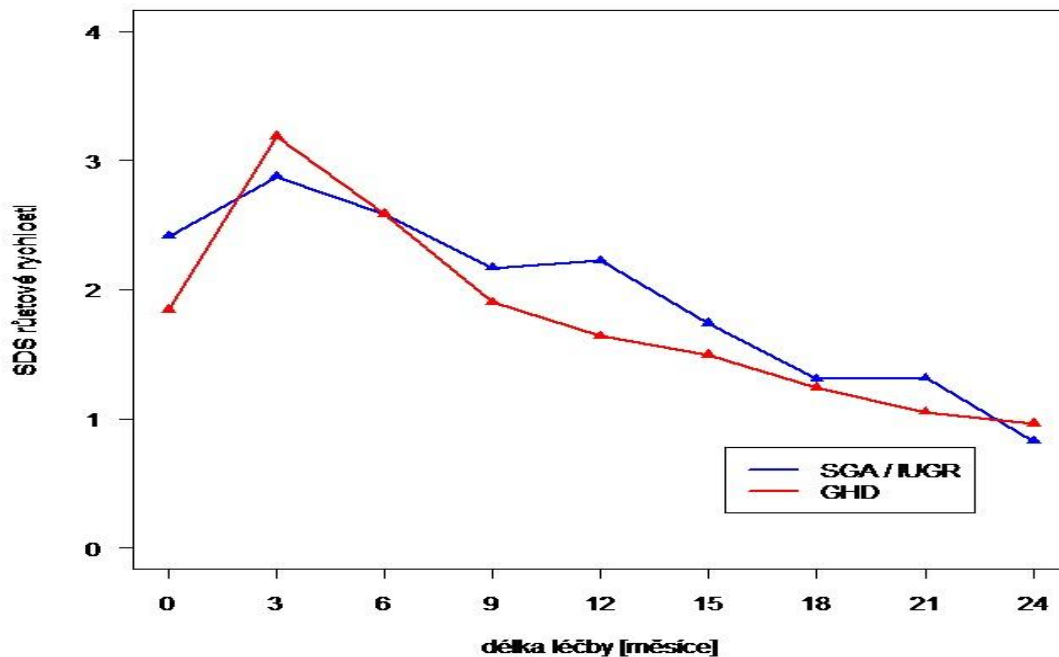
Pro testování vlivu 2 parametrů jsme použili analýzu rozptylu dvojného třídění s interakcemi a bez interakcí. Dvojně třídění proto, že sledujeme 2 charakteristiky a to např. diagnózu (SGA / IUGR a GHD) a pohlaví (chlapec a dívka). Předpokladem použití testu ANOVA (analýzy rozptylu) je nezávislost dat s normálním rozložením a stejným neznámým rozptylem. Normální rozložení dat bylo opět otestováno Shapiro – Willkovým testem. Nezávislost dat je všude zajištěna tím, že žádný pacient se v analýze neopakuje. Shoda rozptylu byla otestována Leveneovým testem homogenity rozptylů. V případě dvoufaktorové ANOVY s nestejnými velikostmi vzorku byl otestován nejprve vliv obou efektů včetně jejich interakce. Po té, co se interakce ukázala jako statisticky nevýznamná na hladině 0,05, byly otestovány jen oba hlavní efekty. Byly použity p – hodnoty typu II. Typ II dává přesnější výsledky u modelu, kde interakce není významná, neboť dává přesnější odhady koeficientu u obou hlavních efektů.

5. Výsledky

V této práci jsme sledovali u SGA / IUGR dětí léčených růstovým hormonem jejich růstový profil v průběhu prvních 2 let od zahájení léčby s ohledem na pohlaví, typ růstové retardace a fázi vývoje. Sledovali jsme rozdíly v růstových parametrech mezi pacienty SGA / IUGR a skupinou pacientů léčených růstovým hormonem pro deficit růstového hormonu. Pacienty s GHD jsme pro porovnání vybrali proto, že jsou léčeni podle stejného léčebného protokolu. Po indikaci k léčbě jsou stejně kontrolováni v tříměsíčních intervalech jako pacienti SGA / IUGR. Rozdíl je pouze v základní hodnotě GH pro výpočet dávky. SGA / IUGR pacienti potřebují suprafyziologické dávky GH pro navození normální reakce organismu. Mají totiž normální hladiny GH, ale příčinou retardace je u nich snížená senzitivita receptorů pro GH a / nebo snížená biologická účinnost GH. Kdežto pacienti s deficitem růstového hormonu potřebují pouze fyziologickou dávku pro navození růstu. Dávkování GH zohledňuje diagnózu, věk a tělesnou hmotnost pacienta. Předpokladem je stejný růstový profil u SGA / IUGR a GHD pacientů.

5.1. Růstový profil

U SGA / IUGR pacientů jsme sledovali růstový profil v průběhu prvních 2 let od zahájení léčby růstovým hormonem. Vývoj růstové rychlosti jsme porovnali se souborem GHD pacientů. Nejprve bylo otestováno normální rozdělení dat, které nebylo vyvráceno v intervalech 6, 12, 15, 18 a 21 měsíců od zahájení léčby. Zde jsme shodu středních hodnot SDS růstové rychlosti testovali dvouvýběrovým t – testem. V ostatních intervalech (0, 3, 9 a 24 měsíců od zahájení léčby) není splněno normální rozložení dat, proto jsme zde použili neparametrický Wilcoxonův test. V jednotlivých intervalech léčby nebyl na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 prokázán signifikantní rozdíl středních hodnot SDS mezi jednotlivými diagnózami. Z grafu je vidět, že od začátku léčby do 3 měsíců od jejího zahájení nastává u pacientů catch – up růst. Poté se růstová rychlost sice snižuje, ale stále zůstává nad věkovým průměrem. U GHD pacientů je akcelerační pík růstové rychlosti vyšší a její nárůst je strmější než u pacientů SGA / IUGR, i když signifikantní rozdíl se nepotvrdil.

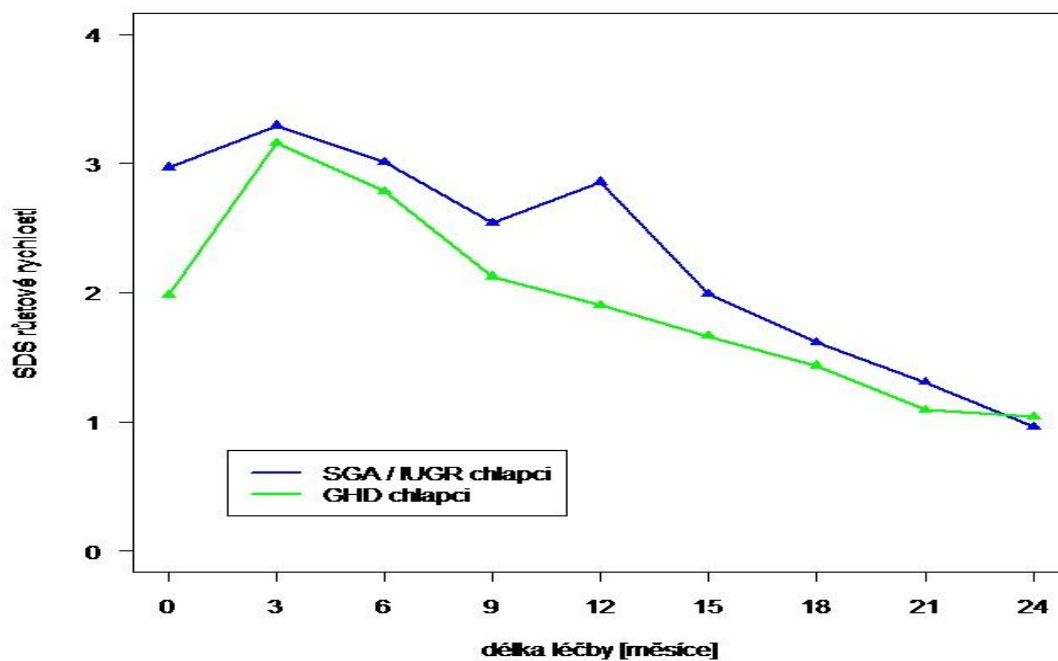


Graf 1: Vývoj SDS růstové rychlosti během léčby GH.

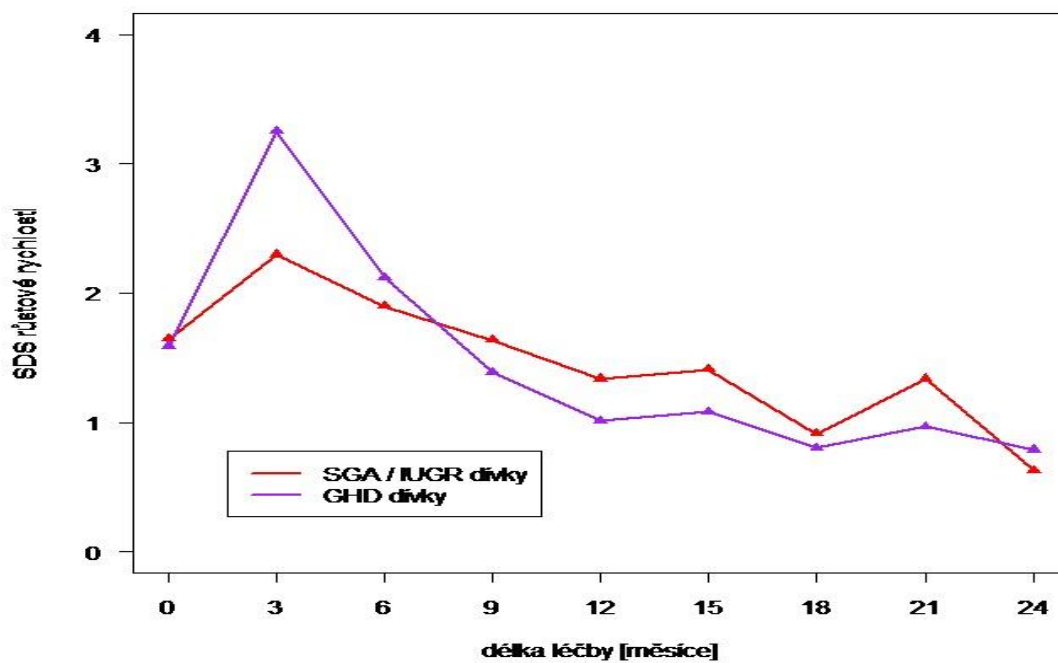
Tabulka 3: P – hodnoty pro shody hodnot SDS růstové rychlosti mezi diagnózami

měsíce	p - hodnota
0	0,24
3	0,67
6	0,99
9	0,60
12	0,12
15	0,48
18	0,83
21	0,30
24	0,60

Vývoj SDS růstové rychlosti jsme dále otestovali s ohledem na pohlaví pacientů. Použili jsme dvoufaktorový test ANOVA s interakcemi a bez interakcí. Interakce se ukázaly jako statisticky nevýznamné, proto jsme dále testovali bez nich. Normální rozdělení dat nebylo splněno v intervalu 3, 9, 21 a 24 měsíců během léčby. Ostatní předpoklady byly splněny. Signifikantní rozdíly mezi hodnotami SDS růstové rychlosti mezi jednotlivými diagnózami se potvrdil pouze v čase 1 rok od zahájení léčby, kdy u SGA / IUGR pacientů je u obou pohlaví vyšší růstová rychlost. Rozdíly v SDS růstové rychlosti mezi chlapci a dívkami se ukázaly jako signifikantní po 6, 9, 12 a 15 měsících od začátku léčby. V ostatních časových intervalech během léčby (0, 3, 18, 21 a 24 měsíců) nezamítáme shodu středních hodnot SDS růstové rychlosti. Stejně jako u předchozího testu vývoje SDS růstové rychlosti bez ohledu na pohlaví se i zde projevuje strmější akcelerační fáze u GHD pacientů během prvních 3 měsíců od zahájení léčby GH. U GHD dívek se projevuje vyšší akcelerační pík než u SGA / IUGR dívek, kdy jejich SDS růstové rychlosti bylo 3,25 oproti 2,29 SDS u SGA / IUGR dívek.



Graf 2: Vývoj SDS růstové rychlosti u chlapců.

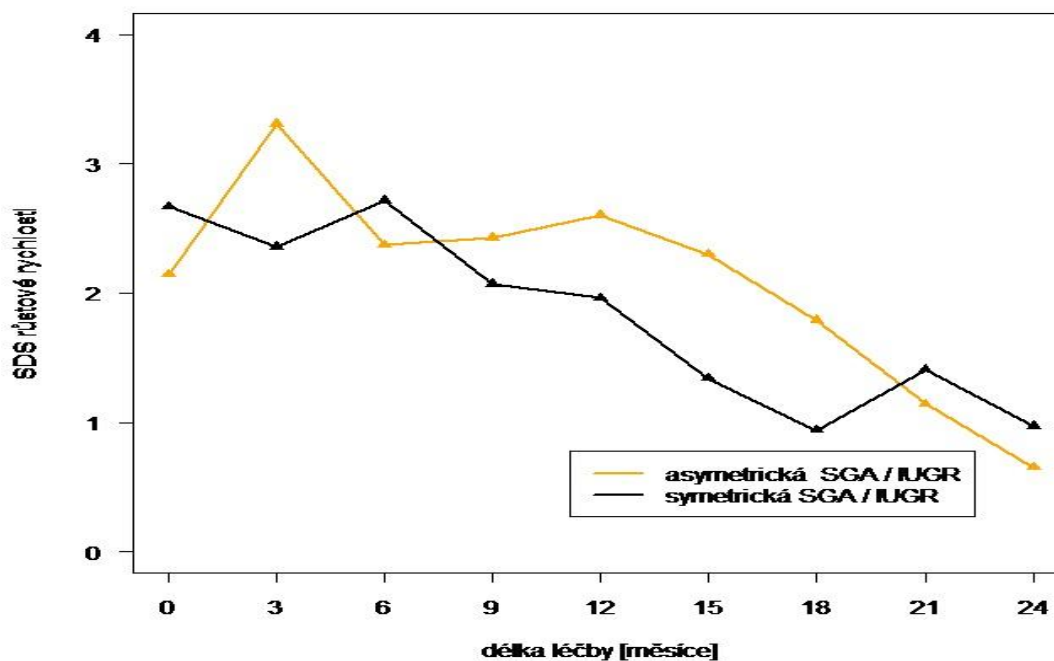


Graf 3: Vývoj SDS růstové rychlosti u chlapců.

Tabulka 4: Vliv diagnózy a pohlaví na SDS růstové rychlosti

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota pohlaví
0	0,27	0,12
3	0,57	0,19
6	0,84	0,02
9	0,30	0,01
12	0,04	0,00
15	0,35	0,10
18	0,61	0,03
21	0,32	0,91
24	0,72	0,31

Podívali jsme se také na rozdíl SDS růstové rychlosti mezi jednotlivými typy SGA / IUGR pacientů a to mezi pacienty symetrickými a asymetrickými. Po zamítnutí normálního rozdělení dat v čase 6 a 9 měsíců od zahájení léčby jsme použili Wilcoxonův neparametrický test. U ostatních intervalů léčby nebylo normální rozdělení zamítnuto, proto jsme mohli testovat pomocí dvouvýběrového t – testu. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 jsme shodu středních hodnot SDS růstové rychlosti nezamítli u žádného intervalu během léčby, kromě 15 měsíců, kde se ukázal mezi hodnotami signifikantní rozdíl. V 18 měsících je signifikance hraniční (0,05). Z grafu vyplývá, že u asymetrických SGA / IUGR pacientů nastává strmější růst růstové rychlosti a mají vyšší akcelerační pík po 3 měsících od zahájení léčby než symetrickí SGA / IUGR pacienti, i když se signifikantní rozdíl statisticky nepotvrdil.



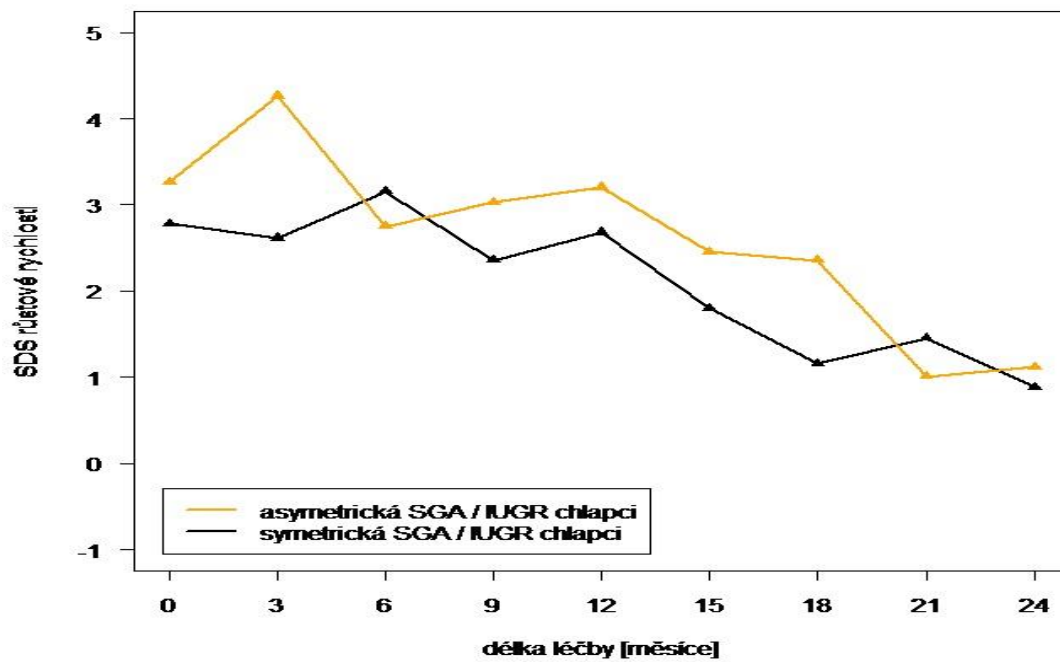
Graf 4: Vliv typu růstové retardace u SGA / IUGR pacientů na SDS růstové rychlosti.

Tabulka 5: P – hodnoty shodnosti SDS růstové rychlosti mezi typy růstové retardace SGA / IUGR pacientů

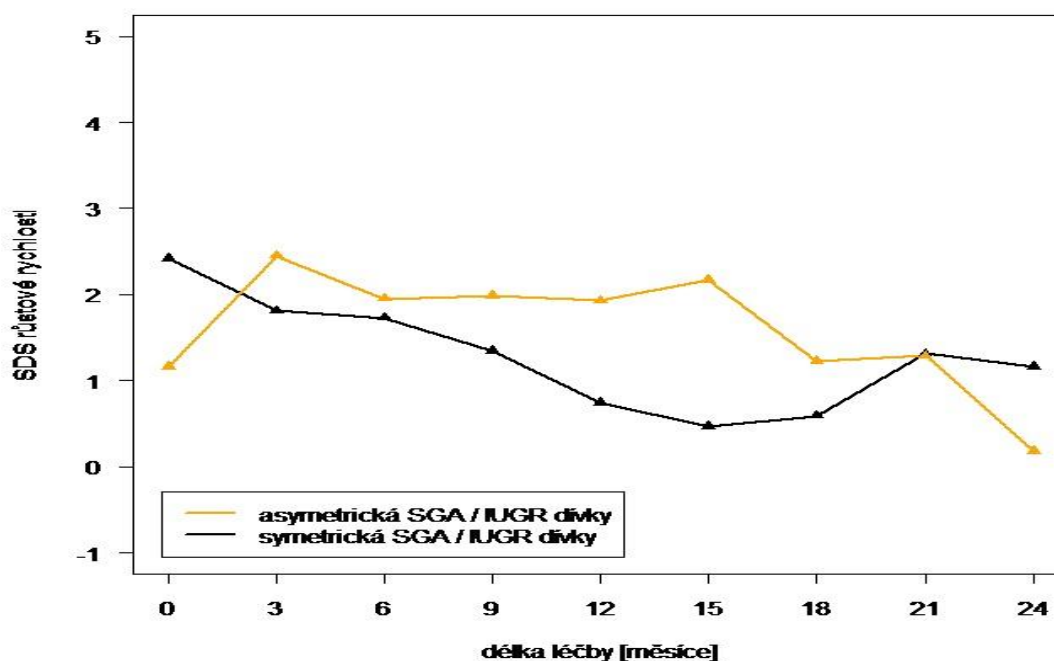
měsíce	p - hodnota
0	0,51
3	0,15
6	0,62
9	0,50
12	0,21
15	0,03
18	0,05
21	0,52
24	0,43

Při porovnání vlivu typu růstové retardace SGA / IUGR pacientů s ohledem na pohlaví byl použit test dvoufaktorová ANOVA s interakcemi a bez interakcí. Interakce se ukázaly jako nevýznamné. Předpoklady pro test byly splněny. Po rozdělení pacientů podle typu růstové retardace a pohlaví se ukázal signifikantní rozdíl mezi jednotlivými typy

v čase 9 a 12 měsíců od začátku léčby. Ve 3 a 18 měsících od začátku léčby byla signifikance hraniční (0,05). Vliv pohlaví nebyl na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 prokázán. Ukazuje se tedy vyšší urychlení růstu u asymetrických SGA / IUGR pacientů bez závislosti na pohlaví.



Graf 5: Vliv typu růstové retardace na SDS růstové rychlosti u SGA / IUGR chlapců.



Graf 6: Vliv typu růstové retardace na SDS růstové rychlosti u SGA / IUGR dívek.

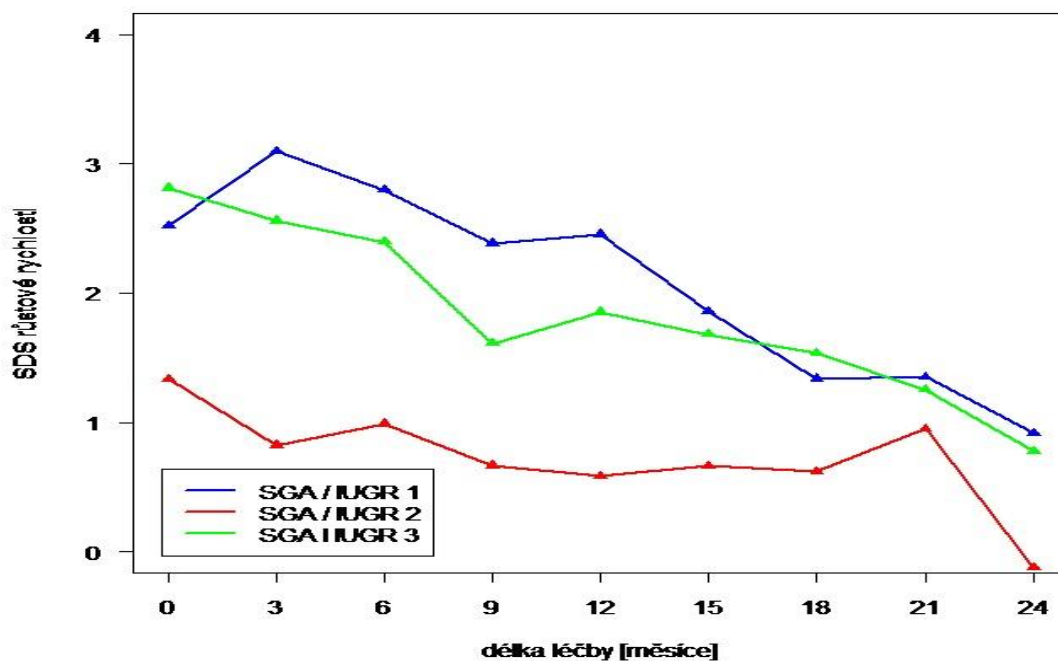
Tabulka 6: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace a pohlaví na SDS růstové rychlosti u SGA / IUGR pacientů

měsíce	p - hodnota typ	p - hodnota pohlaví
0	0,12	0,75
3	0,05	0,09
6	0,07	0,92
9	0,03	0,28
12	0,00	0,25
15	0,07	0,05
18	0,05	0,09
21	0,92	0,71
24	0,49	0,79

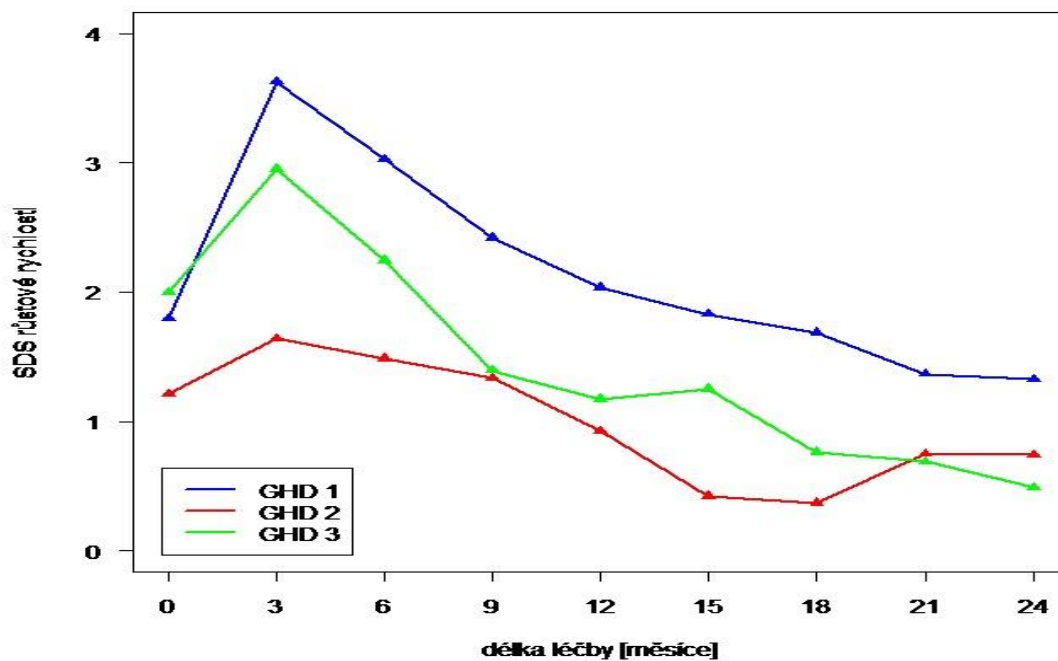
Posuzovali jsme také vliv fáze pubertálního vývoje mezi oběma diagnózami. Použili jsme test dvoufaktorová ANOVA s interakcemi a bez interakcí. Interakce se ukázaly jako nevýznamné. Pouze v čase 3 měsíců od zahájení léčby nejsou splněny předpoklady pro normální rozdělení. V ostatních sledovaných intervalech léčby jsou

všechny předpoklady splněny. Při porovnání vlivu diagnózy a fáze pubertálního vývoje na hladině významnosti 0,05 se ukázalo, že diagnóza nemá významný vliv na SDS růstové rychlosti. Fáze pubertálního vývoje nemá signifikantní vliv pouze na začátku léčby a od intervalu 15 měsíců do konce léčby. Ve zbývajícím období léčby (3 až 12 měsíců) má fáze pubertálního vývoje statisticky významný vliv na velikost SDS růstové rychlosti. To ukazuje na různý růstový profil a tedy i efekt léčby GH podle toho, v jaké fázi pubertálního vývoje se pacient nachází v prvním roce léčby.

Pacienti byli rozděleni do tří testovaných skupin. První skupinou jsou pacienti, kteří byli po celou námi sledovanou dobu léčby prepubertální. Druhou skupinu tvoří pacienti, kteří se začali léčit až v období puberty. Poslední skupina zahrnuje pacienty, u kterých se objevily první známky puberty až v období 2 let od začátku léčby. Prepubertální pacienti dosahují nejvyšší kompenzační akcelerace růstu, naopak nejnižší pacienti, kteří jsou již v pubertě. Tyto výsledky potvrzují dříve uváděný trend, že pokud je léčba zahájena před pubertou, je dosaženo signifikantně výraznějšího efektu. U SGA / IUGR pacientů, kteří začali s léčbou později a to až v období puberty, probíhá fyziologicky pubertální akcelerace, která překrývá vlastní léčebný catch – up růst. Ke konci sledovaného dvouletého období od začátku léčby se rozdíly vyrovnávají.



Graf 7: Vliv fáze pubertálního vývoje na SDS růstové rychlosti u SGA / IUGR pacientů.



Graf 8: Vliv fáze pubertálního vývoje na SDS růstové rychlosti u GHD pacientů.

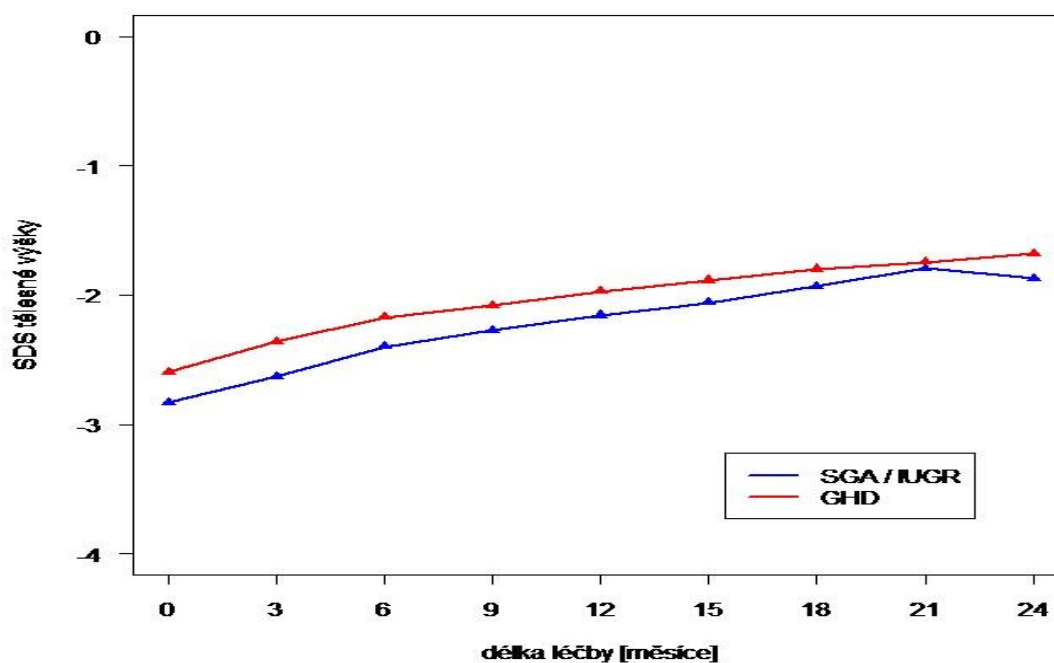
Tabulka 7: P – hodnoty vlivu diagnózy a fáze pubertálního vývoje na SDS růstové rychlosti

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota fáze vývoje
0	0,28	0,53
3	0,27	0,03
6	0,72	0,04
9	0,97	0,02
12	0,28	0,03
15	0,68	0,14
18	0,95	0,20
21	0,58	0,35
24	0,38	0,14

5.2. Efekt léčby růstovým hormonem

Pro zhodnocení efektu léčby růstovým hormonem jsme sledovali posun v hodnotě Z – skóre tělesné výšky během 2 let od začátku léčby. Rozdílnost SDS tělesné výšky u obou skupin, SGA / IUGR pacientů a GHD pacientů, jsme otestovali dvouvýběrovým t – testem. Normální rozložení hodnot SDS tělesné výšky jako předpokladu pro tento test jsme otestovali pomocí Shapiro – Wilkova testu pro jednotlivé tříměsíční intervaly během prvních 2 let od začátku léčby růstovým hormonem. Na začátku léčby a po 3 měsících nemají hodnoty normální hodnocení. Proto byl pro tyto intervaly použit neparametrický Wilcoxonův test. Na začátku léčby a po 3 měsících může být normální rozložení porušeno tím, že pacienti mají různě velké opoždění růstu a následně se léčbou postupně posunují k intervalu fyziologických hodnot pro daný věk, čímž se hodnoty tělesné výšky vrací do pásma Gaussovské distribuce.

Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 nezamítáme, že střední hodnoty SDS tělesné výšky pro SGA / IUGR a GHD pacienty jsou shodné ve všech intervalech námi sledovaného období nezávisle na pohlaví. Můžeme zde pozorovat trend postupného přibližování SDS tělesné výšky k fyziologickým hodnotám. SGA / IUGR pacienti se posunuli z hodnoty SDS tělesné výšky -2,83 na začátku léčby na hodnotu -1,87 SDS po 2 letech léčby GH. GHD pacienti mají posun z -2,59 SDS tělesné výšky na hodnotu -1,68 SDS. Celkový posun během léčby u SGA / IUGR pacientů je 0,96 SDS v Z – skóre a GHD pacient se v Z – skóre posunuli o 0,91 SDS. Tento rozdíl není statisticky významný. Nezamítáme tedy shodný efekt léčby u obou pozorovaných skupin bez ohledu na pohlaví a vztahu k pubertálnímu vývoji.



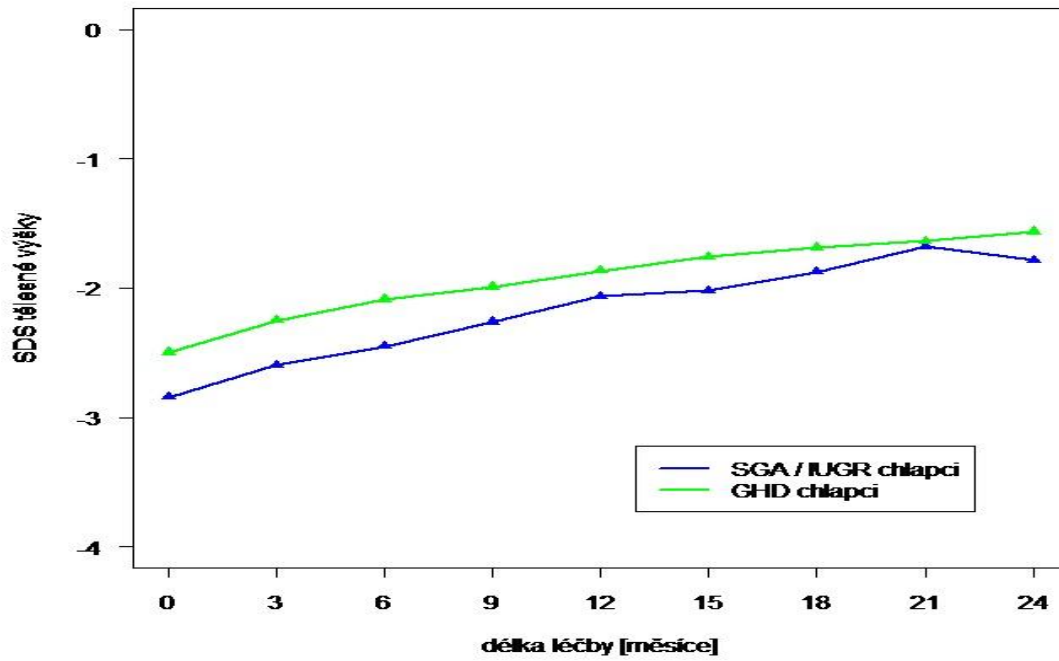
Graf 9: Vývoj SDS tělesné výšky během léčby u pacientů SGA / IUGR a GHD.

Tabulka 8: P – hodnoty shodnosti středních hodnot SDS tělesné výšky u SGA / IUGR a GHD pacientů

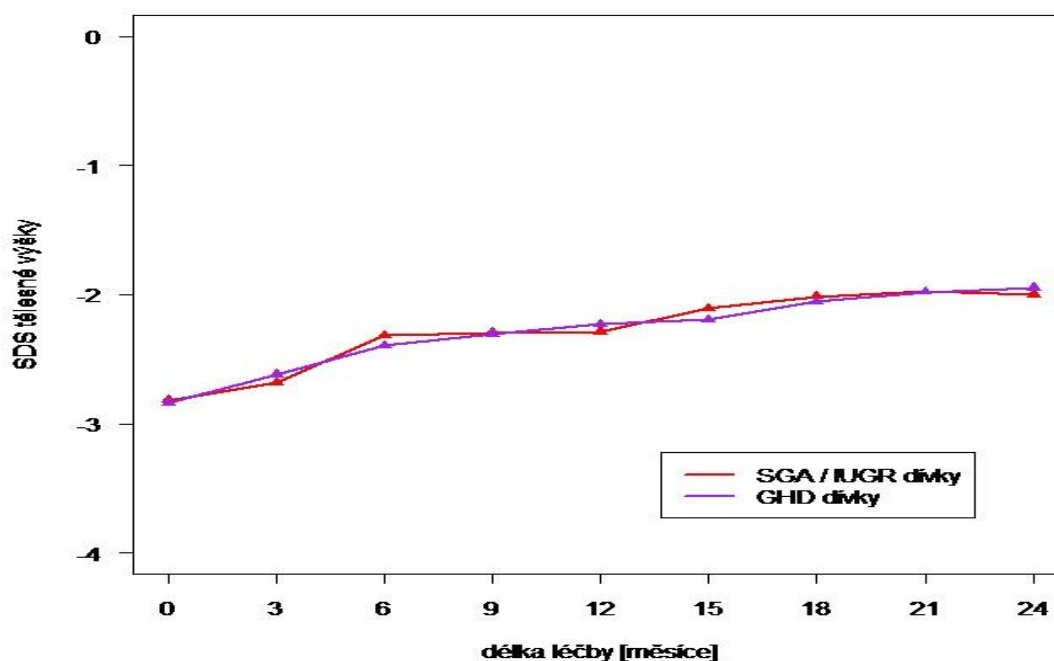
měsíce	p - hodnota
0	0,19
3	0,09
6	0,14
9	0,23
12	0,23
15	0,28
18	0,39
21	0,76
24	0,25

Dále jsme otestovali vliv pohlaví na SDS tělesné výšky u jednotlivých diagnóz SGA / IUGR a GHD pomocí analýzy rozptylu dvojného třídění s interakcemi a bez interakcí. Předpoklady pro použití tohoto testu byly otestovány. Interakce se ukázala jako nevýznamná. Na základě p – hodnot na hladině 0,05 diagnóza ani pohlaví nemají vliv na

SDS tělesné výšky. Potvrzuje se tak shodný efekt léčby GH u obou testovaných skupin u obou pohlaví.



Graf 10: Vývoj SDS tělesné výšky u chlapců.



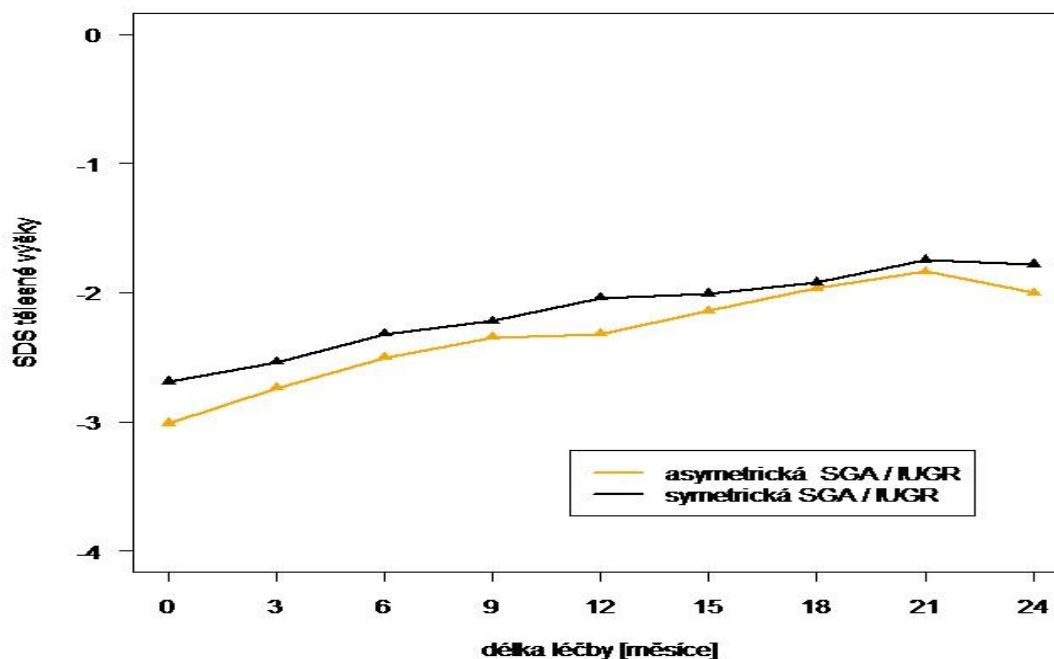
Graf 11: Vývoj SDS tělesné výšky u dívek.

Tabulka 9: P – hodnoty vlivu diagnózy a pohlaví na SDS tělesné výšky

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota pohlaví
0	0,18	0,56
3	0,11	0,24
6	0,17	0,88
9	0,29	0,45
12	0,35	0,10
15	0,37	0,21
18	0,50	0,17
21	0,87	0,05
24	0,34	0,11

Skupinu SGA / IUGR pacientů jsme na základě porodních parametrů rozdělili na symetrické a asymetrické. Poté jsme otestovali vliv symetrické a asymetrické SGA / IUGR na SDS tělesné výšky pomocí dvouvýběrového t-testu. Normální rozdělení dat bylo otestováno. Na základě p-hodnot na hladině významnosti 0,05 nejsou rozdíly středních hodnot v jednotlivých intervalech mezi různými typy růstové retardace signifikantně

významné. Efekt léčby růstovým hormonem bude u SGA / IUGR pacientů stejný bez ohledu na to, zda mají opožděný jeden porodní parametr nebo oba.



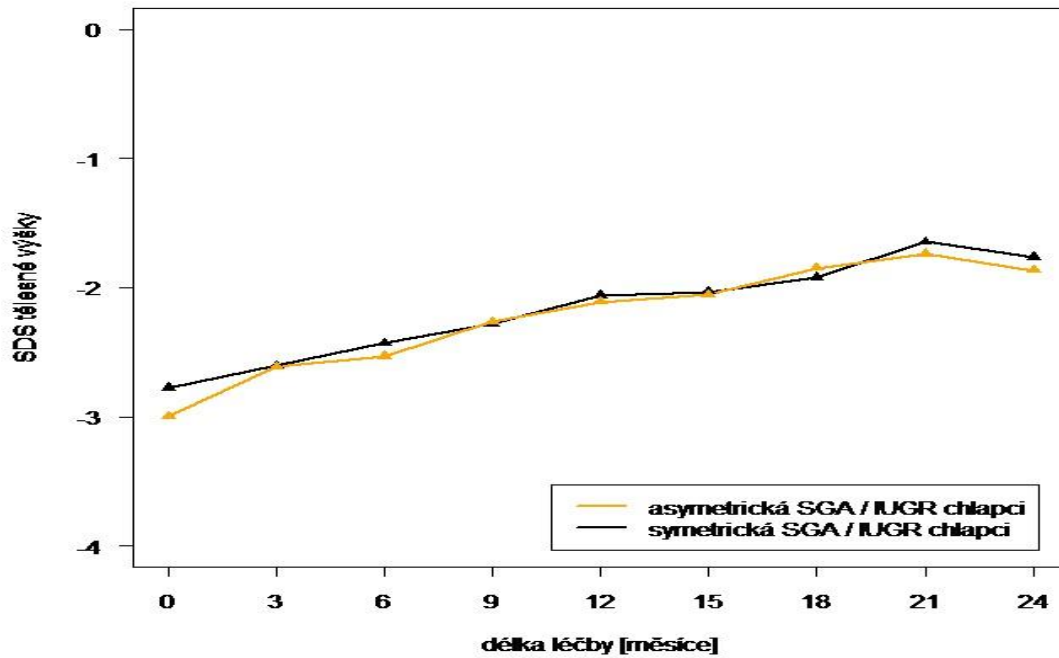
Graf 12: Vývoj SDS tělesné výšky u asymetrické a symetrické SGA / IUGR.

Tabulka 10: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace na SDS tělesné výšky

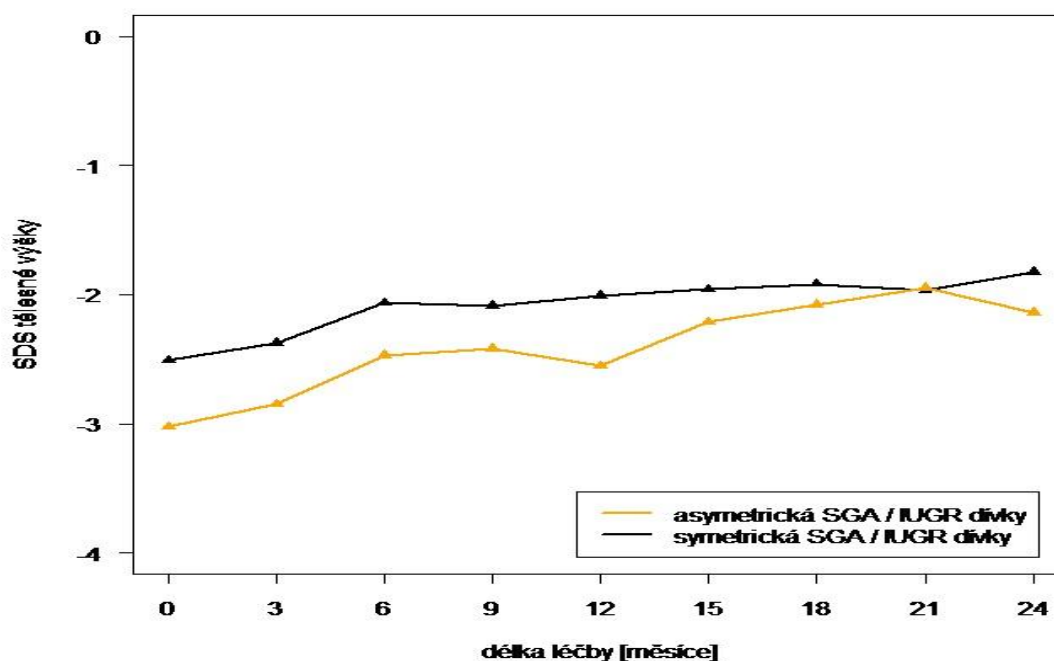
měsíce	p - hodnota
0	0,14
3	0,35
6	0,41
9	0,55
12	0,22
15	0,49
18	0,83
21	0,65
24	0,32

Otestovali jsme také vliv typu růstové retardace s vlivem pohlaví a to pomocí analýzy rozptylu dvojného třídění s interakcemi a bez interakcí. Interakce se ukázaly jako statisticky nevýznamné. Předpoklady pro test ANOVA byly otestovány. Na hladině

významnosti 0,05 nebyla prokázána významnost vlivu typu růstové retardace ani pohlaví na velikost SDS tělesné výšky, což potvrzují i předchozí testy.



Graf 13: Vývoj SDS tělesné výšky u asymetrických a symetrických SGA / IUGR chlapců.



Graf 14: Vývoj SDS tělesné výšky u asymetrických a symetrických SGA / IUGR dívek.

Tabulka 11: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace a pohlaví na SDS tělesné výšky

měsíce	p - hodnota typ	p - hodnota pohlaví
0	0,70	0,33
3	0,85	0,68
6	0,47	0,67
9	0,97	0,86
12	0,40	0,57
15	0,77	0,84
18	0,54	0,97
21	0,21	0,88
24	0,42	0,67

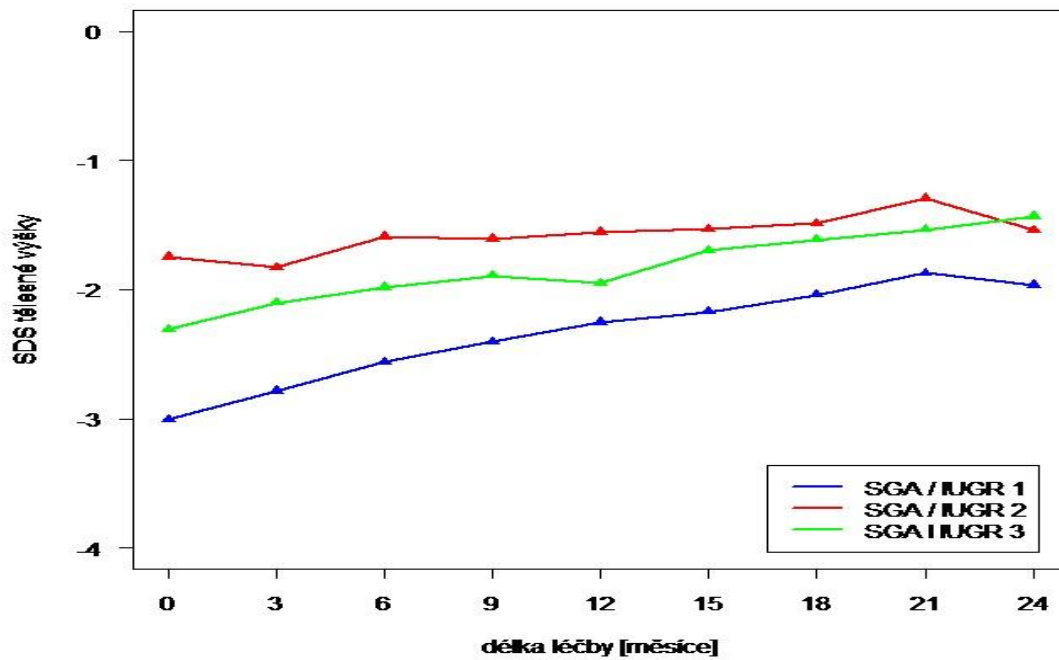
Efekt léčby růstovým hormonem jsme dále otestovali ve vztahu k pubertálnímu vývoji. Pacienty SGA / IUGR a GHD jsme rozdělili do tří skupin podle fáze pubertálního vývoje během námi sledované délky léčby. První skupinu tvoří pacienti, kteří byli po celou dobu léčby prepubertální. V druhé skupině jsou zahrnuti pacienti, u kterých začala puberta ještě před zahájením léčby. Třetí skupinou jsou ti pacienti, u kterých se první známky

pubertálního vývoje objevily během léčby. Jako počátek puberty se považuje u dívek stádium M2 růstu prsní žlázy nebo stádium PH2 u hodnocení pubického ochlupení, u chlapců je začátek puberty indikován testikulárním objemem minimálně 4 ml nebo stádiem PH2 pubického ochlupení.

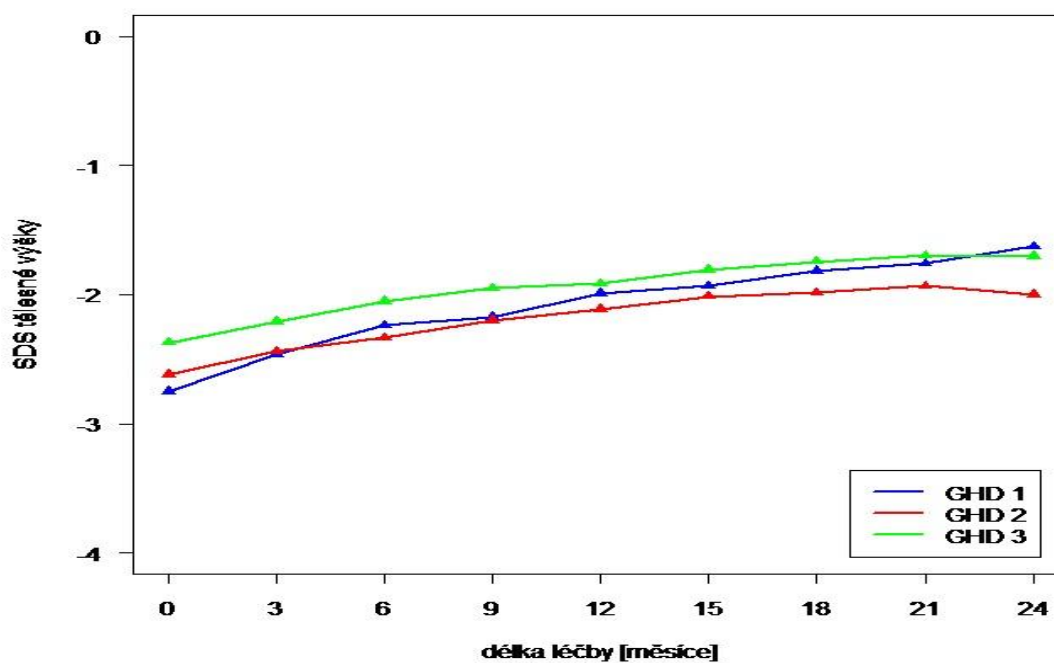
Nejprve jsme otestovali normální rozložení dat Shapiro – Wilkovým testem a shodu rozptylů Leveneovým testem. Na jejich základě nezamítáme Gaussovské rozdělení ani shodu rozptylů dat. Předpoklady pro použití testu ANOVA byly tedy splněny. Vliv diagnózy a fáze pubertálního vývoje jsme testovali pomocí analýzy rozptylu dvojného třídění s interakcí a bez interakcí. Po té, co se interakce ukázala jako statisticky nevýznamná na hladině 0,05, jsme otestovali jen oba hlavní efekty (diagnózu a fázi pubertálního vývoje).

Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 se ukázalo, že diagnóza nemá signifikantní vliv na hodnotu SDS tělesné výšky. U SGA / IUGR a GHD pacientů pozorujeme tedy stejný efekt léčby GH. V prvních 6 měsících od začátku léčby růstovým hormonem se však projevuje vliv fáze pubertálního vývoje. Poté již nejsou signifikantní rozdíly mezi SDS tělesné výšky. Vzestup SDS tělesné výšky u SGA / IUGR pacientů byl ve skupině prepubertálních pacientů o 1,04 SDS (posun Z – skóre tělesné výšky z -3,00 SDS na -1,96 SDS), u skupiny pubertálních pacientů o 0,20 SDS (posun z -1,74 SDS na -1,54 SDS), u skupiny pacientů, kteří vstoupili do puberty během 2 let od začátku léčby, byl vzestup o 0,88 SDS (posun z -2,31 SDS na -1,43 SDS). U GHD pacientů byl vzestup SDS tělesné výšky o 1,12 SDS u prepubertální skupiny (posun v Z – skóre tělesné výšky z -2,74 SDS na -1,62 SDS), o 0,32 SDS u pubertální skupiny (posun z -2,62 SDS na -2,30 SDS) a o 0,67 SDS u skupiny, ve které pacienti začali pubertální vývoj během léčby (posun z -2,37 SDS na -1,70 SDS). Největší vzestup SDS tělesné výšky jsme tedy zaznamenali u pacientů, kteří byli celou námi sledovanou dobu léčby prepubertální, menší posun mají děti, které začínaly léčbu jako prepubertální, ale do 2 let od začátku léčby u nich začaly první známky puberty. Výrazně menší posun je u dětí, které se začaly léčit růstovým hormonem až v době puberty. Klinická významnost posunu SDS tělesné výšky u SGA / IUGR pacientů je především v prvním roce léčby mezi prepubertální a pubertální skupinou. Prepubertální SGA / IUGR pacienti se v SDS tělesné výšky posunuli za první rok léčby GH o 0,75 SDS, zatímco pubertální SGA / IUGR pacienti jen o 0,20 SDS. V druhém roce léčby se ukázal klinicky vysoce významný rozdíl

mezi skupinou SGA / IUGR pacientů pubertálních až během léčby, kteří se posunuli o 0,52 SDS, oproti SGA / IUGR pacientům pubertálním od začátku léčby, ti se posunuli o pouhých 0,01 SDS. Z toho vyplývá, že největší efekt léčby GH vzhledem k posunu v percentilové škále je u pacientů, kteří se začnou léčit v prepubertálním období. V praxi je tedy důležité odhalit růstovou retardaci co nejdříve a zahájit léčbu co nejčasněji, nejlépe před začátkem pubertálního vývoje pacienta.



Graf 15: Vývoj SDS tělesné výšky u SGA / IUGR pacientů podle fáze pubertálního vývoje (1 – prepubertální pacienti, 2 – pubertální pacienti, 3 – pacienti, kteří vstoupili do puberty během léčby).



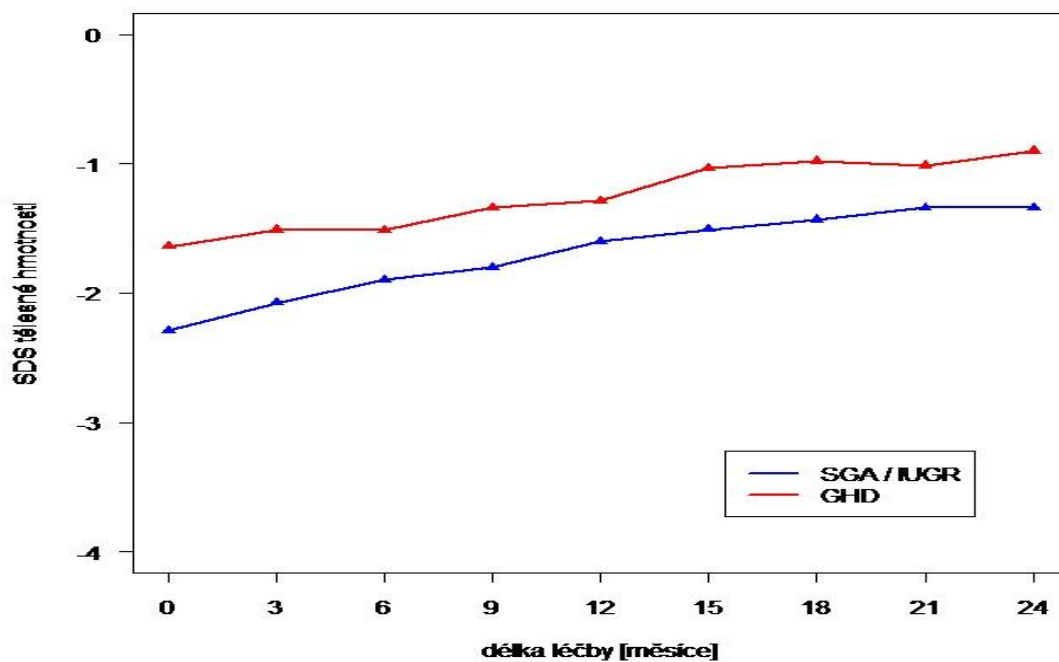
Graf 16: Vývoj SDS tělesné výšky u GHD pacientů podle fáze pubertálního vývoje (1 – prepubertální pacienti, 2 – pubertální pacienti, 3 – pacienti, kteří vstoupili do puberty během léčby).

Tabulka 12: P – hodnoty vlivu diagnózy a fáze pubertálního vývoje na SDS tělesné výšky

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota fáze vývoje
0	0,52	0,00
3	0,34	0,01
6	0,37	0,03
9	0,59	0,06
12	0,37	0,31
15	0,58	0,16
18	0,62	0,32
21	0,97	0,53
24	0,45	0,57

5.3. Zhodnocení SDS tělesné hmotnosti

Sledovali jsme také, zda se neliší SDS tělesné hmotnosti mezi pacienty SGA / IUGR a pacienty GHD nezávisle na pohlaví. Normální rozdělení dat jsme zamítli pouze v intervalu na začátku léčby, zde jsme použili Wilcoxonův test pro porovnání středních hodnot. U ostatních intervalů, kde byl předpoklad normálního rozdělení splněn, byl použit dvouvýběrový t – test. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 bylo SDS tělesné hmotnosti u pacientů s GHD signifikantně vyšší na začátku léčby a v intervalu lékařských kontrol po 3, 9, 15 a 24 měsících. Domníváme se, že rozdíl v tělesné hmotnosti je proto, že pacienti s GHD mívají porodní hmotnost v normě, nenesou si tedy žádný deficit do postnatálního růstu a mají tak vyšší tělesnou hmotnost než pacienti SGA / IUGR.

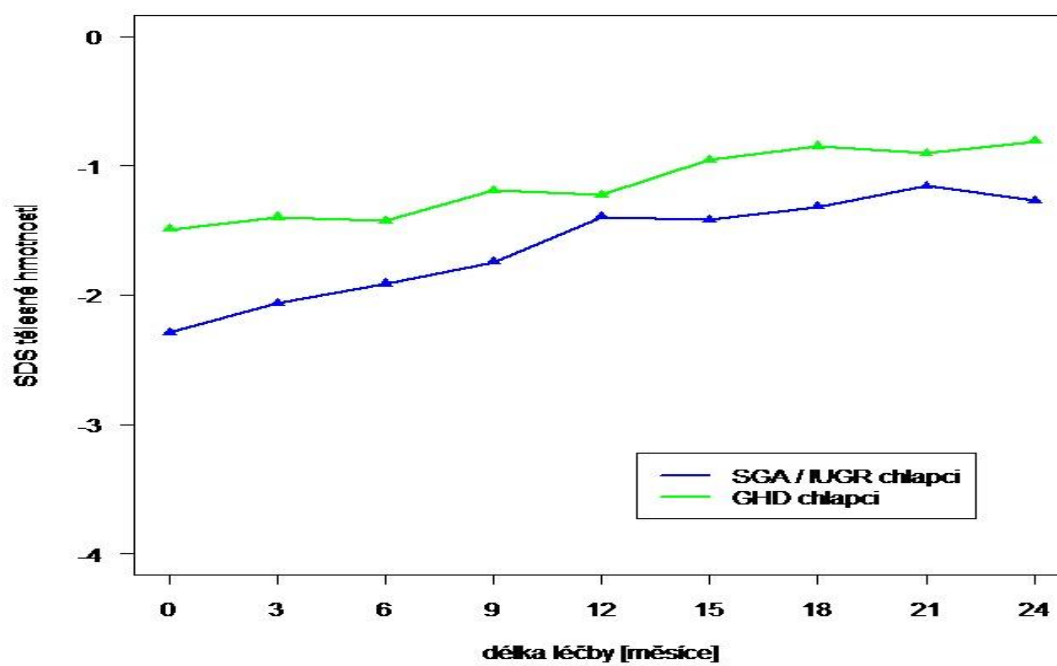


Graf 17: Vývoj SDS tělesné hmotnosti během léčby.

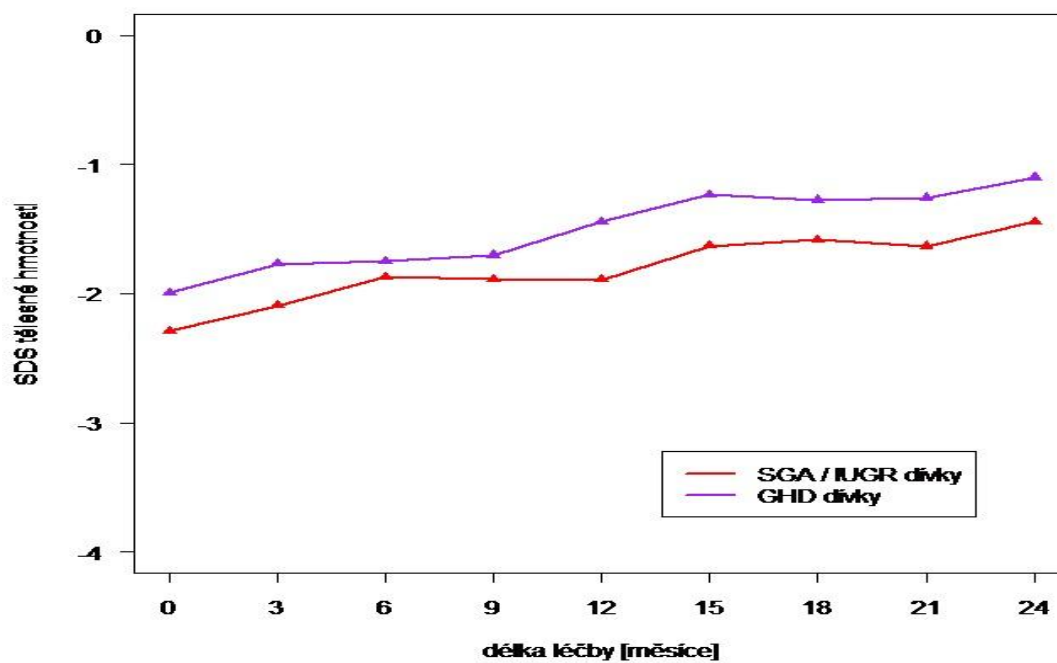
Tabulka 14: P – hodnoty shodnosti středních hodnot SDS tělesné hmotnosti

měsíce	p - hodnota
0	0,01
3	0,01
6	0,09
9	0,03
12	0,15
15	0,03
18	0,05
21	0,14
24	0,04

Dále se otestoval také vliv pohlaví na SDS tělesné hmotnosti pomocí dvoufaktorové ANOVY. Normální rozdělení dat je porušeno v čase 0 a 15 měsíců, shoda rozptylů v čase 6 a 9 měsíců. U ostatních intervalů byly pro test ANOVA předpoklady splněny. Interakce se neprokázaly jako významné, otestovaly se tedy oba faktory bez interakcí. Test neprokázal vliv pohlaví na rozdílnost hodnot SDS tělesné hmotnosti. Na základě hladiny významnosti 0,05 se ukázal signifikantní rozdíl v hodnotách na začátku léčby a při kontrole po 3 měsících, kdy GHD pacienti měli signifikantně vyšší tělesnou hmotnost než SGA / IUGR pacienti při rozlišení na chlapce a dívky. Rozdíly ve výsledcích s ohledem na pohlaví a bez ohledu na pohlaví jsou patrně z důvodu dělení pacientů na menší skupiny. Chlapci a dívky tedy mají stejný vývoj SDS tělesné hmotnosti.



Graf 18: Vývoj SDS tělesné hmotnosti u chlapců.

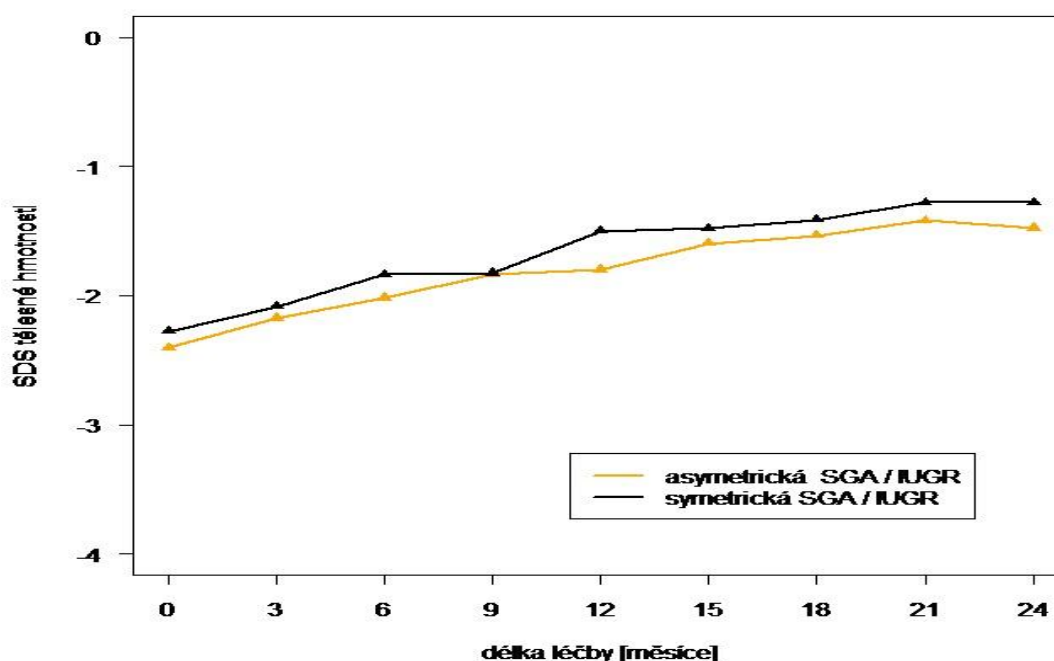


Graf 19: Vývoj SDS tělesné hmotnosti u dívek.

Tabulka 15: P – hodnoty vlivu diagnózy a pohlaví na SDS tělesné hmotnosti

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota pohlaví
0	0,02	0,53
3	0,02	0,53
6	0,13	0,72
9	0,07	0,26
12	0,24	0,09
15	0,06	0,31
18	0,09	0,19
21	0,20	0,07
24	0,07	0,35

Dvouvýběrovým t – testem jsme zjišťovali vliv typu růstové retardace bez ohledu na pohlaví na SDS tělesné hmotnosti u SGA / IUGR pacientů, které jsme rozdělili na symetrické a asymetrické. Normální rozdělení dat nebylo zamítnuto u žádného intervalu. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 se neprokázal žádný vliv typu růstové retardace na SDS tělesné hmotnosti.

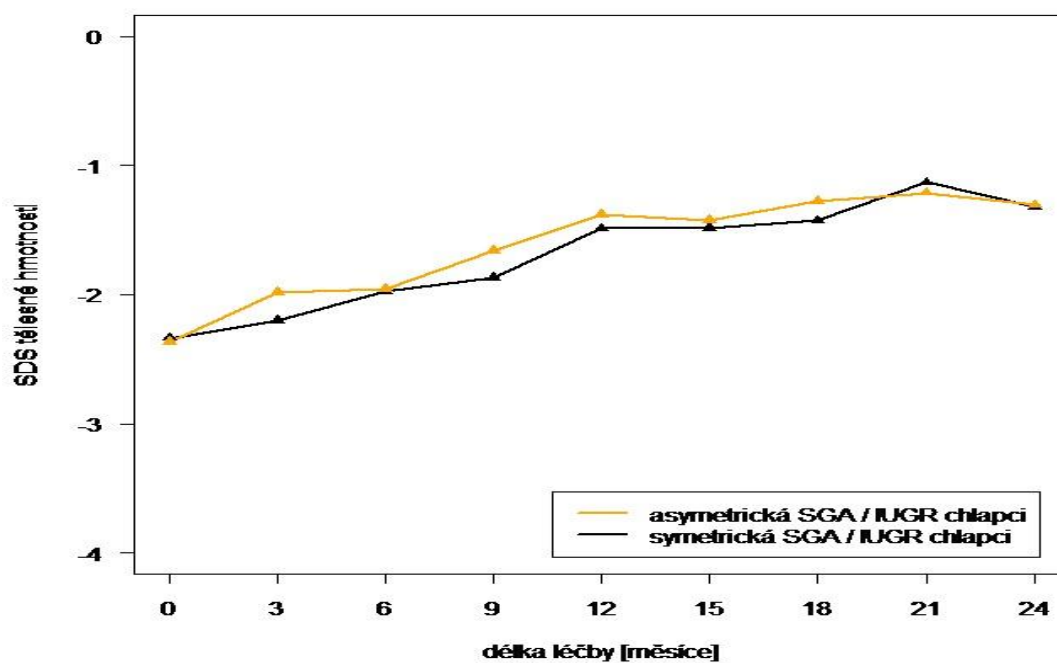


Graf 20: Vliv typu růstové retardace na SDS tělesné hmotnosti.

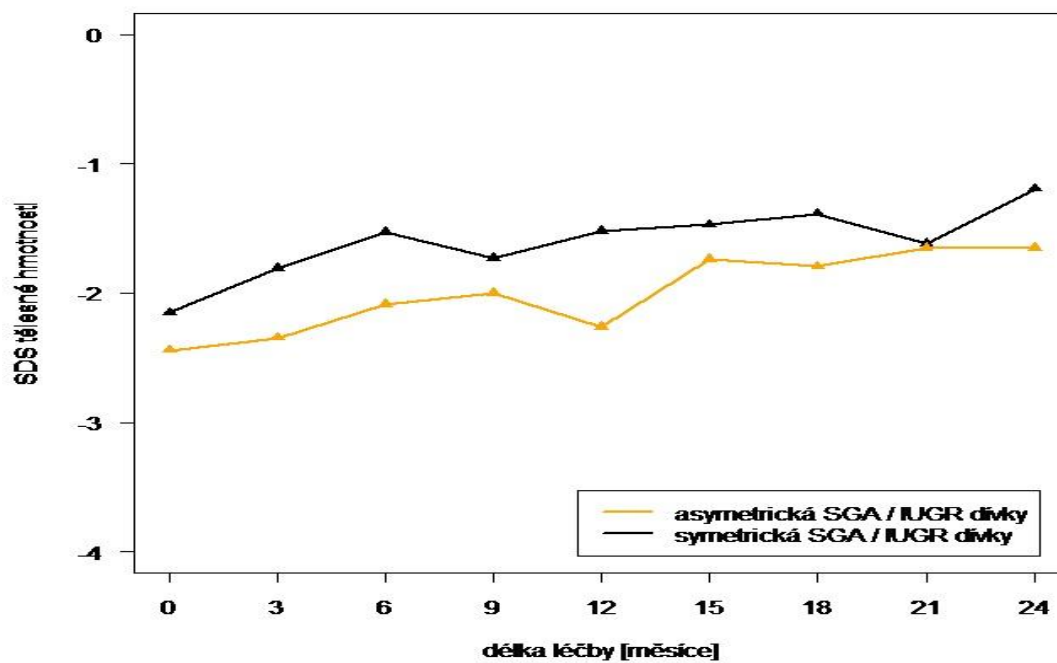
Tabulka 16: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace na SDS tělesné hmotnosti

měsíce	p - hodnota závažnosti
0	0,70
3	0,79
6	0,60
9	0,97
12	0,33
15	0,70
18	0,72
21	0,68
24	0,51

Vliv typu růstové retardace u SGA / IUGR pacientů jsme otestovali také s ohledem na pohlaví. Byla použita dvoufaktorová ANOVA. Normální rozdělení a shody rozptylů dat nebyly zamítnuty u všech případů, kromě intervalu po 15 měsících léčby, kde není splněno normální rozdělení. Interakce se neukázaly jako významné, poté byly testovány oba faktory bez interakcí. Na základě p – hodnot s hladinou významnosti 0,05 nebyl prokázán signifikantní rozdíl u typu růstové retardace ani pohlaví v žádném intervalu léčby. SDS tělesné hmotnosti se u obou typů SGA / IUGR pacientů neliší ani s ohledem na pohlaví.



Graf 21: Vliv typu růstové retardace na SDS tělesné hmotnosti u SGA / IUGR chlapců.



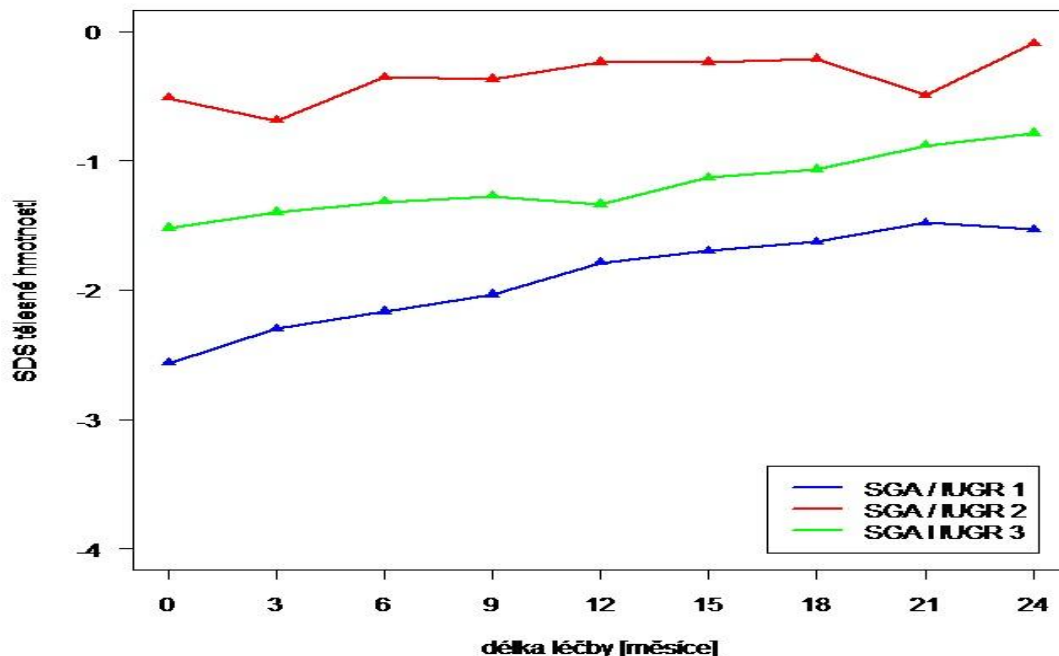
Graf 22: Vliv typu růstové retardace na SDS tělesné hmotnosti u SGA / IUGR dívek.

Tabulka 17: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace a pohlaví na SDS tělesné hmotnosti u SGA – IUGR pacientů

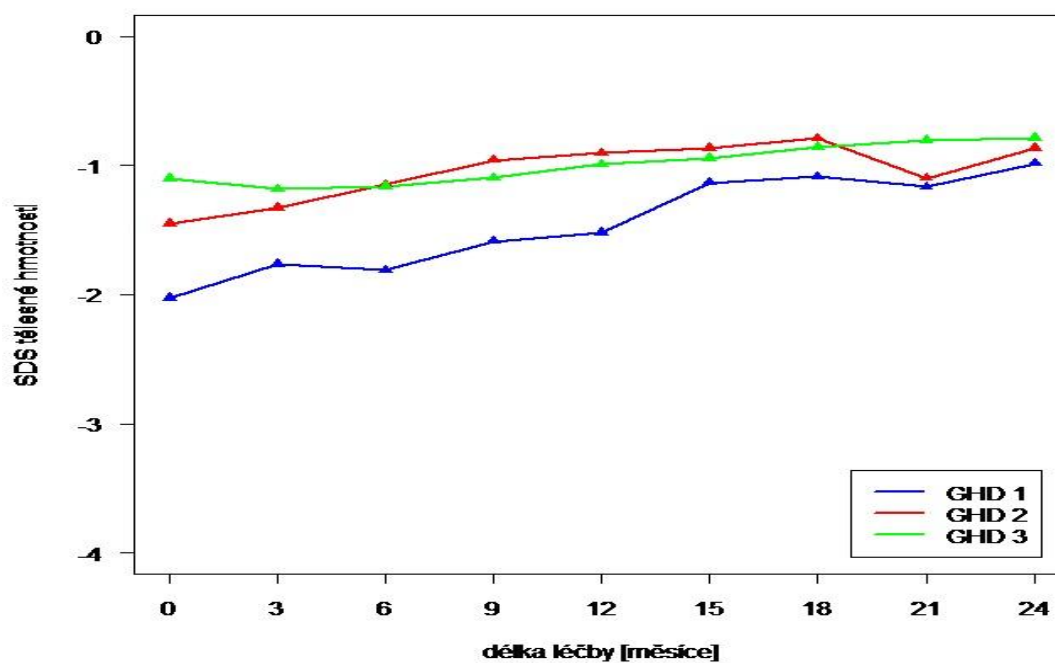
měsíce	p - hodnota typ	p - hodnota pohlaví
0	0,98	0,46
3	0,93	0,41
6	0,86	0,73
9	0,65	0,70
12	0,14	0,60
15	0,54	0,82
18	0,46	0,64
21	0,21	0,98
24	0,63	0,61

Pomocí dvoufaktorové ANOVY jsme na hladině významnosti 0,05 otestovali vliv diagnózy a fáze pubertálního vývoje na SDS tělesné hmotnosti. Normální rozdělení ani shody rozptylu dat nebyly zamítnuty. Interakce byly nevýznamné, proto jsme provedli testování bez nich. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin, první skupinu tvoří pacienti prepubertální po celou námi sledovanou dobu léčby, druhou skupinu pacienti pubertální a ve třetí skupině jsou pacienti, u kterých se objevili první známky puberty v průběhu léčby. Zjistili jsme, že ve všech tříměsíčních intervalech léčby GH vliv pubertálního vývoje signifikantně ovlivňuje SDS tělesné hmotnosti. Tento vliv není potvrzen jako signifikantní v intervalu 21 měsíců od začátku léčby. Rozdíly v hodnotách mezi diagnózami v jednotlivých skupinách pacientů se ukázaly jako nevýznamné. U SGA / IUGR pacientů ve skupině prepubertálních dětí je posun SDS tělesné hmotnosti z -2,56 SDS na -1,53 SDS, u skupiny pubertálních dětí z -0,51 SDS na -0,09 SDS, a u skupiny pacientů, u kterých začala puberta během léčby z -1,52 SDS na -0,78 SDS. U GHD pacientů prepubertální skupiny je posun SDS tělesné hmotnosti z -2,02 SDS na -0,98 SDS, u pacientů pubertální skupiny z -1,45 SDS na -0,86 SDS, u skupiny pacientů vstupujících do puberty během léčby z -1,10 SDS na -0,78 SDS. Posun v SDS tělesné hmotnosti během 2 let od začátku léčby GH je u prepubertálních pacientů je o 1,03 SDS u SGA / IUGR a o 1,04 SDS u GHD pacientů. Pubertální pacienti se posunuli o 0,42 SDS ve skupině SGA / IUGR pacientů a o 0,59 SDS ve skupině GHD pacientů. Pacienti pubertální až během léčby se posunuli o 0,74 SDS u SGA / IUGR a o 0,32 SDS u GHD. Klinicky významné rozdíly v posunu SDS tělesné hmotnosti za první rok léčby jsou u pacientů SGA / IUGR mezi skupinou

prepubertálních dětí, které se posunuly o 0,78 SDS a dětmi pubertálními, které mají posun v SDS jen o 0,27 SDS. Klinická významnost je i v porovnání skupin SGA / IUGR pacientů v prvním roce léčby mezi skupinou prepubertálních dětí a dětí, co do puberty vstoupily až během léčby, posun v SDS je o 0,78 SDS oproti 0,19 SDS. U GHD pacientů byl klinicky významný rozdíl v posunu SDS tělesné hmotnosti pouze ve druhém roce léčby mezi pacienty prepubertálními a pubertálními, kdy prepubertální GHD pacienti měli posun o 0,54 SDS, kdežto pubertální GHD pacienti pouze o 0,04 SDS. Opět je nejvyšší posun v SDS u prepubertálních pacientů. U dětí ve fázi puberty během celé léčby nebo jen části je vzestup SDS tělesné hmotnosti menší.



Graf 23: Vývoj SDS tělesné hmotnosti u SGA / IUGR pacientů (1 – prepubertální pacienti, 2 – pubertální pacienti, 3 – pacienti, kteří vstoupili do puberty během léčby).



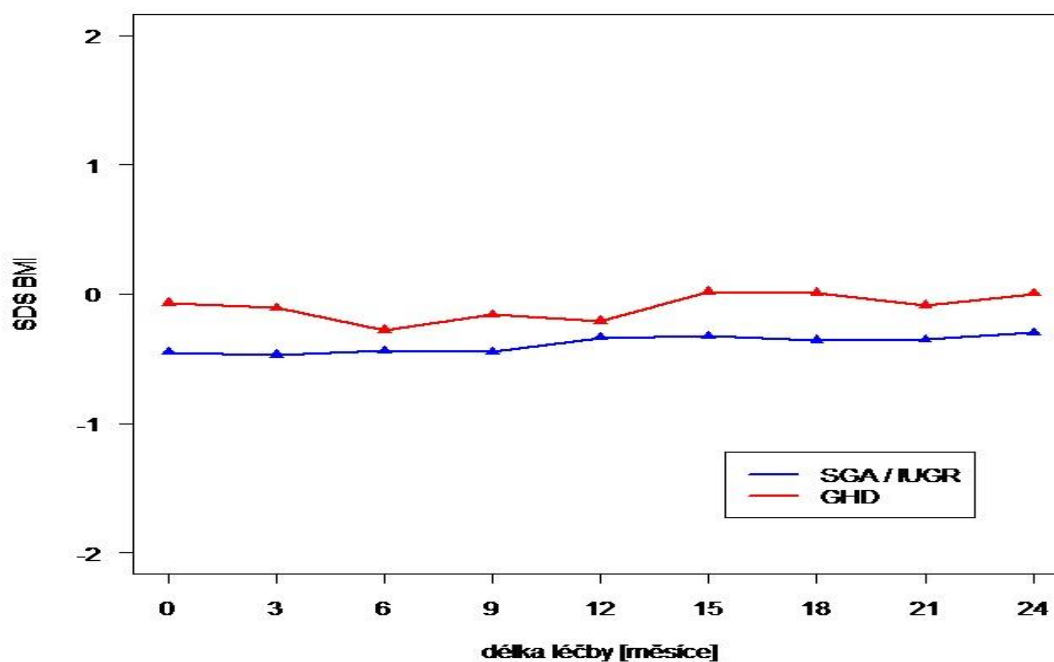
Graf 24: Vývoj SDS tělesné hmotnosti u GHD pacientů (1 – prepubertální pacienti, 2 – pubertální pacienti, 3 – pacienti, kteří vstoupili do puberty během léčby).

Tabulka 18: P – hodnoty vlivu diagnózy a fáze pubertálního vývoje na SDS tělesné hmotnosti

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota fáze vývoje
0	0,11	0,00
3	0,12	0,00
6	0,35	0,00
9	0,21	0,00
12	0,33	0,00
15	0,11	0,02
18	0,13	0,04
21	0,41	0,15
24	0,17	0,03

5.4. Zhodnocení SDS BMI

Na základě údajů o tělesné výšce a tělesné hmotnosti jsme vypočítali BMI a jeho SDS. Dále jsme vyhodnotili vývoj SDS bez ohledu na pohlaví u SGA / IUGR pacientů během 2 let od začátku léčby GH. Výsledky jsme porovnali se skupinou pacientů GHD. Pro zhodnocení jsme použili dvouvýběrový t – test. Pouze v čase 0 na začátku léčby nebyl splněn předpoklad normálního rozdělení pro tento test, proto byl zde použit Wilcoxonův test. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 nebyl mezi jednotlivými diagnózami v SDS BMI signifikantní rozdíl. Podle předchozích analýz mají SGA / IUGR pacienti nižší SDS tělesné výšky i tělesné hmotnosti, z toho plyne, že i SDS BMI by mělo být nižší, což se nám ukázalo i zde, i když hodnoty v jednotlivých intervalech léčby nejsou významně rozdílné.

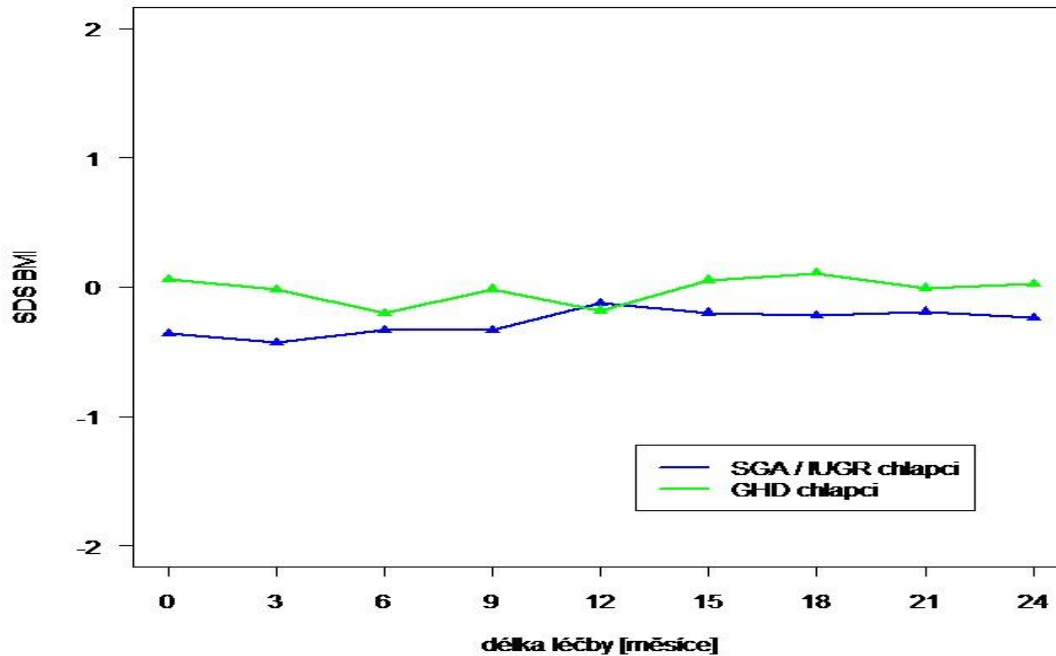


Graf 25: Vývoj SDS BMI v průběhu léčby.

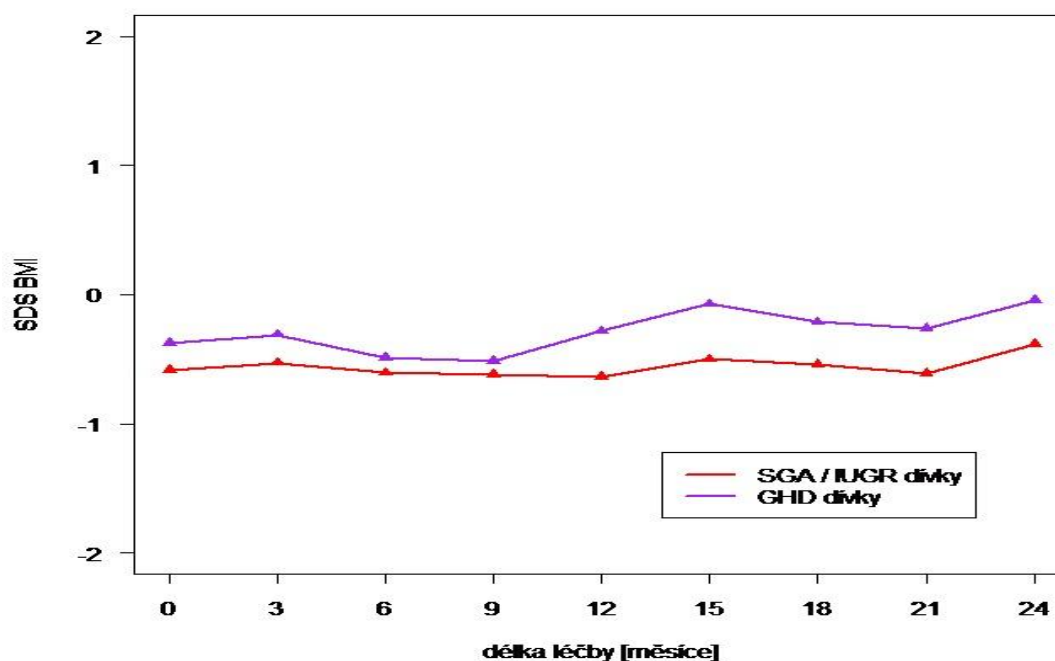
Tabulka 19: P – hodnoty shody SDS BMI mezi diagnózami

měsíce	p - hodnota SDS BMI
0	0,07
3	0,07
6	0,43
9	0,14
12	0,53
15	0,09
18	0,09
21	0,21
24	0,13

Pomocí dvoufaktorové ANOVY byl ještě otestován vliv diagnózy a pohlaví na SDS BMI. Předpoklady pro tento test byly splněny. Pouze v čase 0 je porušeno normální rozdělení dat. Interakce se neukázaly jako významné, test byl proveden znovu bez interakcí. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 se ukázalo, že v SDS BMI nejsou mezi diagnózami signifikantní rozdíly ani v závislosti na pohlaví.



Graf 26: Vývoj SDS BMI u chlapců.



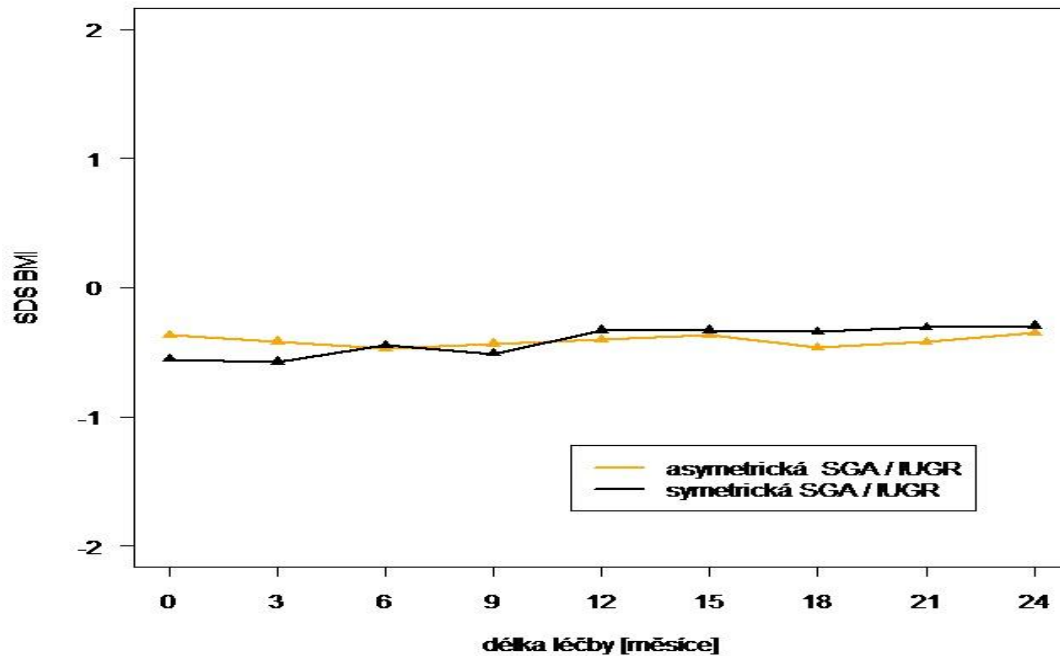
Graf 27: Vývoj SDS BMI u dívek.

Tabulka 20: P – hodnoty vlivu diagnózy a pohlaví na SDS BMI

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota pohlaví
0	0,15	0,23
3	0,11	0,44
6	0,55	0,21
9	0,26	0,11
12	0,69	0,09
15	0,15	0,26
18	0,15	0,16
21	0,27	0,11
24	0,18	0,58

Otestovali jsme, zda se liší SDS BMI mezi SGA / IUGR symetrickými a asymetrickými. Vliv typu růstové retardace na SDS BMI byl testován dvouvýběrovým t – testem. Normální rozdělení dat bylo splněno ve všech intervalech léčby, kromě 3 a 6 měsíců. Zde byl použit neparametrický Wilcoxonův test. Při rozdělení na symetrické

a asymetrické SGA / IUGR pacienty nebyl signifikantní rozdíl prokázán mezi hodnotami SDS BMI v jednotlivých tříměsíčních intervalech léčby.



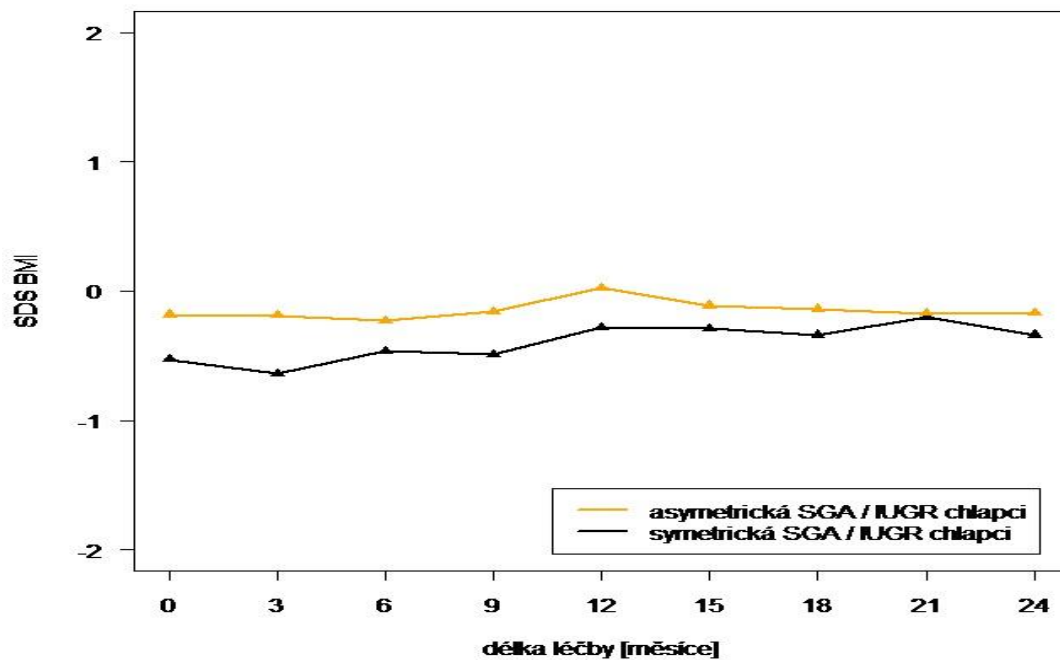
Graf 28: Porovnání SDS BMI u asymetrických a symetrických SGA / IUGR pacientů.

Tabulka 21: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace na SDS BMI

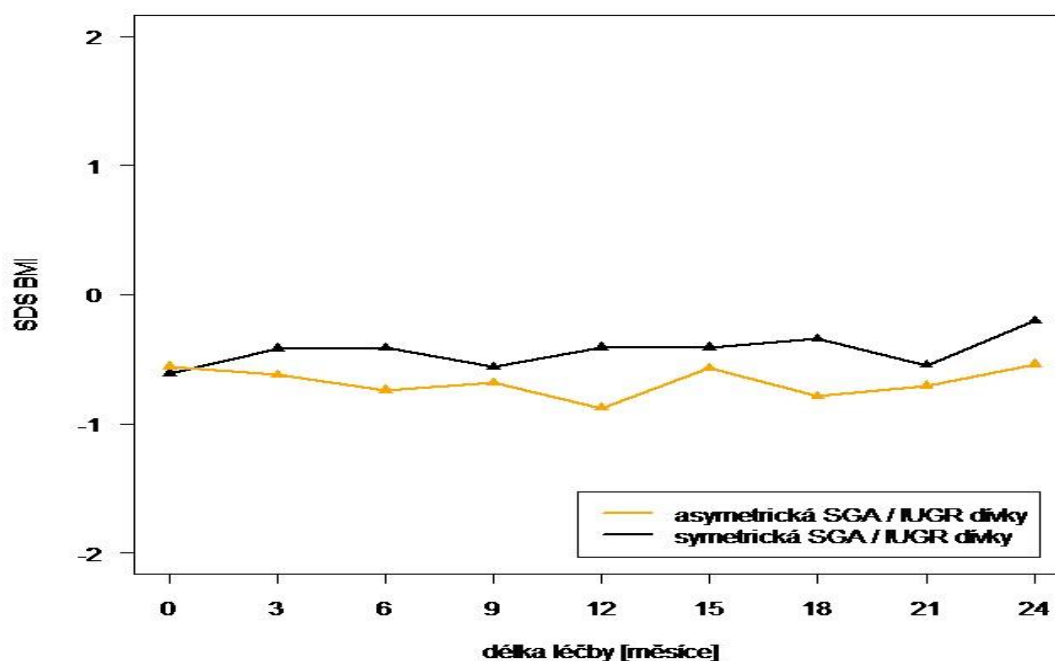
měsíce	p - hodnota
0	0,58
3	0,64
6	0,79
9	0,81
12	0,79
15	0,90
18	0,70
21	0,72
24	0,84

Vliv typu růstové retardace u SGA / IUGR pacientů jsme otestovali i s ohledem na pohlaví. Použili jsme test dvoufaktorová ANOVA s interakcemi a bez nich. Interakce se

ukázaly jako nevýznamné. Předpoklady pro otestování byly splněny ve všech případech, kromě času 15 měsíců od začátku léčby, kde není splněné normální rozdělení dat. V porovnání vlivu typu růstové retardace a pohlaví nebyl prokázán signifikantní rozdíl po celou dobu léčby na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05.



Graf 29: SDS BMI u symetrických a asymetrických SGA / IUGR chlapců.



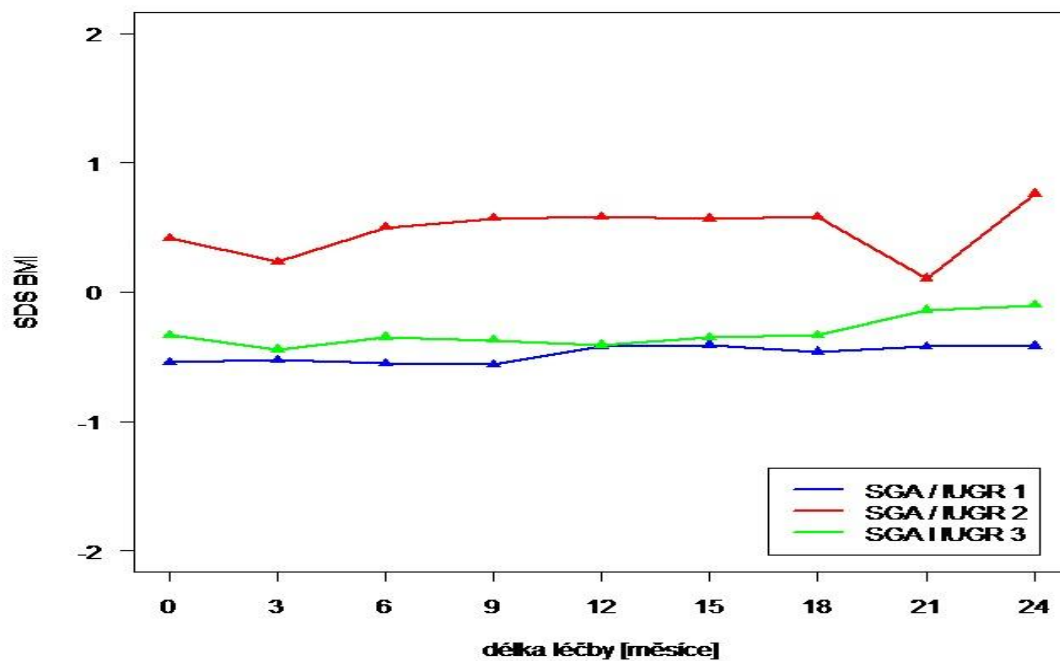
Graf 30: SDS BMI u symetrických a asymetrických SGA / IUGR dívek.

Tabulka 22: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace a pohlaví na SDS BMI

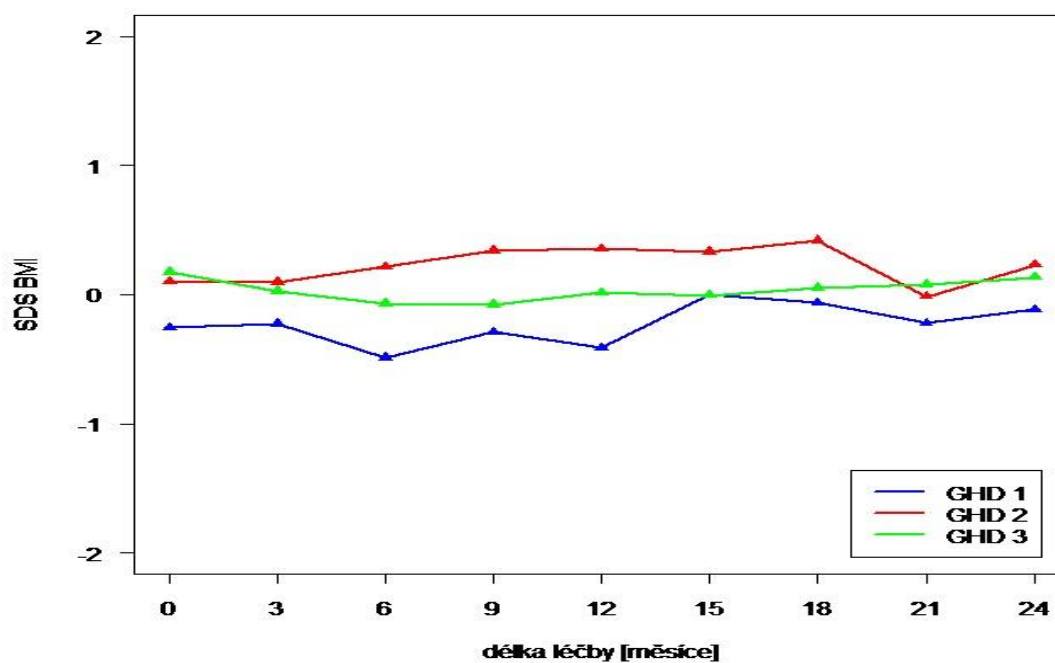
měsíce	p - hodnota typ	p - hodnota pohlaví
0	0,42	0,59
3	0,63	0,44
6	0,38	0,77
9	0,32	0,53
12	0,07	0,69
15	0,30	0,82
18	0,32	0,52
21	0,20	0,95
24	0,61	0,69

Při porovnání vlivu diagnózy s ohledem na fázi pubertálního vývoje jsme použili dvoufaktorovou ANOVU s interakcemi a bez nich. Interakce se ukázaly jako nevýznamné a předpoklady pro tento test byly splněny. Pacienti byli rozděleni do skupin prepubertálních, pubertálních a těch pacientů, co vstoupili do puberty až během léčby. Na

základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 se ukázal vliv fáze puberty pouze v intervalu 6 měsíců od začátku léčby jako signifikantní, kdy měli pacienti v pubertě významně vyšší SDS BMI. V ostatních intervalech se rozdíly hodnot mezi fázemi pubertálního vývoje neprokázaly jako významné. I zde se neprokázal vliv diagnózy na hodnoty SDS BMI. Posun v SDS BMI u SGA / IUGR prepubertálních pacientů byl o 0,12 SDS (z -0,54 SDS na -0,42 SDS), u SGA / IUGR pubertální skupiny o 0,35 SDS (z 0,41 SDS na 0,76 SDS) a u skupiny SGA / IUGR pacientů, co vstoupili do puberty po začátku léčby, o 0,23 SDS (z -0,33 SDS na -0,10 SDS). U GHD prepubertálních pacientů byl posun o 0,14 SDS (z -0,25 SDS na -0,11 SDS), u GHD pubertální skupiny o 0,13 SDS (z 0,10 SDS na 0,23 SDS) a u skupiny GHD pacientů, kteří pubertu začali až v době léčby, o -0,04 SDS (z 0,17 SDS na 0,13 SDS). Rozdíly v posunu SDS BMI nejsou klinicky významné.



Graf 31: Vývoj SDS BMI u SGA / IUGR pacientů (1 – pacienti v prepubertě, 2 – pacienti v pubertě, 3 – pacienti, kteří vstoupili do puberty během léčby).



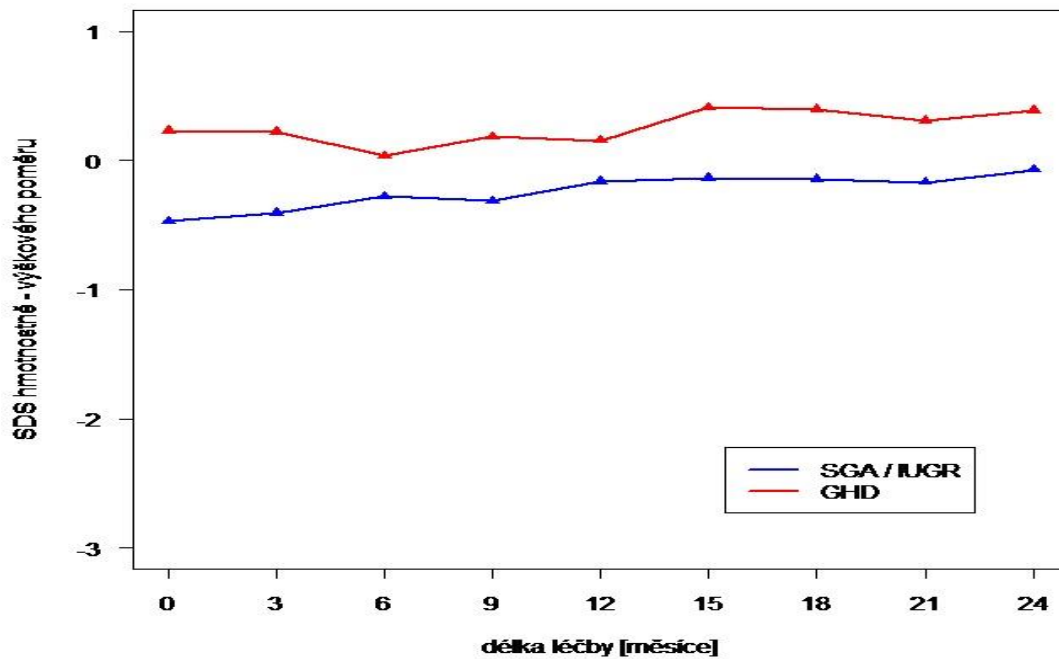
Graf 32: Vývoj SDS BMI u GHD pacientů (1 – pacienti v prepubertě, 2 – pacienti v pubertě, 3 – pacienti, kteří vstoupili do puberty během léčby).

Tabulka 23: Vliv diagnózy a fáze pubertálního vývoje na SDS BMI

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota fáze vývoje
0	0,24	0,19
3	0,17	0,38
6	0,66	0,04
9	0,30	0,06
12	0,68	0,05
15	0,13	0,17
18	0,13	0,14
21	0,42	0,44
24	0,30	0,06

5.5. Zhodnocení hmotnostně – výškového poměru

V závislosti na tělesné výšce a hmotnosti jsme pozorovali vývoj SDS hmotnostně – výškového poměru. Na začátku léčby není normální rozložení, zde jsme použili Wilcoxonův test, v ostatních intervalech léčby dvouvýběrový t – test. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 mají GHD pacienti vyšší SDS hmotnostně – výškového poměru, kromě intervalu 6 a 12 měsíců od začátku léčby, kde se signifikantní rozdíl neprokázal. To potvrzují i výsledky o vyšší tělesné hmotnosti u GHD pacientů.

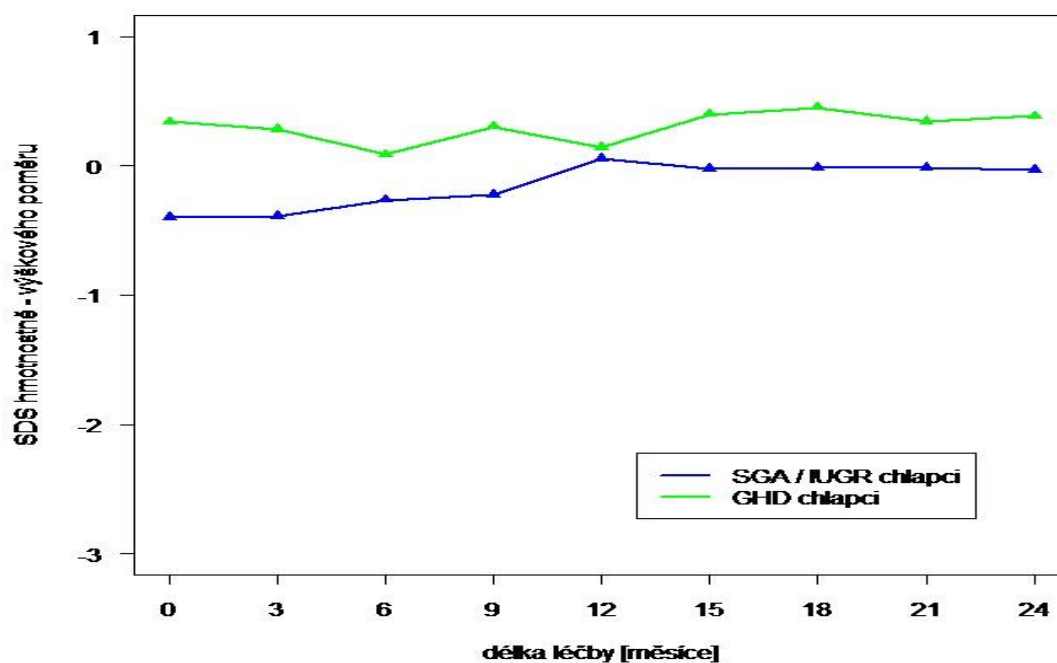


Graf 33: Vývoj SDS hmotnostně – výškového poměru.

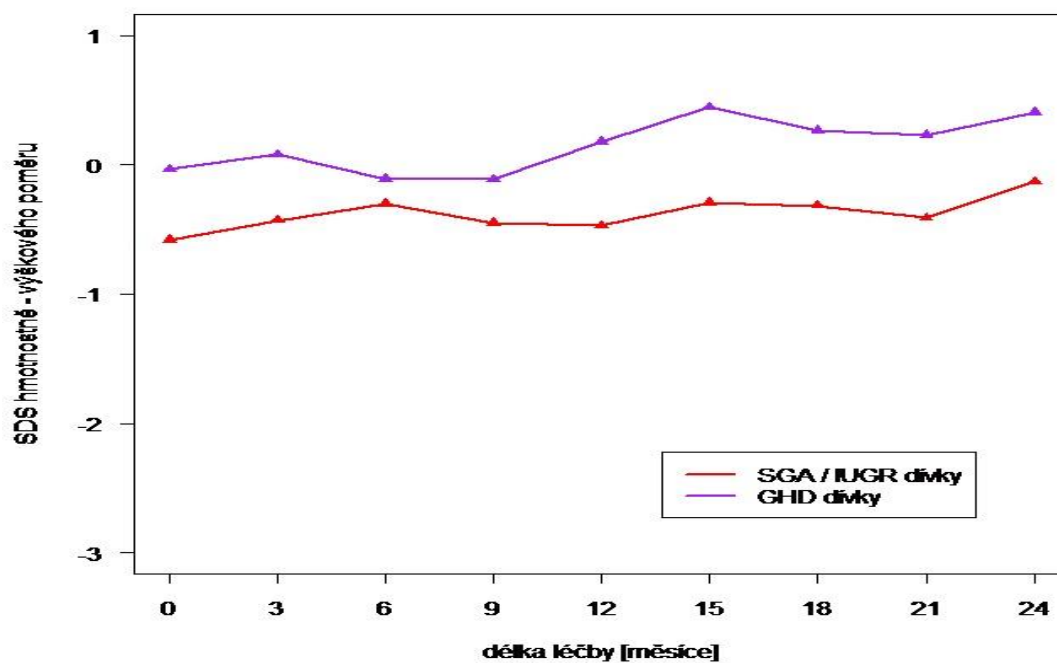
Tabulka 24: P – hodnoty shodnosti SDS hmotnostně – výškového poměru

měsíce	p - hodnota
0	0,00
3	0,00
6	0,17
9	0,02
12	0,15
15	0,01
18	0,02
21	0,03
24	0,02

Vliv pohlaví na SDS hmotnostně – výškového poměru jsme otestovali dvoufaktorovou ANOVOU s interakcemi a bez interakcí. Ukázalo se, že interakce jsou nevýznamné. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 nebyl prokázán vliv pohlaví, avšak projevil se vliv diagnózy na hodnotu SDS hmotnostně – výškového poměru a to ve všech intervalech kromě 6, 9 a 12 měsíců od začátku léčby. Kdy v 9 měsících je p – hodnota hraniční (0,05). To potvrzuje předchozí test bez zohlednění pohlaví. GHD pacienti mají vyšší SDS hmotnostně – výškového poměru.



Graf 34: Vývoj SDS hmotnostně – výškového poměru u chlapců.

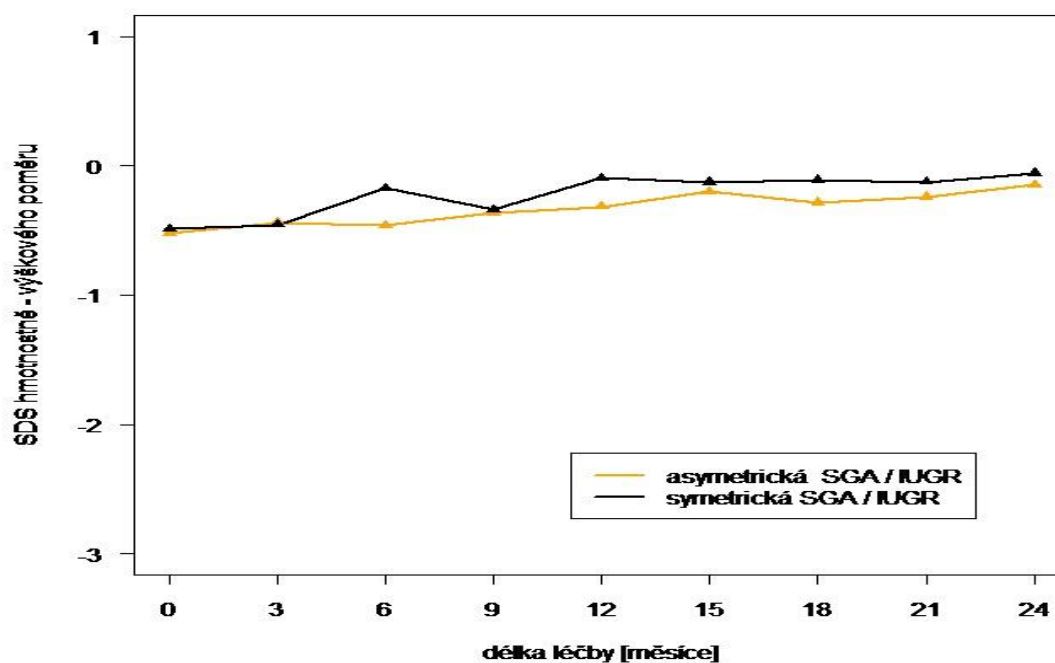


Graf 35: Vývoj SDS hmotnostně – výškového poměru u dívek.

Tabulka 25: P – hodnoty vlivu diagnózy a pohlaví na SDS hmotnostně – výškového poměru

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota pohlaví
0	0,01	0,36
3	0,01	0,68
6	0,21	0,70
9	0,05	0,22
12	0,21	0,17
15	0,02	0,46
18	0,03	0,28
21	0,04	0,22
24	0,04	0,78

Podívaly jsme se, zda se SDS hmotnostně – výškového poměru shoduje i u obou typů růstové retardace u SGA / IUGR pacientů. Použili jsme dvouvýběrový t – test. Po celou dobu léčby je normální rozdělení. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 nejsou mezi typy růstové retardace asymetrické a symetrické u SGA / IUGR pacientů signifikantní rozdíly mezi hodnotami SDS hmotnostně – výškového poměru.



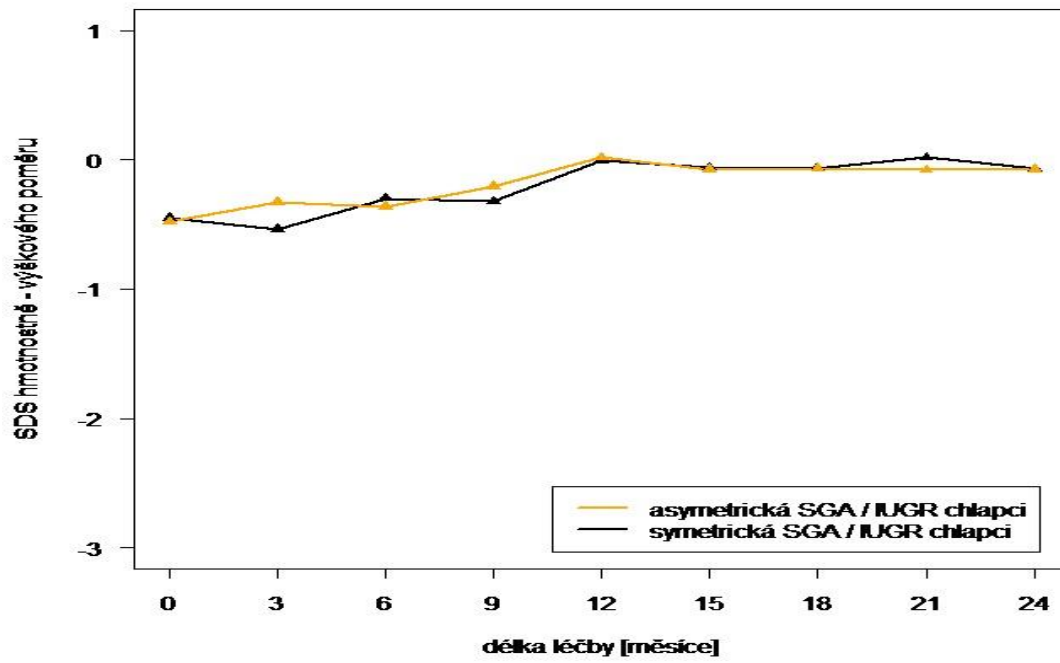
Graf 36: Vliv typu růstové retardace u SGA / IUGR pacientů na SDS hmotnostně – výškového poměru.

Tabulka 26: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace na SDS hmotnostně – výškového poměru

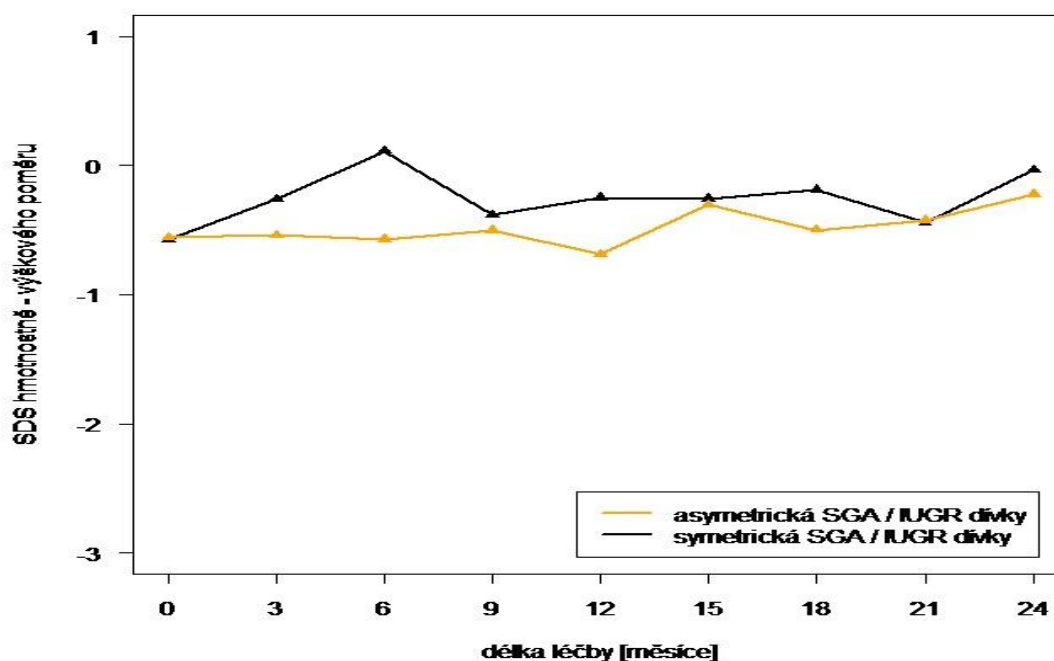
měsíce	p - hodnota
0	0,93
3	0,95
6	0,39
9	0,94
12	0,43
15	0,80
18	0,59
21	0,72
24	0,75

Následně jsme otestovali vliv typu růstové retardace a pohlaví u SGA / IUGR pacientů na SDS hmotnostně – výškového poměru. Použili jsme dvoufaktorovou ANOVU

s interakcemi a bez interakcí. Interakce se ukázaly jako nevýznamné. Na základě p – hodnot na hladině významnosti 0,05 jsme nezamítli shodu mezi typy růstové retardace a mezi pohlavími. To potvrzují i předchozí testy.



Graf 37: Vliv typu růstové retardace na SDS hmotnostně – výškového poměru u SGA / IUGR chlapců.



Graf 38: Vliv typu růstové retardace na SDS hmotnostně – výškového poměru u SGA / IUGR dívek.

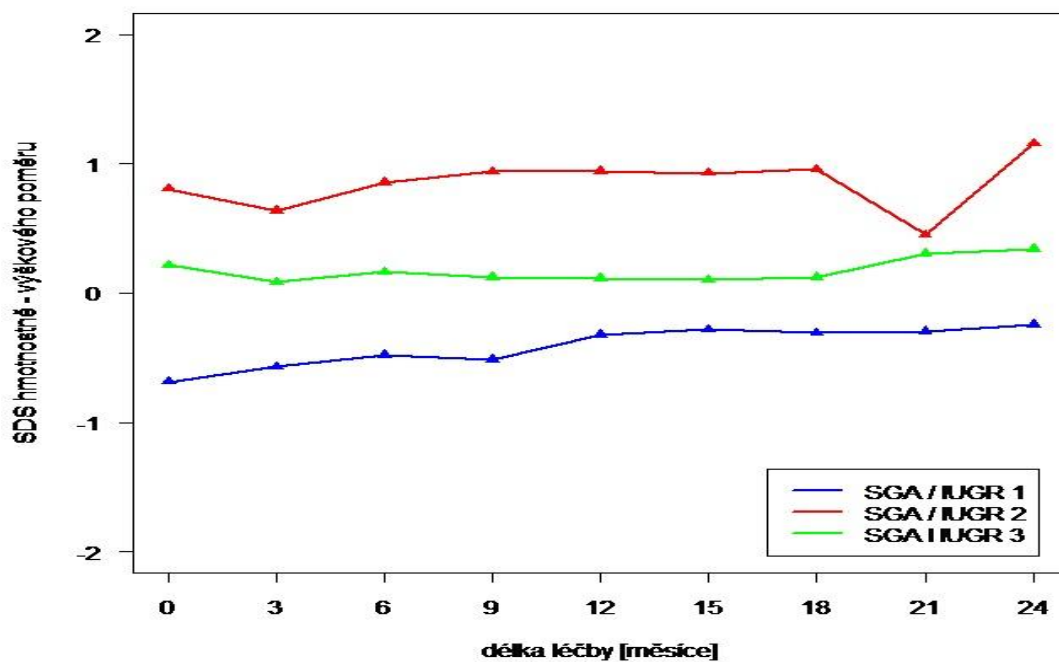
Tabulka 27: P – hodnoty vlivu typu růstové retardace a pohlaví na SDS hmotnostně – výškového poměru u SGA / IUGR pacientů

měsíce	p - hodnota typu	p - hodnota pohlaví
0	0,58	0,61
3	0,85	0,45
6	0,99	0,56
9	0,47	0,54
12	0,08	0,59
15	0,38	0,79
18	0,37	0,45
21	0,24	0,92
24	0,74	0,63

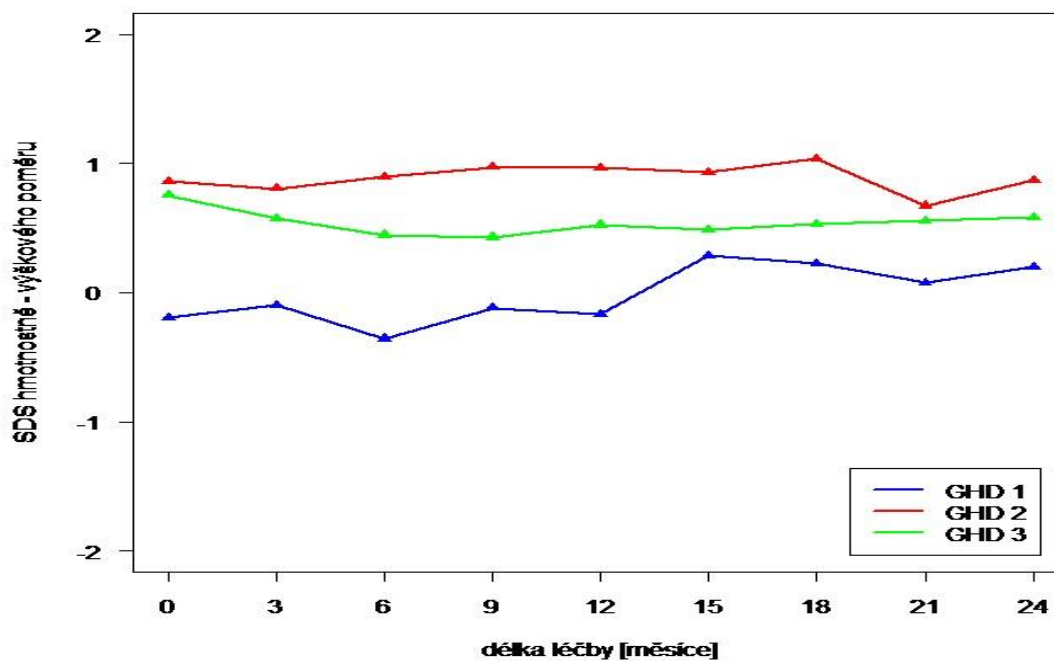
Otestovali jsme také vliv diagnózy a fáze pubertálního vývoje na SDS hmotnostně – výškového poměru. Použili jsme dvoufaktorovou ANOVU s interakcemi a bez interakcí. Interakce se ukázaly jako nevýznamné. Na základě p – hodnot na hladině

významnosti 0,05 vliv diagnózy nebyl prokázán u žádného intervalu léčby, pouze v čase 15 měsíců. Kromě času ve 21 měsících od začátku léčby se po celou dobu léčby projevuje vliv fáze pubertálního vývoje na SDS hmotnostně – výškového poměru.

Pacienti byli rozděleni do skupiny prepubertálních pacientů, pubertálních pacientů a pacientů, kteří vstoupili do pubertálního vývoje až v době léčby. SGA / IUGR pacienti ve skupině prepubertálních dětí měli posun v SDS hmotnostně – výškového poměru během léčby o 0,44 SDS (z -0,68 SDS na -0,24 SDS), ve skupině pubertálních dětí o 0,35 SDS (0,80 SDS na 1,15 SDS) a ve skupině dětí, co vstoupili do puberty až během léčby, byl posun o 0,13 SDS (z 0,21 SDS na 0,34 SDS). GHD pacienti ve skupině prepubertálních dětí se posunuli v SDS o 0,38 (z -0,19 SDS na 0,19 SDS), ve skupině pubertálních dětí o 0,01 SDS (z 0,86 SDS na 0,87 SDS) a ve skupině dětí, které zahájili pubertu až během léčby, byl posun o -0,17 SDS (z 0,75 SDS na 0,58 SDS). Největší posun je u prepubertálních pacientů. Rozdíly v posunech SDS hmotnostně – výškového poměru nejsou klinicky významné.



Graf 39: Vliv fáze pubertálního vývoje na SDS hmotnostně – výškového poměru u SGA / IUGR pacientů (1 – prepubertální pacienti, 2 – pubertální pacienti, 3 – pacienti, kteří vstoupili do puberty až během léčby).



Graf 40: Vliv fáze pubertálního vývoje na SDS hmotnostně – výškového poměru u GHD pacientů (1 – prepubertální pacienti, 2 – pubertální pacienti, 3 – pacienti, kteří vstoupili do puberty až během léčby).

Tabulka 28: P – hodnoty vlivu diagnózy a fáze pubertálního vývoje na SDS hmotnostně – výškového poměru

měsíce	p - hodnota diagnóza	p - hodnota fáze vývoje
0	0,08	0,00
3	0,06	0,01
6	0,51	0,00
9	0,14	0,00
12	0,35	0,00
15	0,04	0,04
18	0,05	0,03
21	0,16	0,08
24	0,12	0,00

6. Diskuze

V návaznosti na zvyšující se incidenci SGA / IUGR pacientů (Novotná *et al.*, 2011) se této diagnóze věnuje větší pozornost. Avšak hodnocením růstových parametrů a sledováním růstového profilu a efektu léčby rekombinantním růstovým hormonem se nikdo dosud nezabýval. V naší práci všechny výsledky analýzy růstových parametrů porovnáváme s pacienty s deficitem růstového hormonu zařazených do programu substituční léčby.

V počáteční fázi léčby růstovým hormonem vykazují obě sledované skupiny pacientů odlišný růstový profil, kdy u GHD pacientů nastává strmější nárůst růstové rychlosti a vyšší akcelerační pik. GHD pacienti mohou reagovat na léčbu výrazněji, protože se u nich jedná o substituční léčbu. V zohlednění pohlaví vykazovali chlapci vyšší růstovou rychlost. Rozdílný profil se objevil i u SGA / IUGR pacientů mezi jednotlivými typy růstové retardace. Asymetričtí pacienti vykazovali akcelerační catch – up růst, který u symetrických pacientů chybí. Tyto rozdíly v růstových profilech neměly vliv na výsledný efekt léčby.

Signifikantním byl rozdíl v efektu léčby v závislosti na fázi pubertálního vývoje pacientů. Pacienti, kteří začali léčbu před nástupem puberty, měli vyšší posun v SDS tělesné výšky než pacienti začínající s léčbou až v období puberty. Je tedy doporučováno s léčbou začít co nejdříve, nejlépe ještě v prepubertálním období pacienta. Proto je zapotřebí včas odhalit růstovou retardaci. To dokládá i studie Dahlgren, Wikland (2005), ve které měly SGA děti bez catch – up růstu vyšší přírůstky na finální výšce v dospělosti, když s léčbou GH začaly více než 2 roky před zahájením puberty. Ve studii Carel *et al.* (2003) SGA děti, které se začaly léčit až po nástupu puberty, měli srovnatelný zisk SDS tělesné výšky s kontrolní skupinou neléčených dětí.

V naší studii se signifikantní rozdíly v růstové rychlosti neobjevily, avšak v klinické praxi pozorujeme individuální rozdíly v růstové křivce při léčbě GH. Tato práce by mohla pomoci v dalších studiích v odhalení parametrů pro upravení léčebného protokolu a individuálně tak stanovit léčbu pro každého pacienta. Nejvýznamnějším markerem pro efekt léčby se ukazuje fáze pubertálního vývoje, ve které se pacient nachází na začátku léčby.

Existuje několik studií, které se zabývají predikčními modely růstu v odpovědi na léčbu růstovým hormonem. Tyto modely mohou být použity pro individuální přístup ke každému pacientovi a pro úpravu dávkování rekombinantního růstového hormonu. Model ze studie Dahlgren *et al.* (2007) dokáže identifikovat pacienty s růstovou retardací, kteří budou na léčbu růstovým hormonem pozitivně reagovat. Validační skupinou pacientů byly SGA děti a děti s idiopatickým GHD. Predikce pomocí tohoto modelu je závislá na hladině GH pacienta, jeho porodní hmotnosti a gestačním věku. Maximální hodnota hladiny GH byla stanovena ze spontánního profilu pacienta, kdy maximálních hodnot je dosaženo v noci. Tato hladina GH byla více informativní než vrchol hladiny GH z provokační stimulace. S ohledem na tyto prediktory reagovali SGA / IUGR pacienti odlišnými přírůstky růstové rychlosti v závislosti na typ růstové retardace, i když výsledný efekt byl shodný.

Pro pacienty narozené SGA byl vyvinut predikční model, který může být použit v klinické praxi pro adjustaci dávky GH pro získání žádoucí růstové odpovědi (Ranke *et al.*, 2003). V prvním roce léčby růstová rychlost pozitivně koreluje s dávkou GH, tělesnou hmotností na začátku léčby a Z – skórem střední výšky rodičů. Zatímco negativně koreluje s věkem na začátku léčby. Ve druhém roce léčby byla růstová rychlost nejlépe predikována na základě modelu se třemi parametry, růstovou rychlostí během prvního roku léčby, věkem na začátku léčby a dávkou GH. Naše studie potvrzuje jako vhodný prediktor věk na začátku léčby ve vztahu k fázi pubertálního vývoje, kdy větší efekt léčby byl doložen u prepubertálních dětí.

Ranke *et al.* (2011) sestavil dále predikční model, který může pomoci odhalit příčiny vedoucí k růstovému selhání během léčby růstovým hormonem. Model predikce růstové rychlosti během třetího roku léčby vysvětluje 33% variabilitu se směrodatnou odchylkou v růstové rychlosti 1 cm / rok. Důležitými prediktory pro tento model jsou: růstová rychlost v předchozím roce, chronologický věk, SDS tělesné hmotnosti, SDS střední výšky rodičů a dávka GH.

De Ridder *et al.* (2008) sestavili predikční model pro stanovení tělesné výšky na začátku puberty u pacientů a finální výšky v dospělosti u SGA dětí na začátku léčby růstovým hormonem. Determinanty pozitivně související s SDS tělesné výšky na začátku puberty byly: SDS tělesné výšky na začátku léčby, SDS cílové tělesné výšky stanovené formou predikce pomocí střední výšky rodičů a dávka GH. Zatímco negativní závislost

vykazoval věk na začátku léčby a ženské pohlaví. S SDS finální výšky v dospělosti pozitivně souvisí SDS tělesné výšky, chronologický a kostní věk na začátku léčby, SDS cílové tělesné výšky a dávka GH, zatímco SDS IGFBP – 3 v séru na začátku léčby souvisí negativně.

I pro pacienty s deficitem růstového hormonu existují predikční modely pro plánování terapie růstovým hormonem. Model Balendrana a Aceriniho (2012) dokáže detekovat děti s idiopatickým deficitem růstového hormonu, které budou mít jen slabou odpověď na léčbu rekombinantním lidským růstovým hormonem. Skupinu dětí s idiopatickým GHD porovnávali s validovaným predikčním modelem během prvních 2 let od začátku léčby. V prvním roce sice byly mezi oběma soubory signifikantní rozdíly mezi predikovanou a pozorovanou růstovou rychlostí, avšak v druhém roce tyto rozdíly vymizely.

Další studií, jejímž cílem je vyvinout a validovat model, který predikuje růstovou odpověď na léčbu GH, je studie Albertsson – Wikland, *et al.* (2000). Model byl konstruován u prepubertálních dětí s izolovaným deficitem růstového hormonu nebo dětí s idiopaticky malou postavou. V základním modelu byly použity pouze auxologické informace (tělesná výška a hmotnost, hladiny GH, IGF – 1 a IGFBP – 3) z 1 roku před začátkem léčby a ze začátku léčby růstovým hormonem, společně s výškami rodičů.

Dalším predikčním modelem pro určení odpovědi na léčbu růstovým hormonem u dětí s GHD je studie Schönau *et al.* (2001). Predikce je stanovena na základě těchto parametrů: výška opoždění kostního věku před léčbou, hladina IGF – 1 v séru před léčbou, hladina deoxypyridinolinu v moči po 1 měsíci léčby (deoxypyridinolin je markerem kostní resorpce) a růstová rychlost po 3 měsících léčby. Tento model vysvětluje 89% variabilitu se směrodatnou odchylkou v růstové rychlosti 0,93 cm / rok.

Při léčbě růstovým hormonem nejde jen o navýšení růstové rychlosti a dosažení vyšší finální výšky. V souladu s lipolytickými a anabolickými vlastnostmi GH by měla léčba vést k poklesu tukové tkáně a zvýšení obsahu svalové hmoty (Arends, 2003). Zlepšuje se také kvalita kostní tkáně (Shalet *et al.*, 2003). Zlepšuje se metabolismus cukrů, tuků i bílkovin, může se zlepšit výkon imunitního systému a odolnost vůči infekcím (Stárka, 2009).

7. Závěr

V České republice se ročně narodí 5 % SGA / IUGR dětí, což je přibližně 5 000 dětí, a jejich incidence nadále narůstá (Novotná *et al.*, 2011; URL1). U 10 – 15 % těchto dětí neproběhne postnatální kompenzační urychlení růstu. Bez léčby nastává progresse růstové retardace. Od roku 2003 je v České republice tato diagnóza indikovaná k léčbě rekombinantním růstovým hormonem. Diplomová práce přináší údaje o změnách tělesných parametrů SGA / IUGR dětí bez kompenzační akcelerace růstu, zejména tělesné výšky a růstové rychlosti v prvních 2 letech po zahájení léčby růstovým hormonem. Sledována byla změna růstové rychlosti, efekt léčby, změna tělesné hmotnosti, BMI a hmotnostně – výškového poměru v závislosti na pohlaví, diagnóze, typu SGA / IUGR a fázi pubertálního vývoje. V diplomové práci byla zpracována růstová data souboru 57 SGA / IUGR dětí, která byla porovnána s daty 34 dětí s deficitem růstového hormonu. Analyzovány byly růstové údaje pacientů v prvních 2 letech od počátku léčby, sledování probíhalo v tříměsíčních intervalech. Do studie byli zahrnuti pacienti z Endokrinologického ústavu v Praze a z Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, kteří se léčili v letech 2003 – 2015. Léčba obou skupin pacientů probíhala podle shodného terapeutického protokolu, s dávkováním GH dle příslušné diagnózy.

Výraznější akcelerace růstu v počáteční fázi léčby byla doložena u pacientů s GHD a projevila se strmějším nárůstem růstové rychlosti. U GHD pacientů byl sice pozorovatelný vyšší akcelerační pík po 3 měsících od začátku léčby, ale od SGA / IUGR pacientů nebyl statisticky významný. Signifikantní rozdíly v hodnotách SDS růstové rychlosti nebyly potvrzeny v žádné fázi léčby. Analýza intersexuálních rozdílů doložila signifikantně vyšší hodnoty růstové rychlosti u chlapců v počátečním stadiu léčby (mezi 6. a 18. měsícem), v pozdějším období se mezipohlavní rozdíl vytrácí. Ve vztahu k typu SGA / IUGR dosahují vyšších přírůstků pacienti s asymetrickým typem, zejména v 9. – 15. měsíci od zahájení léčby. U těchto dětí je zjevný akcelerační pík, který u symetrické formy chybí, jeho statistická významnost je hraniční (p – hodnota 0,05). Růstový efekt vykazoval silnou závislost na fázi pubertálního vývoje, a to bez závislosti na typu diagnózy. Výraznějšího efektu léčby dosahovaly děti, u kterých byla léčba zahájena před pubertou.

Efekt léčby GH byl hodnocen mírou posunu SDS tělesné výšky. Mezi pacienty SGA / IUGR a GHD nebyly rozdíly v léčebném efektu ve sledovaném období 2 let od zahájení léčby statisticky významné. Efekt léčby se mezi SGA / IUGR a GHD pacienty neliší a nezávisí na pohlaví ani na typu růstové retardace u SGA / IUGR pacientů. Statisticky významný byl vliv fáze pubertálního vývoje v počáteční fázi léčby (prvních 9 měsíců). V dalším průběhu léčby se však tyto rozdíly v SDS tělesné výšky vyrovnaly. Léčba měla největší efekt u prepubertálních pacientů, menší efekt byl u pacientů, u kterých se první známky puberty objevily až v průběhu léčby, nejmenší efekt byl zaznamenán u pacientů, kteří byli již na začátku léčby v pubertě.

Ve vztahu k vytyčeným cílům jsme analýzou růstových dat všechny v úvodu formulované hypotézy v základu potvrdily. Růstový profil SGA / IUGR a GHD dětí po zahájení léčby vykazuje shodný trend. Hypotéza závislosti růstového profilu na pohlaví, typu růstové retardace a fáze pubertálního vývoje byla potvrzena jen částečně, kdy se signifikantní rozdíly ukázaly jen v počáteční fázi léčby. Efekt léčby růstovým hormonem se nelišil ve vztahu k diagnóze, ale vykazoval jasnou spojitost s fází pubertálního vývoje při zahájení léčby. Rozdíly v ostatních sledovaných růstových parametrech byly signifikantní, kdy GHD pacienti měli vyšší SDS tělesné hmotnosti, BMI a hmotnostně – výškového poměru.

SGA / IUGR a GHD pacienti vykazují odlišný růstový profil v počáteční fázi léčby. Ten však nemá vliv na efekt léčby, který statisticky významné rozdíly u sledovaných diagnóz nevykazoval. Signifikantní rozdíly v efektu léčby byly potvrzeny pouze ve vztahu k fázi pubertálního vývoje, proto lze doporučit zahájení léčby v předškolním, nejpozději v prepubertálním věku, a tím dosáhnout výraznějšího růstového efektu.

Seznam použité literatury

ALBERTSSON - WIKLAND K., KRISTRÖM B., ROSBERG S., SVENSSON B., NIEROP A. F. M. (2000) Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. *Pediatric Research*; 48 (4): 475 – 484.

APTER D., BÜTZOW T. L., LAUGHLIN G. A., YEN S. S. (1993) Gonadotropin – releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 76 (4): 940 – 949.

ARENDS N. J. (2003) Short SGA children; etiological aspects, metabolic consequences and effects of GH treatment. Erasmus University: Rotterdam, 90 – 110.

BALENDRAN G., ACERINI C. L. (2012) Utility of prediction models in growth hormone therapy in children with idiopathic growth hormone deficiency. *Archives of Disease in Childhood*; 97: A121 – A122.

BARKER D. J., ERIKSSON J. G., FORSÉN T., OSMOND C. (2002) Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology*; 31: 1235 – 1239.

BARON J., KLEIN K. O., COLLI M. J., YANOVSKI J. A., NOVOSAD J. A., BACHER J. D., CUTLER G. B. JR. (1994) Catch – up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology*; 135: 1367 – 1371.

BATTAGLIA F. C., LUBCHENCO L. O. (1967) A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *The Journal of Pediatrics*; 71 (2): 159 – 163.

BIOSCA M., RODRÍGUEZ G., VENTURA P., SAMPER M. P., LABAYEN I., COLLADO M. P., VALLE S., BUENO O., SANTABÁRBARA J., MORENO L. A. (2011) Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutrición Hospitalaria*; 26 (5): 971 – 976.

- BOERSMA B., OTTEN B. J., STOELINGA G. B. A., WIT J. M. (1996) Catch – up growth after prolonged hypothyroidism. *European Journal of Pediatrics*; 155: 362 – 367.
- BOERSMA B., WIT J. M. (1997) Catch – up growth. *Endocrine Reviews*; 18 (5): 646 – 661.
- BJØRNTORP P. (1992) Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Annals of Medicine*; 24: 465 – 468.
- BRÄMSWIG J. H., SCHLÖSSER H., KIESE K. (1998) Final height in children with growth hormone deficiency. *Hormone Research*; 43: 126 – 128.
- CAMPBELL S., THOMS A. (1977) Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 84 (3): 165 – 174.
- CAREL J. C., CHATELAIN P., ROCHICCIOLI P., CHAUSSAIN J. L. (2003) Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88 (4): 1587 – 1593.
- CAREL J. C., EUGSTER E. A., ROGOL A., GHIZZONI L., PALMERT M. R., ESPE – LWPES GNRH ANALOGS CONSENSUS CONFERENCE GROUP, ANTONIAZZI F., BERENBAUM S., BOURGUIGNON J. P., CHROUSOS G. P., COSTE J., DEAL S., DE VRIES L., FOSTER C., HEGER S., HOLLAND J., JAHNUKAINEN K., JUUL A., KAPLOWITZ P., LAHLOU N., LEE M. M., LEE P. MERKE D. P., NEELY E. K., OOSTDIJK W., PHILLIP M., ROSENFELD R. L., SHULMAN D., STYNE D., TAUBER M., WIT J. M. (2009) Consensus statement on the use of gonadotropin – releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*; 123 (4): e752 – e762.
- CICOGNANI A., ALESSANDRONI R., PASINI A., PIRAZZOLI P., CASSIO A., BARBIERI E., CACCIARI E. (2002) Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. *The Journal of Pediatrics*; 141 (3): 376 – 380.

CRISPI F., FIGUERAS F., CRUZ – LEMINI M., BARTRONS J., BIJNENS B., GRATACOS E. (2012) Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 207: 121.e1 – 121.e9.

CROWLEY W. F. JR., COMITE F., VALE W., RIVIER J., LORIAUX D. L., CUTLER G. B. JR. (1981) Therapeutic use of pituitary desensitization with a long – acting IHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 52: 370 – 372.

DAHLGREN J., KRISTRÖM B., NIKLASSON A., NIEROP A. F. M., ROSBERG S., ALBERTSSON – WIKLAND K. (2007) Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Medical Informatics and Decision Making*; 7 (40).

DAHLGREN J., WIKLAND K. A. (2005) Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatric Research*; 57 (2): 214 – 222.

DASHE J. S., MCINTIRE D. D., LUCAS M. J., LEVENO K. J. (2000) Effects of symmetric and assymetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*; 96 (3): 321 – 327.

DE RIDDER M. A. J., STIJNEN T., HOKKEN – KOELEGA A. C. S. (2008) Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 93 (2): 477 – 483.

DE ZEGHER F., ALBERTSSON – WIKLAND K., WOLLMANN H. A., CHATELAIN P., CHAUSSAIN J. – L., LÖFSTRÖM A., JONSSON B., ROSENFELD R. G. (2000) Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 85 (8): 2816 – 2821.

DE ZEGHER F., DU CAJU M. V. L., HEINRICHS C., MAES M., DE SCHEPPER J., CRAEN M., VANWESER K., MALVAUX P., ROSENFELD R. G. (1999) Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 84 (5): 1558 – 1561.

- DE ZEGHER F., FRANCOIS I., VAN HELVOIRT M., VAN DEN BERGHE G. (1997) Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 82 (7): 2021 – 2026.
- DLOUHÁ K., KUČEROVÁ I. (2009) Intrauterinní růstová retardace v klinické praxi. *Postgraduální medicína*; 11 (5): 531 – 538.
- FALKNER F., TANNER J. M. (1978) Human growth: postnatal growth. New York: Plenum Press.
- FEDOROVÁ M., ZLATOHLÁVKOVÁ B., KYTNAROVÁ J., MALOŠKOVÁ G., KRŠEK M., PLAVKA R. (2009) Intrauterinní růstová retardace a její vliv na další vývoj extrémně nezralých novorozenců. *Česko – slovenská Pediatrie*; 64 (7 – 8): 359 – 364.
- FISKER S. (2006) Physiology and pathophysiology of growth hormone – binding protein: methodological and clinical aspects. *Growth Hormone & IGF Research*; 16: 1 – 28.
- FRANCOIS I., DE ZEGHER F., SPIESSENS C., D' HOOGHE T., VANDERSCHUEREN D. (1997) Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatric Research*; 42: 899 – 901.
- FRYŠÁK Z., KARÁSEK D., HALENKA M. (2013) Léčba růstovým hormonem v dospělosti. *Interní medicína v praxi*; 15 (6 – 7): 210 – 213.
- GOEDEL D. V., HEYNEKER H. L., HOZUMI T. (1979) Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature*; 281: 544 – 548.
- HALES C. N., BARKER D. J. (1992) Type 2 (non – insulin – dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*; 35: 595 – 601.
- HAN T. S., VAN LEER E. M., SEIDELL J. C., LEAN M. E. (1995) Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *British Medical Journal*; 311 (7017): 1401 – 1405.
- HERNAUSSEN M. (2013) Auxology: Studying human growth and development. Stuttgart: Science Publishers.

HOKKEN – KOELEGA A. C., DE RIDDER M. A., LEMMEN R. J., DEN HARTOG H., DE MUINCK KEIZER – SCHRAMA S. M., DROP S. L. (1995) Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatric Research*; 38 (2): 267 – 271.

HOKKEN – KOELEGA A. C., VAN PAREREN Y., SAS T., ARENDS N. (2003) Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone – treated short children born small for gestational age. *Hormone Research*; 60 (3): 113 – 114.

CHÂTELAIN P. G., NICOLINO M., CLARIS O., SALLE B., CHAUSSAIN J. (1998) Multiple hormone resistance in short children born with intrauterine growth retardation? *Hormone Research in Paediatrics*; 49: 20 – 22.

IBÁÑEZ L., DE ZEGHER F. (2006) Puberty after prenatal growth restraint. *Hormone Research*; 65 (3): 112 – 115.

IBÁÑEZ L., POTAU N., DE ZEGHER F. (2000) Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 85 (7): 2624 – 2626.

IBÁÑEZ L., POTAU N., FERRER A., RODRIQUEZ – HIERRO F., MARCOS M. V., DE ZEGHER F. (2002) Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *The Journal of Endocrinology & Metabolism*; 87 (12): 5702 – 5705.

IBÁÑEZ L., POTAU N., ZAMPOLLI M., RIQUE S., SAENGER P., CARRASCOSA A. (1997) Hyperinsulinemia and decreased insulin – like growth factor – binding protein – 1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 82 (7): 2283 – 2288.

KARLBERG J., ALBERTSSON – WIKLAND K. (1995) Growth in full – term small – for – gestational – age infants: from birth to final height. *Pediatric Research*; 38 (5): 733 – 739.

KHOURY M. J., ERICKSON J. D., CORDERO J. F., MCCARTHY B. J. (1988) Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*; 82: 83 – 90.

- KLAMMT J., KIESS W., PFÄFFLE R. (2011) IGF1R mutations as cause of SGA. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*; 25: 191 – 206.
- KOLOUŠKOVÁ S., LEBL J. (2004) Dětská endokrinologie. 1. vydání, Galén: Praha, 43 – 57.
- KOZIEL S., JANKOWSKA E. A. (2002) Effect of low versus normal birthweight on menarche in 14 – year – old polish girls. *Journal of Paediatrics and Child Health*; 38: 268 – 271.
- KRÁSNIČANOVÁ H., LESNÝ P. (2005) Kompendium pediatriké auxologie. Nordisciense.
- KUMAR V. H., RYAN R. M. (2004) Growth factors in the fetal and neonate lung. *Frontiers in Bioscience*; 9: 464 – 480.
- LARGO R. H. (1993) Catch – up growth during adolescence. *Hormone Research*; 39 [Suppl]: 41 – 48.
- LAWRENCE C., FRYER J. G., KARLBERG P., NIKLASSON A., ERICSON A. (1989) Modeling of reference values for size at birth. *Acta Paediatrica Supplement*; 350: 55 – 69.
- LAZAR L., POLLAK U., KALTER – LEIBOVICI O., PERTZELAN A., PHILLIP M. (2003) Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *European Journal of Endocrinology*; 149: 425 – 432.
- LEAL A. C., MONTENEGRO L. R., SAITO R. F., RIBEIRO T. C., COUTINHO D. C., MENDONCA B. B., ARNHOLD I. J. P., JORGE A. A. L. (2012) Analysis of the insulin – like growth factor 1 receptor gene (IGF1R) in children born small for gestational age: *in vitro* characterization of novel mutation (p.Arg511Trp). *Clinical Endocrinology (Oxford, England)*.
- LEBL J., ZAPLETALOVÁ J. (2011) Léčba růstovým hormonem v pediatrii. Historie a současnost. *Klinická farmakologie a farmacie*; 25(1) 18 – 23.

- LEE P. A., CHERNAUSEK S. D., HOKKEN – KOELEGA A. C., CZERNICHOW P. (2003) International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24 – October 1, 2001. *Pediatrics*; 111 (6): 1253 – 1261.
- LINN C. C., SANTOLAYA – FORGAS J. (1999) Current concepts of fetal growth restriction. Part I. Causes, classification and pathophysiology. *Obstetrics & Gynecology*; 93: 140 – 146.
- LÖFQVIST C., ENGSTRÖM E., SIGURDSSON J., HÅRD A. L., NIKLASSON A., EWALD U., HOLMSTRÖM G., SMITH L. E. H., HELLSTRÖM A. (2006) Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin – like growth factor – 1 deficit. *Pediatrics*; 117 (6): 1930 – 1938.
- LUO Z. C., ALBERTSSON – WIKLAND K., KARLBERG J. (1998) Target height as predicted by parental heights in a population – based study. *Pediatric Research*; 44 (4): 563 – 571.
- MARSHALL W. A., TANNER J. M. (1969) Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood*; 44 (235): 291 – 303.
- MARSHALL W. A., TANNER J. M. (1970) Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood*; 45: 13 – 23.
- MCCOWAN L., HORGAN R. P. (2009) Risk factors for small for gestational age infants. *Best Practise & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*; 23: 779 – 793.
- MCINTIRE D. D., BLOOM S. L., CASEY B. M., LEVENO K. J. (1999) Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *The New England Journal of Medicine*; 340: 1234 – 1238.
- NEUMANN D., HODÍK K., ŠENKEŘÍKOVÁ M., JÜTTNEROVÁ V. (2011) Speciální diferenciální diagnostika malého vzrůstu. *Postgraduální medicína*; 6.
- NOVOTNÁ D., DOLEŽEL Z., LEBL J., KUKLA L., OKRAJEK P. (2012) Růst a pubertální vývoj u dětí s intrauterinní růstovou retardací v moravské větvi studie ELSPAC. *Česko – slovenská Pediatrie*; 67 (2): 75 – 80.

- NOVOTNÁ D., OKRAJEK P., DOLEŽEL Z., KUKLA L., LEBL J. (2011) Kolik dětí se rodí small for gestational age? Analýza populace 7341 dětí ze studie ELSPAC. *Česko – slovenská pediatrie*; 66 (2): 92 – 98.
- OSTERSTOCK G., ESCOBAR P., MITUTSOVA V., GOUTY – COLOMER L. A., FONTANAUD P., MOLINO F., FEHRENTZ J. A., CAMIGNAC D., MARTINEZ J., GUERINEAU N. C., ROBINSON I. C., MOLLARD P., MÉRY P. F. (2010) Ghrelin stimulation of growth hormone – releasing hormone neurons is direct in the arcuate nucleus. *The Public Library of Science One*; 5(2): e9159.
- PAGANI S., MEAZZA C., LAAREJ K., CANTONI F., BOZZOLA M. (2011) Efficacy of long – term growth hormone therapy in short children with reduced growth hormone biological activity. *Journal of Endocrinological Investigation*; 34 (5): 366 – 369.
- PELEG D., KENNEDY C. M., HUNTER S. K. (1998) Intrauterine growth restriction: identification and management. *American Family Physician*; 58 (2): 453 – 460.
- PERSSON I., AHLSSON F., EWALD U., TUVEMO T., QINGYUAN M. VON ROSEN D., PROOS L. (1999) Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *American Journal of Epidemiology*; 150 (7): 747 – 755.
- PETERKA M. (2010) Úvod do teratologie: příčiny a mechanismy vzniku vrozených vad. 1. vydání, Karolinum: Praha, 26.
- PIERIK F. H., VREEBWIJG J. T. M., STIGNEN T., DE JONG F. H., WEBER R. F. A. (1998) Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 83: 3110 – 3114.
- PIETILÄINEN K. H., KAPRIO J., RÄSÄNEN N., WINTER T., RISSANEN A., ROSE R. J. (2001) Tracking of body size from birth to late adolescence: contributions of birth length, birth weight, duration of gestation, parents' body size, and twinship. *American Journal of Epidemiology*; 154 (1): 21 – 29.
- PRADER A., TANNER J. M., VON HARNACK G. A. (1963) Catch – up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *The Journal of Pediatrics*; 62: 646 – 659.

RANKE M. B., LINDBERG A., COWELL C. T., ALBERTSSON – WIKLAND K., REITER E. O., WILTON P., PRICE A. (2003) Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia international growth database). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88 (1): 125 – 131.

RANKE M. B., LINDBERG A., KIGS INTERNATIONAL BOARD (2011) Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer international growth database). *BMC Medical Informatics and Decision Making*; 11 (38).

REGEV R., TEICHMAN B. (2003) Prematurity and intrauterine growth retardation – double jeopardy? *Clinics in Perinatology*; 3: 205 – 211.

RIVKEES S. A., BODE H. H., CRAWFORD J. D. (1988) Long – term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *The New England Journal of Medicine*; 318: 599 – 602.

SAS T. C. J., GERVER W. - J. M., DE BRUIN R., MULDER P. G. H., COLE T. J., DE WAAL W., HOKKEN – KOELEGA A. C. S. (2000) Body proportions during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in randomised, double – blind, dose – response trial. *Clinical Endocrinology*; 53: 675 – 681.

SCHÖNAU E., WESTERMANN F., RAUCH F., STABREY A., WASSMER G., KELLER E., BRÄMSWIG J., BLUM W. F. (2001) A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *European Journal of Endocrinology*; 144: 13 – 20.

SHALET S. M., SHAVRIKOVA E., CROMER M., CHILD C. J., KELLER E., ZAPLETALOVÁ J., MOSHANG T., BLUM W. F., CHIPMAN J. J., QUIGLEY C. A., ATTANASIO A. F. (2003) Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH – deficient patients: A 2 – year randomized, controlled, dose – rating study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88 (9): 4124 – 4129.

STÁRKA L. (2010) Endokrinologie – Lékařské repetitorium. 1. vyd., Triton.

- ŠNAJDEROVÁ M., ZEMKOVÁ D. (2010) Co by měl vědět pediatr o předčasné pubertě. *Pediatric pro praxi*; 11 (5): 282 – 286.
- TANNER J. M. (1963) Regulation of growth in size from mammals. *Nature*; 199: 845 – 850.
- TANNER J. M. (1981) Catch – up growth in man. *British Medical Bulletin*; 37: 233 – 238.
- TANNER J. M., GOLDSTEIN H., WHITEHOUSE R. H. (1970) Standards for children's height at age 2 – 9 years allowing for height of parents. *Archive of Disease in Childhood*; 45: 755 – 762.
- TANNER J. M., HEALY M. J. R., GOLDSTEIN H., CAMERON N. (2001) Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). 3rd edition. Toronto: W. B. Saunders.
- VAN PAREREN Y., MULDER P., HOUDIJK M., JANSEN M., REESER M., HOKKEN – KOELEGA A. (2003) Adult height after long – term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double – blind, dose – response GH trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88 (8): 3584 – 3590.
- VERKAUSKIENE R., PETRAITIENE I., WIKLAND K. A. (2013) Puberty in children born small for gestational age. *Hormone Research in Paediatrics*; 80: 69 – 77.
- VIGNEROVÁ J., BLÁHA P., JIROUTOVÁ L., KOBZOVÁ J., KOLÁŘOVÁ J., KOVÁŘOVÁ J., KREJČOVSKÝ L., KRCH F. D., LISÁ L., MACHOVÁ J., MAZURA I., MYDLILOVÁ A., OŠANCOVÁ K., PALYZOVÁ D., PAULOVÁ M., RIEDLOVÁ J., SCHNEIDEROVÁ D., VILIKUS Z. (2001) Sledování růstu českých dětí a dospívajících. Praha: Státní zdravotní ústav / Univerzita Karlova.
- VLK R., HODÍK K., CALDA P. (2007) Ultrazvuková diagnostika v těhotenství. Profema: Praha, 231 – 241.
- VON BECKERATH A. – K., KOLLMANN M., ROTKY – FAST C., KARPFF E., LANG U., KLARITSCH P. (2012) Perinatal complications and long – term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208: 1.e1 – 1.e6.

WOODS K. A., CAMACHO – HÜBNER C., SAVAGE M. O., CLARK A. J. L. (1996) Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insuline – like growth factor I gene. *The New England Journal of Medicine*; 335 (18): 1363 – 1367.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), WHO EXPERT COMMITTEE (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 121 – 160.

ZACHMANN M., PRADER A., KIND H. O., HÄFLINGER H., BUDLIGER H. (1974) Testicular volume during adolescence. *Helvetica Paediatrica Acta*; 29: 61.

ZAPLETALOVÁ J., LEBL J., ČERNÁ J., DVOŘÁKOVÁ M., JANŠTOVÁ V., KALVACHOVÁ B., KLABOCHOVÁ J., KOLOUŠKOVÁ S., LISÁ L., MAGNOVÁ O., NEUMANN D., NOVÁKOVÁ E., NOVOTNÁ D., POMAHAČOVÁ R., PRŮHOVÁ Š., ŠKVOR J., ŠNAJDEROVÁ M., ŠUMNÍK Z. (2006) Nové indikace k léčbě růstovým hormonem u dětí v České republice. *Pediatrica pre prax*; 1: 38 – 41.

Internetové zdroje:

URL1: www.detskyrust.cz/detskyrust/content/nejcastejsi_priciny/retardace.php

URL2: www.rustovyhormon.cz/narozeni-mali-sga