

**COLLEGIUM MEDICUM
UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO**

JERZY STARZYK

**Somatotropowa czynność przysadki u dziewcząt
z Zespołem Turnera**

Praca doktorska wykonana w Klinice Endokrynologii
Dzieci i Młodzieży Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii
Collegium Medicum UJ

Promotor:

Prof. dr hab. Maria Rybakowa

Bibl. Medyczna CM UJ



1816095202

Kraków, 1995

*Wyrażam głęboką wdzięczność i podziękowanie
Mojemu Promotorowi Pani Profesor Marii Rybakowej
za cenne wskazówki i rady oraz stworzenie
warunków do realizacji pracy.*

S P I S T R E Ś C I

I. WSTĘP

1. Rys historyczny	1
2. Wzrastanie pacjentek z ZT	2
3. Dojrzewanie układu kostnego w ZT	7
4. Ocena czynności somatotropowej przysadki	7
5. Czyność somatotropowa przysadki u dziewcząt z ZT	14
6. Stężenie IGF-I w surowicy krwi u dziewcząt z ZT	15
7. Hormonalne leczenie pacjentek z ZT dla poprawy wzrostu końcowego	16

II. CEL PRACY	20
---------------------	----

III. MATERIAŁ I METODY

1. Charakterystyka badanych grup pacjentów	21
2. Metody badań diagnostycznych	22
3. Protokół leczenia	24
4. Metody laboratoryjne	25
5. Metody statystyczne	28

IV. WYNIKI

1. Wyniki badań auksologicznych	30
2. Próby stymulacji wyrzutu GH metodami konwencjonalnymi	31
3. Spontaniczny wyrzut nocny GH	32
4. Wyniki leczenia hGH dzieci z ZT	34
5. Porównanie wyników leczenia hGH i Ox	36
6. Korelacje wskaźników auksologicznych i biochemicznych w zależności od leczenia	40
7. Stężenie IGF-I we krwi w ZT	41

V. DYSKUSJA	43
VI. WNIOSKI	82
VII. STRESZCZENIE	83
VIII. PIŚMIENICTWO	89
IX. TABELE	114
X. RYCINY	132

I. W S T Ę P

W 1938 roku Henry H. Turner opisał szczegółowo i opublikował w oparciu o obserwację siedmiu pacjentek zespół chorobowy składający się z triady objawów klinicznych: infantylizmu płciowego, wrodzonego obrzęku szyi i koślawych łokci (117). Te same cechy opisane zostały osiem lat wcześniej u pacjentki z Monachium przez Otto Ullricha (119) a Bonnie zauważył podobne objawy u myszy. Dlatego zespół nosi nazwę Zespołu Turnera, Ullricha-Turnera, jak również Bonnie-Ullricha-Turnera. W 1955 roku Grumbach stwierdził, że niedorozwój płciowy wynika z wrodzonej dysgenezji gonad. Jednak dopiero w 1959 roku Ford wykazał w powyższym zespole aberrację chromosomalną, polegającą na braku jednego chromosomu X. Od tego czasu opisano inne zaburzenia chromosomów płciowych występujące u chorych z ZT polegające na: aberracji strukturalnej jednego lub obu chromosomów X w postaci ringu, delecji, izochromosomu ramion długich lub krótkich oraz różnych układów mozaikowych, w których przynajmniej jedna linia komórkowa występuje jako monosomia lub aberracja strukturalna chromosomu X. Zaburzenia te można wykryć w komórkach wszystkich tkanek organizmu lub tylko w niektórych na podstawie badania kariotypu z limfocytów krwi obwodowej, fibroblastów skóry lub tkanki gonad.

Zespół Turnera, jedna z najczęstszych chorób związanych z aberracją chromosomów płciowych, występuje u 1 : 2500 żywo urodzonych dzieci płci żeńskiej. Nie udowodniono wpływu czynników środowiskowych na częstość występowania ZT. Choroba występuje sporadycznie, a prawdopodobieństwo urodzenia powtórnie dziecka z ZT jest niewielkie. Wiek matek nie wpływa na częstość występowania ZT (39,41,108).

Rozpoznanie ZT u pacjentów z monosomią chromosomu X można ustalić w około 50% przypadków przy urodzeniu, a objawem diagnostycznie ważnym jest obrzęk dłoni i stóp. Do niedawna w większości przypadków rozpoznawano ZT pomiędzy 10 a 15 rokiem życia. Powodem zgłaszania się pacjentów było zmniejszające się tempo wzrastania oraz towarzyszące mu dysmorficzne cechy budowy ciała i nie pojawianie się cech pokwitania płciowego. W 116 osobowej grupie pacjentów, opisanych przez Park i. i. (67), obrzęki w okresie noworodkowym i\lub wady wrodzone były przyczyną rozpoznania ZT u 24,6%, niski wzrost i cechy fenotypowe występowały u 58% z monosomią X i 60,5% z innymi aberracjami chromosomalnymi. Najczęstszą przyczyną rozpoznania był niski wzrost (30,7%), niski wzrost wraz z opóźnieniem pokwitania (16,6%), obrzęki lub wady wrodzone w okresie noworodkowym (10,5%), samo opóźnione pokwitanie (8,7%), same wady wrodzone (7,9%). Obrzęki stwierdzane po porodzie były powodem rozpoznania ZT wyłącznie u pacjentów z kariotypem 45,X.

Upośledzone wzrastanie u dziewcząt z ZT jest stałą i charakterystyczną cechą, dotyczącą 100% przypadków (7,24,30,31,34,54). Zdaniem niektórych autorów dotyczy 100% dzieci z kariotypem 45,X i 80% z kariotypem 45,X/46,XX (120).

Nie wszyscy autorzy stwierdzają jednak zależność wzrostu pacjentek z ZT od ich kariotypu (29,53,64). Nie stwierdzono również korzystnego wpływu linii komórkowej 46,XX u pacjentek z kariotypem mozaikowym na wzrost (14,67,108).

Wg Ranke i. i. (76) w fazie wzrastania pacjentów z ZT można wyróżnić 4 okresy: 1.) okres łagodnego wewnątrzmacicznego upośledzenia wzrastania, będący przyczyną niższej średniej masy ciała przy urodzeniu i niższej średniej długości ciała noworodka. 2.) okres prawidłowego tempa wzrostu do około 3 roku życia, 3.)

okres progresywnego zmniejszania się tempa wzrostu od 3 do 14 roku życia, prowadzący do coraz większego opóźniania się wzrostu w stosunku do „normy” dla wieku. Charakterystyczną cechą krzywej wzrastania u pacjentek z ZT jest brak „skoku” pokwitaniowego, co pogłębia niedobór wzrostu tych dziewcząt w porównaniu ze zdrową populacją. 4.) Okres przedłużonego wzrastania w okresie dojrzałości, który jest następstwem powolnego zrastania się przynasad kostnych.

Noworodki z ZT niezależnie od rodzaju kariotypu są zbyt małe w odniesieniu do wieku ciążowego (14,67,76). Dotyczy to także noworodków z ZT urodzonych przedwcześnie (76).

Wg Brook i.i. (14) średnia długość ciała noworodków z ZT o kariotypie 45,X wynosi $47,6 \pm 2,83$ cm, a średnia urodzeniowa masa ciała $2,81 \pm 0,51$ kg, co wskazuje na wyraźne zaburzenie wewnątrzmacicznego wzrastania pacjentek 45,X. Wg Park i.i. (67) średnia masa ciała noworodków z ZT wynosiła $2,86 \pm 0,554$ kg w odniesieniu do średniego czasu trwania ciąży $39,5 \pm 1,74$ tyg. Średnia masa ciała noworodka urodzonego w 40 tyg. ciąży wynosiła $2,92 \pm 0,518$ kg. Według tej autorki niższa waga urodzeniowa w ZT może zależeć również od nieznacznie krótszego czasu trwania ciąży, jakkolwiek mieszczącego się jeszcze w fizjologicznych granicach 38-42 tygodni. Ranke i.i. (76) na podstawie własnych badań podają, że średnia masa ciała u noworodków z ZT urodzonych po 38 tyg. ciąży wynosiła $2,828 \pm 0,573$ kg, a długość ciała $48,3 \pm 3,2$ cm.

Wykazana przez Park i.i. (67) wysoka statystyczna zależność pomiędzy średnią masą ciała noworodków z ZT a ich wzrostem i masą w okresie zakończonego wzrastania wskazuje na istnienie już w okresie płodowym ściśle zdeterminowanego genetycznego potencjału wzrostowego chorych z ZT, działającego przez cały okres dalszego osobniczego rozwoju (wsp. korelacji odpowiednio 0,96 dla wzrostu i 0,92 dla masy ciała u

chorych, przy 0,4 u zdrowych).

Końcowa długość ciała dziewcząt z ZT nie osiąga wartości uznanych za prawidłowe, wynosząc średnio w europejskiej i północnoamerykańskiej populacji turnerowskiej $143 \pm 6,7$ cm. (29,54,76,91,92,93). Takie same średnie wartości wzrostu końcowego obserwowane są w polskiej populacji (92,93). W ostatnich latach badania Lyona, Preece'a i Granta (54) na dużych europejskich populacjach dziewcząt z ZT pozwoliły im na opracowanie wzrostowej siatki centylowej dla subpopulacji turnerowskiej, umożliwiającej szczegółową analizę wzrastania dziewcząt z ZT. Średnie wartości wzrostu końcowego nieleczonych dziewcząt z ZT w różnych grupach etnicznych zestawione są poniżej:

	Liczba pacjentów	Średni wzrost końcowy (cm)	Odchylenie standardowe (SD)
Lyon i. i. (54) (Anglia)	188	143,0	6,7
Frane i. i. (29) (USA)	563	143,3	5,8
Park i. i. (67) (Kanada)	28	142,0	7,6
Rybakowa i. i. (92,93) (Polska)	41	143,0	5,9
Brook i. i. (14) (Szwajcaria)	64	142,5	?

(tylko pacjentki 45,X)

Zakres wartości (95 % ufności) 129 - 156 cm (29).

Wg Brook i. i. (14) istnieje znamienna statystycznie zależność pomiędzy wzrostem końcowym dziewcząt z ZT a średnim arytmetycznym wzrostem rodziców, podobnie jak występuje to w populacji zdrowych. Autorzy sugerują, że geny odpowiedzialne za wzrost końcowy, zarówno w zdrowej jak turnerowskiej populacji, są zlokalizowane także na

autosomach. Potwierdzałyby to znacznie większa korelacja wzrostu końcowego między matką i córką niż między ojcem i córką, znane również w populacji zdrowych. Szczególnie dotyczy to pacjentek z monosomią X (64). Nie wszyscy autorzy potwierdzają te zależności.

Mechanizm zaburzonego wzrastania u dziewcząt z ZT nie jest jeszcze dostatecznie poznany. Układ genowy, a głównie delecja regionu Xp21 ramienia krótkiego chromosomu X wydaje się być najbardziej zbieżna z zaburzeniami somatycznymi, w tym z zaburzonym tempem wzrastania, wpływając prawdopodobnie na:

i) nieprawidłową regulację genetyczną w zakresie aktywności hormonu wzrostu (GH), IGF-I i hormonów płciowych, wydzielania GH lub/i generacji czynników wzrostowych.

ii) zmienioną odpowiedź obwodową tkanek na bodźce hormonalne, w tym na czynniki wzrostowe. Vetter (123) wykrył istnienie genu w chromosomie X dla biglycanu, składnika chrząstki wzrostowej. Sugeruje się też związek zmian w strukturze receptorów obwodowych GH lub/i IGF-I z obniżoną reaktywnością tkanek na GH (39,108).

iii) możliwe jest współistnienie obydwu tych mechanizmów.

Prawie wszystkie układy chromosomalne spotykane u chorych z ZT wykazują nieprawidłowości w zakresie krótkiego ramienia chromosomu X. U około 60% pacjentek z ZT stwierdza się całkowity brak jednego z dwóch chromosomów X (45,X). U 10% pacjentek z ZT występuje układ 46 chromosomów z jednym chromosomem X prawidłowym i delecją ramienia krótkiego (p) lub długiego (q) drugiego chromosomu X. Są to tzw. duże delecje. W pozostałych przypadkach wykrywa się izochromosom ramion długich 46,Xi(Xq) lub ramion krótkich 46,Xi(Xp), chromosom pierścieniowy 46,Xr(X). Rozwój techniki klonowania DNA pozwolił wykryć tzw. małe delecje tj. utraty niewielkich części chromosomu X. Mogą one występować u pacjentek z fenotypem ZT i prawidłowym w

klasycznym badaniu cytogenetycznym kariotypem 46,XX. U około 30% pacjentek z ZT występują mozaiki chromosomowe, będące wynikiem nieprawidłowego podziału mitotycznego zygoty: 45,X/46,XX, 45,X/46,XX/47,XXX i inne (108).

Wg Hall (38,39) geny odpowiedzialne za czynność gonad zlokalizowane są w obu proksymalnych częściach krótkiego ramienia (głównie p11.1-11.3) i dystalnych częściach długiego ramienia chromosomu X (q1.2-2.1). Natomiast geny dla innych cech somatycznych, w tym warunkujące wzrost, mogą być rozmieszczone wzdłuż krótkiego ramienia i w środkowym odcinku ramienia długiego chromosomu X. Dlatego uważa się, że istnieje zależność pomiędzy brakiem krótkich ramion chromosomu X a występowaniem typowych cech somatycznych u dziewcząt z ZT, ale różnorodne i nawet niewielkie zaburzenia w chromosomach X też mogą kojarzyć się z niskim wzrostem, jak również nieprawidłowym rozwojem gonad. Prawdopodobnie dla prawidłowego wzrostu i czynności gonad konieczne są dwa prawidłowe chromosomy X.

Badaniem cytogenetycznym można wykazać u 2-5% pacjentek z cechami zespołu Turnera obecność chromosomu Y lub jego fragmentu, niekiedy bardzo małego. Obecnie już możliwe oznaczanie genu SRY metodą PCR może w sposób bardzo dokładny wyjaśnić obecność lub brak białka determinującego płeć - TDF. Jest to praktycznie ważne, bowiem u ponad 25% pacjentek z kariotypem zawierającym chromosom Y lub jego fragment występują nowotwory dysgenetycznych gonad (gonadoblastoma). Obustronna gonadektomia obowiązuje jako postępowanie zapobiegające u wszystkich pacjentek z ZT z obecnością materiału genetycznego chromosomu Y w kariotypie (16).

Tak więc związek przyczynowy między niewyrównaniem chromatyny płciowej w ZT a niedomogą wzrastania i dysgenesją gonad pozostaje nadal nie wyjaśniony.

Dojrzewanie układu kostnego w ZT cechuje się odmiennym rytmem niż u dzieci zdrowych.

Ze względu na anomalie kostne występujące w ZT ocena wieku kostnego w ZT jest niekiedy trudna. Przebieg dojrzewania szkieletu w okresie po urodzeniu w ZT można podzielić na trzy okresy:

1.) stopniowe opóźnianie się wieku kostnego w stosunku do wieku chronologicznego obserwowane od urodzenia do 3-go roku życia. 2.) okres równomiernego przyrostu wieku kostnego w stosunku do wieku chronologicznego od 3-go do 12-go roku życia. 3.) okres stopniowego opóźniania się wieku kostnego w stosunku do chronologicznego po 12 roku życia, przy czym przynasady nie ulegają zamknięciu do 19 roku lub 20 roku życia (14,21,76).

Opóźnienie wieku kostnego w stosunku do kalendarzowego jest cechą stałą w każdym wieku w ZT. W zależności od metody oceny wieku kostnego średnie jego opóźnienie w stosunku do wieku chronologicznego wynosi przed 13 rokiem życia 0,6 lat (metoda RUS), 0,9 lat (metoda oceny 20 kości), 1,0 lat (tylko nadgarstek) i 2,1 lat (metoda GP). Dlatego dokonując oceny wieku kostnego należy zawsze podać stosowaną metodę.

Niski wzrost i zaburzenia proporcji ciała u dziewcząt z ZT stały się podstawą do oznaczeń czynności somatotropowej przysadki.

Dobrze poznaną dziś jednostką chorobową, zarówno z punktu widzenia klinicznego jak genetycznego, jest somatotropowa niedoczynność przysadki i podwzgórza (SNPP). Przyczyną niedoboru wzrostu jest tu brak lub deficyt hormonu wzrostu. Leczenie zaś polega na zastępczym podawaniu ludzkiego biosyntetycznego hormonu wzrostu (hGH). W każdym więc opóźnieniu się tempa wzrastania u dzieci istnieje wskazanie do określenia somatotropowej czynności przysadki.

Od 1985 roku pojawiają się w piśmiennictwie badania w celu

określenia stężenia i aktywności GH we krwi oraz jego rezerwy wydzielniczej w przysadce chorych z ZT. Badania te dotyczą przede wszystkim poszczególnych składowych osi podwzgórzowo - przysadkowo - obwodowej.

Spoczynkowe stężenie GH w surowicy krwi u człowieka wynosi 0-5 ng/ml i wykazuje zmiany w ciągu doby o charakterze spontanicznych wyrzutów, których maksymalne wartości osiągają 20-60 ng/ml. Występowanie nocnych rzutów wydzielania GH jest faktem znanym (19,25,81,118), przy czym najwyższe spontanicznie wyrzuty zachodzą w czasie snu. Około 70-90% całodobowej sekrecji GH ma miejsce pomiędzy 90 a 120 minutą po zaśnięciu. U dzieci, podobnie jak u dorosłych, nocne maksymalne wydzielanie GH jest związane czasowo z występowaniem tzw. fal wolnych w zapisie elektroencefalograficznym w 3 lub 4 fazie snu. Analiza ontogenetycznego rozwoju czynności elektrycznej ośrodkowego układu nerwowego i profilu dobowego wydzielania GH wykazują, że współwystępowanie wyrzutów GH z 3 lub 4 fazą snu rozpoczyna się krótko po porodzie (25).

Badania dzieci w okresie przed pokwitaniem wskazują na istnienie u nich krótkotrwałych, niewielkich wyrzutów GH w ciągu dnia (72), a wyraźne zwiększenie liczby i wielkości wyrzutów występuje późnym wieczorem i we wczesnych godzinach nocnych (28).

Mechanizm leżący u podłoża cyklicznego wydzielania GH do krwi nie jest jeszcze dokładnie poznany. Obserwacje wskazują na nadrzędną rolę regulacji podwzgórza zarówno na cykliczność jak i amplitudę spontanicznych wyrzutów GH. Wpływ ośrodków podwzgórza, uwalniających GH-RH, na przysadkę może mieć charakter pobudzający i hamujący i regulowany jest przez neuronalne anatomiczne połączenia podwzgórza z układem limbicznym i pniem mózgu drogą amin biogennych oraz neuropeptydów (56). W jądrach łukowatych okolicy lejkowatej

podwzgórza wydzielany jest cyklicznie hormon uwalniający - GH-RH (Growth Hormone- Releasing Hormone), podobnie jak somatostatyna inaczej zwana czynnikiem hamującym uwalnianie GH (SRIF - Somatotropin Release Inhibiting Factor). GH-RH pobudza syntezę i wydzielanie GH drogą egzocytozy przez komórki somatotropowe przedniego płata przysadki, a somatostatyna - hamuje. GH jest wydzielany gdy przeważa wpływ GH-RH, a jego sekrecja ulega zahamowaniu gdy przeważa aktywność somatostatyny (11). GH krąży w osoczu krwi w postaci niezwiązanej a jego czas półtrwania wynosi 17-45 min (50). Hormon ten pobudza wzrastanie tkanek działając pośrednio poprzez IGF-I lub inne czynniki wzrostowe, generując ich powstawanie w wielu tkankach organizmu (11). Około 80% krążącego w krwi IGF-I jest produkowane przez wątrobę, pozostałe 20% przez osteoblasty i inne komórki (26).

W przeciwieństwie do innych osi hormonalnych, mechanizmy regulacji stężenia GH w surowicy krwi oparte na sprzężeniach zwrotnych są jeszcze niedostatecznie poznane. Wydaje się, że podwyższony poziom GH i IGF-I mogą hamować wydzielanie GH z przysadki. Pulsacyjne wydzielanie GH u szczurów jest hamowane zarówno przez podanie GH (127), jak i IGF-I (60,121).

Cykliczność wydzielania GH nie jest zjawiskiem wyjątkowym u człowieka, bowiem powtarzająca się rytmiczność zjawisk jest podstawową cechą procesów biologicznych. Przykładem dobrze znanych, odbywających się rytmicznie procesów fizjologicznych u człowieka są naprzemienne okresy snu i czuwania, oddychania, krążenia, temperatury ciała. Ponad 100 fizjologicznych funkcji organizmu ludzkiego podlega rytmom okołodobowym (49,132). Do zjawisk fizjologicznych przebiegających według określonego cyklu dobowego należy też czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego. Poznanie

rytmów dobowego wydzielania hormonów pozwala na dokładniejsze zrozumienie fizjologicznej funkcji gruczołów dokrewnych, jak i zrozumienie istoty zaburzeń tej funkcji w warunkach chorobowych. Znajomość rytmiczności wydzielania hormonów jest wykorzystywana w diagnostyce i leczeniu. Analizą rytmiczności zjawisk biologicznych zajmuje się gałąź nauki zwana chronobiologią, której głównym twórcą jest Franz Helberg. Wprowadził on pojęcie rytmu okołodobowego trwającego u człowieka 24 ± 4 godz., w odróżnieniu od rytmów naddobowych o dłuższym czasie cyklu i poddobowych krótszych od 24 godz. (106). Poczucie czasu regulowane jest przez tzw. zegar biologiczny, którego mechanizm polega przypuszczalnie na procesach syntezy białek w jądrze komórkowym podlegających okresowo przyspieszeniu i hamowaniu. Wydaje się, że istnieje „nadrzędny zegar biologiczny” zlokalizowany w podwzgórzu (ESSOC, Endogenous Self Sustaining Oscilatory Clock) działający poprzez neurohormonalną regulację czynności układu wewnętrznego wydzielania. Rozróżnia się rytmy egzogenne sterowane przez czynniki zewnętrzne takie jak światło, temperatura otoczenia, natężenie pola elektromagnetycznego, promieniowanie słoneczne oraz rytmy endogenne zależne od słabo jeszcze poznanych mechanizmów regulacji nerwowej, chemicznej, auto-para- i endokrynej samokontroli procesów fizjologicznych komórek, tkanek i narządów (17, 24, 49, 132).

Rytmem endogennym jest rytm wydzielania ACTH, w którym wpływ amin sympatykomimetycznych na jądra podwzgórza decyduje o ilości wydzielania hormonu podwzgórza (CRH) i przysadki (ACTH), a regulacja poprzez nadrzędny zegar biologiczny - o jego rytmiczności (98).

Do typowych rytmów egzogennych należą związane ze snem rytmy wydzielania hormonu wzrostu, prolaktyny i hormonu luteotropowego (132). Jak wykazano w doświadczeniach na zwierzętach, światło

odgrywa istotną rolę w wydzielaniu tych hormonów za pośrednictwem „energetycznej” części nerwu wzrokowego, z której bodźce świetlne przenoszone są na układ amin katecholaminowych za pośrednictwem hydroksylazy tyrozynowej, katalizującej przemianę tyrozyny do dihydroksyfenyloalaniny (98).

Dobowy rytm wydzielania GH jest cechą gatunkowo swoistą, jakkolwiek posiada dużą zmienność osobniczą. Próbuje się to wykorzystać w diagnostyce i leczeniu patologii zaburzeń wzrostu. Innymi czynnikami stymulującymi spontaniczne wydzielanie GH są poza snem wysiłek fizyczny i stres. Standaryzowany wysiłek fizyczny (10 minutowy bieg na ruchomej bieżni lub po schodach) znalazł praktyczne zastosowanie w ocenie somatotropowej rezerwy czynnościowej przysadki, obok równie prostych w zastosowaniu, ale mniej dokładnych testów farmakologicznych (78).

Znanymi czynnikami farmakologicznymi, pobudzającymi wydzielanie GH z komórek somatotropowych przysadki, są aminy biogenne: dopaminergiczne (apomorfiną, bromokryptyną, L-DOPA), alfaadrenergiczne (klonidyną), serotoninergetyczne (tryptofan, 5-hydroksytryptofan), antagoniści receptorów betaadrenergicznych (propranolol), inne neurotransmitery (antagoniści receptorów histaminowych H_2 , GABA, kwas gammaaminohydroksybutyrowy, agoniści receptorów nikotynowych układu cholinergicznego), aminokwasy (arginina, leucyna, glicyna, izoleucyna, ornityna), prostaglandyna E_2 oraz peptydy (wazopresyna, glukagon, insulina przez wywołanie hypoglikemii, d-melanotropina, enkefalin). Powszechne zastosowanie znalazły testy farmakologiczne z użyciem następujących czynników pobudzających wyrzut GH: L-DOPA, propranolol, arginina, klonidyna, insulina, glukagon, syntetyczny GH-RH i inne (56).

Mechanizmy wywołujące wyrzut GH pod wpływem tych farmakologicznych

czynników są różne i nie w pełni wyjaśnione. L-DOPA i insulina powodują wyrzut GH przez wzrost wydzielania GH-RH. Klonidyna [2-(2,6-dihlorophenyl) - amino - 2 - imidazolin] i arginina podane egzogennie nie zwiększają poziomu GH-RH, ale działając bezpośrednio na przysadkę powodują wyrzut GH. Również β_1 -blokery wydają się mieć bezpośrednie działanie na przysadkę pobudzające wydzielanie GH, jakkolwiek hamują wydzielanie GH pod wpływem GH-RH. Syntetyczny 29 lub 44 aminokwasowy GH-RH pobudza specyficznie komórki somatotropowe przysadki do wydzielania GH (11).

Maksymalny wyrzut GH uzyskany w tych testach, przekraczający 7 ng/ml wyklucza rozpoznanie całkowitej niedoczynności podwzgórzowo-przysadkowej w zakresie GH (25,46,50). Natomiast określenie częściowego niedoboru GH jest przez różnych autorów różnie przyjmowane. Niektórzy uważają, że postymulacyjny wyrzut GH większy od 10 ng/ml wyklucza częściowy niedobór GH (44,81), inni za taki poziom przyjmują 15 ng/ml (15,19). Do rozpoznania niedoboru hormonu wzrostu konieczne jest stwierdzenie nieprawidłowych wyrzutów GH przynajmniej w dwóch próbach stymulacyjnych. Wykazano bowiem, że pojedyncze testy dają duży odsetek fałszywie negatywnych wyników: L-DOPA - 19,6%, glukagon - 10,4% (25). Inne standardowe testy obciążone są podobnym odsetkiem negatywnie ujemnych wyników: insulinowy - 11,3%, argininowy - 14,2%, argininowo - insulinowy - 11,5% (46), test z ornityną - 10% (44), klonidyną - 8% dla dawki 25 ug i 0% dla dawek wyższych (50).

Wartość diagnostyczna testów stymulacyjnych jest ostatnio dyskutowana, zwłaszcza w odniesieniu do dzieci podejrzanych o częściowy niedobór GH lub zaburzenie jego dobowej sekrecji. U dużej liczby niskorosłych dzieci uzyskano prawidłową odpowiedź GH w standardowych testach, podczas gdy 24-godzinne oznaczenie stężeń GH

wykazało obniżoną spontaniczną sekrecję GH. Stało się to podstawą twierdzenia, że pomiar spontanicznego wydzielania GH jest bardziej czułym badaniem w wykrywaniu niedoboru GH od standardowych farmakologicznych testów (101,128,131). Cytowani autorzy czułość testu spontanicznego wydzielania GH dla wykrywania niedoboru GH określili na 94% i 95 % wszystkich badanych w porównaniu do 44% i 45% przy standardowych testach stymulacyjnych. Dacou Voutetakis i.i. (25), mierząc jedynie maksymalne wyrzuty GH w czasie 30, 60 i 90 min po zaśnięciu, stwierdzili u 96% zdrowych dzieci prawidłowe wyrzuty GH i otrzymali tylko 4% fałszywie negatywnych wyników.

W ocenie spontanicznego wydzielania GH u dzieci z niedoborem wzrostu silna korelacja pomiędzy wartością nocnego wyrzutu GH i 24-godzinne stężenia GH u dzieci przedpokwitaniowych jak i w okresie pokwitania (odpowiednio $r=0,89$ i $0,93$, $p<0,01$), jaką stwierdziła Costin i.i. (19), pozwala na zastąpienie 24-godzinne testu - testem nocnym. Autorzy ci są również zdania, że dzieci niskorosłe, których maksymalne wyrzuty w testach farmakologicznych i nocnym są mniejsze od 15 ng/ml a 24-godzinne poziomy GH niższe od 3 ng/ml, mogą wykazywać częściowy niedobór GH lub zaburzenie w regulacji jego wydzielania.

Jednak, zdaniem innych autorów, wartość diagnostyczna pomiarów spontanicznego wydzielania GH u przedpokwitaniowych dzieci z niedoborem wzrostu jest mniejsza niż standardowych testów stymulacyjnych (81). Oceniając związek tempa wzrastania z sekrecją dobową GH Costin i.i. (19) stwierdzili brak korelacji pomiędzy 24-godzinnym stężeniem GH a tempem wzrastania dzieci zdrowych niskorosłych. Taki sam brak korelacji stwierdzili pomiędzy poziomem IGF-I a tempem wzrostu tych dzieci. Obserwowana natomiast pozytywna korelacja pomiędzy poziomem IGF-I a tempem wzrostu zdrowych

niskorosłych dzieci w okresie pokwitaniowym zależy prawdopodobnie od wpływu hormonów płciowych zarówno na poziom IGF-I, jak i na tempo wzrostu.

W okresie dojrzewania obserwuje się zwiększenie spontanicznego wydzielania GH wyrażające się wzrostem amplitudy pulsów GH (28,101,131). W tym okresie wzrasta również progresywnie poziom GH-RH, swoje maksymalne wartości osiągając w środkowym okresie pokwitania, a następnie obniża się (11). Także stężenie IGF-I we krwi, które wzrasta stopniowo od 1-go do około 9-10 roku życia, w 13-14 r.ż. gwałtownie zwiększa się, po czym stopniowo opada do wartości sprzed okresu pokwitania. Istnieje więc związek czasowy między wzrostem stężenia sterydów płciowych i podwyższaniem się wartości GH-RH, GH i IGF-I w okresie pokwitania. Mechanizm współdziałania tych hormonów w fazie pokwitania nie jest jeszcze dobrze poznany. Postulowano zarówno bezpośredni wpływ testosteronu i estrogenów na powstawanie IGF-I (105) lub na zwiększenie produkcji GH w przysadce (11), bądź też równoczesne działanie tych dwóch grup hormonów na tempo wzrastania w okresie pokwitania (118).

U dzieci otyłych, zarówno wyrzut GH w testach prowokacyjnych jest obniżony (33), jak i częstość spontanicznych wyrzutów GH zmniejsza się (cyt. wg 118).

Badania nad somatotropową czynnością przysadki w ZT, prowadzone przez różnych badaczy, dostarczają sprzecznych danych. Niektórzy badacze obserwowali prawidłową odpowiedź GH przy stosowaniu testów stymulacyjnych (Gelato i.i. 33), inni natomiast uznali odpowiedź za nieprawidłową (Bernardini i.i. 7, Frisch i.i. 31). Kontrowersje dotyczą także spontanicznego wydzielania GH.

W badaniach Ross i.i. (89) w 24-godz. profilach spontanicznego wydzielania GH u dziewcząt z ZT w wieku poniżej 9 lat średni

24-godz. poziom GH był prawidłowy. Natomiast u dziewcząt z ZT w wieku powyżej 9 lat wykazano niższe średnie stężenie GH w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych dziewcząt w wieku pokwitaniowym.

Badania Albertsson-Wikland i.i. (1) wykazały znamienne niższe dobowe wydzielanie GH u dziewcząt z ZT, niezależnie od ich wieku, w porównaniu do zdrowych prawidłowo rosnących dziewcząt i zdrowych niskorosłych dziewcząt.

Bernardini i.i. (7) oraz Pasquino i.i. (68) wykazali znamienne statystycznie niższy średni poziom GH w spontanicznym teście nocnym u dziewcząt z ZT w porównaniu do grupy kontrolnej dzieci z rodzinnym opóźnieniem wzrastania (7,68) i statystycznie wyższy niż u dziewcząt z SNPP (68).

Postulowano również rolę niedoboru IGF-I lub obwodowej oporności na IGF-I w procesie zaburzonego wzrastania w ZT, jakkolwiek zdania autorów na ten temat są także podzielone. Wykazano zarówno obniżone (Ross i.i. 89, Rosenfeld i.i. 87), jak również prawidłowe (Frisch i.i. 31) i podwyższone stężenia IGF-I we krwi u dziewcząt z ZT (Ranke i.i. 75,). Były to jednak stężenia znacznie wyższe od obserwowanych u dzieci z SNPP (Bernardini i.i. 7, Pasquino i.i. 68, Ranke i.i. 75). Ranke i.i. (75) postulują, że za powstawanie IGF-I w tkankach u pacjentek z ZT mogą być odpowiedzialne inne czynniki niż GH, mogące być również przyczyną ich nadwagi, takie jak np. stężenie insuliny we krwi.

Badania Rosenfelda nad wiązaniem IGF-I do komórek hodowli ludzkich fibroblastów wydają się wykluczać hipotezę obwodowej oporności na IGF-I u pacjentek z ZT. Rosenfeld stwierdził prawidłowe wiązanie IGF-I z fibroblastami, prawidłową inkorporację tymidyny i prawidłowe podziały komórkowe fibroblastów po stymulacji IGF-I. Prawidłowe zatrzymywanie w ustroju azotu i fosforanów po pobudzeniu hormonem

wzrostu w ZT wydaje się również potwierdzać prawidłową odpowiedź tkanek docelowych na pobudzenie osi GH - IGF-I u pacjentek z ZT (Zachman wg 75).

Powyższe obserwacje są podstawą różnych programów hormonalnego leczenia celem uzyskania poprawy końcowego wzrostu u dziewcząt z ZT. Wyniki leczenia E, Ox i hGH, podobnie jak wyniki badań somatotropowej czynności przysadki w ZT prowadzonych przez różnych badaczy, dostarczają sprzecznych danych i do tej pory, poza badaniami Rosenfelda i.i., nie ma jeszcze dostatecznych dowodów pozytywnego wpływu tych hormonów na wzrost końcowy leczonych pacjentek.

Estrogeny stosowano w ZT od 1974 roku, wprowadzając różne dawki tych leków. Dotychczas ustalono, że terapia małymi dawkami estrogenów (100ng/kg/dobę) przejściowo poprawia tempo wzrostu leczonych pacjentek z ZT (57,88), ale wydaje się nie mieć wpływu na wzrost końcowy (57,69).

Prowadzone przez Ross i.i. (88) i Martineza i.i. (57) leczenie małymi dawkami E przez okres odpowiednio 6 m-cy i 18 m-cy wykazało znamienne przyspieszenie tempa wzrastania oraz znaczną poprawę prognozy wzrostu końcowego po 6 m-cach leczenia u dziewcząt z ZT w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Po 18 m-cach leczenia jednak stwierdzono nadmierny awans wieku kostnego i dalszy brak poprawy prognozy wzrostu końcowego.

Zdaniem Ross i.i. (88) dawki wyższe od 300 ng/kg/dobę nie przyspieszają tempa wzrastania, natomiast duże dawki ethinyl estradiolu (EE₂) 500-7500 ng/dobę wg Biericha (9) hamują wzrastanie, powodując nadmierne przyspieszenie wieku kostnego oraz wystąpienie cech pokwitania u dziewcząt z ZT (70).

Wydaje się, że leczenie E może mieć znaczenie wspomagające w

leczeniu skojarzonym z hGH, bowiem jak wykazała Cutler i.i. (23), leczenie małymi dawkami E (100 ng/kg/dobę) wpływa na znaczący wzrost poziomu IGF-I u pacjentek z ZT. Jednak zdaniem innych autorów, niezależnie od stosowanej dawki E u dziewcząt z ZT, nie stwierdzono ich wpływu na poziom IGF-I (32,88) oraz GH (57) w surowicy krwi, co może wskazywać na niezależny od GH i IGF-I sposób pobudzania wzrostu przez małe dawki E. Prace Frischa i.i. (30) wykazały pozytywny efekt skojarzonego leczenia E z hGH ze znamienym zwiększeniem tempa wzrastania pacjentek z ZT po 6-ciu miesiącach i jego zmniejszeniem po 12-tu miesiącach. Ross i.i. (88) wykazali, że podawanie EE_2 w dawce 50 ng/kg/dobę wraz z hGH w dawce 0,27 IU/kg/tydzień w trzech podzielonych dawkach zwiększa tempo wzrastania pacjentek z ZT, natomiast w dawce 100 ng/kg/tydzień podawana wraz z hGH 0,45 IU/kg/tydzień już nie przyspiesza wzrastania.

Dotychczas ustalono, że leczenie Oksandrolonem (2-oxo-17-methyl-dihydrotestosteron) uzyskany w 1961 r. przez Pappo i Jung (cyt. wg 91), sterydem anabolizującym uznanym za najmniej przyspieszający dojrzewanie kostne, w dawce 0,07-0,26 mg/kg/dobę (średnio 0,1 mg/kg/dobę), statystycznie znamienne przyspiesza tempo wzrastania zwłaszcza w pierwszym roku leczenia (21,40,47,62,82,92,93,120). Tempo wzrastania zmniejsza się w drugim roku leczenia wynosząc około 4,3 cm/rok (21,22,40,47,82,92,93,120), a w trzecim roku jest równe lub niższe od tempa wzrastania przed leczeniem (40,62,92,93). Przejściowe zwiększenie tempa wzrastania wpływa korzystnie na stan psychiczny pacjentek z ZT, co podkreśla większość autorów, jak również poprawia przejściowo prognozę wzrostu końcowego. Jednak po zakończeniu leczenia tempo wzrastania i prognoza wzrostu końcowego wracają do wartości sprzed okresu leczenia, tak że wzrost końcowy dziewcząt leczonych Ox nie różni się

statystycznie znamienne od wzrostu nieleczonych dziewcząt z ZT (92, 93, 107).

Zdaniem innych autorów leczenie Ox może zwiększyć wzrost końcowy dziewcząt z ZT o około 3-4 cm (65), 4,5 cm (22) lub 6 cm (47, 62). Dawki Ox większe od 0,1 mg/kg/dobę powodowały u około 15% pacjentek objawy uboczne w postaci zwiększenia masy mięśniowej, niewielkiego hirsutyzmu, powiększenia łechtaczki i obniżenia głosu (21, 65, 92, 93, 120).

Stosowane leczenie inną pochodną testosteronu - fluoksymesteronem w dawce 0,06-0,19 mg/kg/dobę powodowało podobne przyspieszenie tempa wzrastania (45, 51) oraz poprawę o około 4 cm wzrostu końcowego pacjentek z ZT (45), jednak wiązało się to z częstszym występowaniem objawów ubocznych i o większym nasileniu, zwłaszcza u pacjentek otrzymujących dawki wyższe od 0,12 mg/kg/dobę (45, 51).

Nie stwierdzono związku tempa wzrostu podczas leczenia Ox (21, 93, 120) lub fluoksymesteronem (45) z kariotypem pacjentek z ZT.

Pierwsze doniesienia sugerujące niedobór GH w ZT oraz wprowadzenie do leczenia rekombinowanych postaci hGH (1985 r.) dały impuls do wielośrodkowych badań mających na celu sprawdzenie czy leczenie syntetycznym GH poprawia wzrost końcowy pacjentek z ZT, ustalenie wielkości skutecznej dawki, optymalnego wieku rozpoczynania leczenia hGH oraz długości trwania terapii w ZT (74, 80, 79, 83, 84, 87, 90, 99, 109, 110, 111, 128, 129, 130). Badania nad zależnością odpowiedzi wzrostowej od dawki hGH wskazują, że u dziewcząt z ZT dla uzyskania poprawy tempa wzrostu należy stosować dawkę co najmniej dwukrotnie wyższą niż dawka substytucyjna podawana pacjentom z SNPP. Rudman i. i. (90) w 1980 r. wykazali po raz pierwszy pozytywny wpływ skojarzonego leczenia GH i Ox na przyspieszenie tempa wzrastania dziewcząt z ZT i stwierdzili, że oba

leki działają raczej synergistycznie niż addytywnie, ponieważ zwiększenie tempa wzrastania dziewcząt leczonych w sposób skojarzony było dwukrotnie wyższe od sumy przyrostu tempa wzrostu osobno dla GH i Ox. Część leczonych hGH pacjentek otrzymywała jednocześnie sterydy anaboliczne lub estrogeny (83,84,87,90,103,116).

Większość autorów obserwowała u pacjentek znamienne zwiększenie tempa wzrostu w pierwszym roku leczenia (74,80,87,100,103,109,110) przy skojarzonym leczeniu hGH i Ox, odpowiednio mniejsze dla samego Ox i hGH. Grupa z USA pod kierunkiem Rosenfelda donosi o utrzymującym się jeszcze podwyższonym tempie wzrostu powyżej 3-go roku leczenia, co wpływa korzystnie na wzrost końcowy leczonych przez tę grupę pacjentek z ZT (13,84,85). Wzrost końcowy dziewcząt otrzymujących leczenie skojarzone był wyższy niż leczonych tylko hGH. Długość ciała większości dziewcząt, które nie zakończyły jeszcze wzrastania, była znamienne większa od prognozowanego wzrostu końcowego przed rozpoczęciem leczenia i u części pacjentek przekraczała 90 centyl dla populacji turnerowskiej. Niektóre z pacjentek jednak, pomimo 4-7 lat leczenia, nie były wyższe niż wskazywała na to prognoza wzrostu końcowego przed rozpoczęciem leczenia (13).

Bardzo wysoki koszt leczenia hGH i duży nacisk rodziców dzieci z ZT na leczenie ich preparatem hGH, a także sprzeczne doniesienia dotyczące wyników tego leczenia, skłoniła nas do podjęcia własnych badań i zajęcia własnego stanowiska odnośnie zasadności i ewentualnie sposobu leczenia. Dodatkową okolicznością, która pozwala na przeprowadzenie badań, jest duża liczba własnych przypadków ZT i długi czas obserwacji pacjentów.

II. C E L P R A C Y

1. Określenie dynamiki uwalniania hormonu wzrostu do krwi u pacjentek z Zespołem Turnera oraz dla porównania u dzieci z IUGR i zdrowych niskorosłych dzieci.
2. Ocena wyników leczenia dziewcząt z ZT biosyntetycznym ludzkim hormonem wzrostu - hGH i porównanie z leczonymi oksandrolonem.
3. Odpowiedź na pytanie czy próba spontanicznego nocnego wyrzutu GH może być wskaźnikiem przy selekcji pacjentów z ZT do leczenia hGH w celu poprawy tempa ich wzrastania oraz czy ma ona znaczenie rokownicze.

III. M A T E R I A Ł I M E T O D Y

1. Charakterystyka badanych grup pacjentów

W obserwacji i leczeniu Kliniki Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Polsko - Amerykańskiego IP Coll. Med. UJ w Krakowie pozostaje około 100 dziewcząt z ZT w wieku od 6 m-cy do 31 lat oraz około 200 dzieci z wewnątrzmacicznym opóźnieniem wzrastania (IUGR) i zdrowych niskorosłych dzieci (SN) w wieku od 3 m-cy do 18 lat.

Badaniom poddano 57 wybranych pacjentów z ZT (gr. I, IV i V), 16 IUGR (gr. II) i 21 SN (gr. III). Zasadnicze badania przeprowadzono w grupie dziewcząt z ZT, a jako grupy porównawcze wprowadzono pacjentów z IUGR i SN.

Rozpoznanie ZT postawiono na podstawie stwierdzenia aberracji chromosomów płciowych oraz typowych dla tego zespołu cech fenotypowych.

W grupie I u 14 pacjentek stwierdzono kariotyp 45,X a u 6 dziewcząt inny kariotyp turnerowski, w grupie IV odpowiednio u 14 i 8 pacjentek, a w grupie V u 7 i 8 pacjentek. Z badań wykluczono pacjentki, których genotyp zawierał materiał genetyczny chromosomu Y.

Masa ciała pacjentów przy urodzeniu w gr. II była niższa lub równa 2500 g. W gr. III - wyższa niż 2500 g.

U pacjentów w gr. II i III wykluczono organiczne przyczyny niedoboru wzrostu, zaburzenia genetyczne, niedoczynność podwzgórzowo-przysadkową w zakresie GH, niedobór hormonów tarczycy, dysplazję kostną i inne przewlekłe choroby opóźniające wzrastanie.

Pokwitanie wszystkich pacjentek z ZT odpowiadało I⁰ wg skali Tannera.

Pacjenci z IUGR w gr. II i SN w gr. III byli również przed okresem pokwitania, z wyjątkiem 2 pacjentów w gr. II i 1 pacjenta w gr. III, których pokwitanie odpowiadało II⁰ wg skali Tannera oraz 1 pacjenta w gr. III w III⁰ skali Tannera.

2. Metody badań diagnostycznych

Czynność somatotropową przysadki u chorych z ZT określono przy zastosowaniu 3-4 standardowych testów farmakologicznej stymulacji wyrzutu GH oraz 12-godzinnego testu nocnego spontanicznego wyrzutu GH (gr. I). Te same oznaczenia wykonano u dzieci z IUGR (gr. II) i SN (gr. III).

Pacjentów w każdej grupie podzielono na dwie podgrupy: dzieci młodszych do 9 roku życia (gr. Ia, IIa, IIIa) i starszych od 9 roku życia (gr. Ib, IIb, IIIb) (Tab. I).

Grupę I stanowiło 20 dziewcząt z ZT w wieku od 4,50 do 13,86 lat, średnio 8,62 lat. 12 pacjentek zaliczono do gr. Ia i 8 pacjentek do gr. Ib.

Grupę II stanowiło 16 pacjentów z IUGR w wieku od 4,11 do 15,07 lat, średnio 9,41 lat (19 chłopców i 2 dziewczęta, po jednej w każdej grupie). Gr. IIa - 8 pacjentów, IIb - 8 pacjentów.

Grupę III stanowiło 21 zdrowych niskorosłych pacjentów, 16 chłopców i 5 dziewcząt w wieku od 1,21 do 15,15 lat, średnio 10,91 lat. Wśród nich było 5 młodszych pacjentów (gr. IIIa) i 16 pacjentów starszych (gr. IIIb) (Tab. I).

W czasie badań pacjenci pozostawali w standardowych warunkach szpitalnych przez okres minimum 2 dni. Otrzymywali normalną dietę, posiłki o godz. 8, 12, 17. Pora snu od 20 do 8. Przed wykonywanymi testami dynamicznymi, które rozpoczynano o godz 7³⁰ dzieci były na czczo po przerwie nocnej.

Czynność somatotropową przysadki określano w czterech standardowych testach prowokacyjnych:

i) Test z klonidyną polegał na jednorazowym doustnym podaniu tego preparatu w dawce $75 \mu\text{g}/\text{m}^2 \text{pc}$ oraz oznaczaniu poziomu GH w surowicy krwi w czasie 0, 60, i 90 min. od podania klonidyny.

ii) Test z klonidyną (jak w pkt. 1) wykonywano po obciążeniu mestranolem $0,1 \text{ mg}/\text{dobę}$ p.o. w pojedynczej dawce wieczornej przez 3 kolejne dni. W czwartym dniu oznaczano stężenie GH jak w teście z samą klonidyną.

iii) Stężenie GH w surowicy krwi z jednoczesnym oznaczeniem glikemii w krwi żyłnej badano w czasie 0, 30, 60, 90 i 120 min po jednorazowym obciążeniu dożylnym insuliną w dawce $0,1 \text{ j}/\text{kg mc}$.

iiii) Test z GRF: po jednorazowym podaniu dożylnym preparatu GRF (Serono) w dawce $1 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ stężenie GH we krwi określano w czasie: -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90 i 120 min.

Spontaniczne wydzielanie GH w 12-godzinnym teście nocnym oznaczono u 17-tu pacjentek w gr. I i u wszystkich pacjentów w grupie II i III w 24 próbkach krwi żyłnej, pobieranych przez wenflon po zaśnięciu dziecka, w 30 minutowych odstępach czasu od godziny 20^{00} do 7^{30} dnia następnego.

Pacjenci z ZT zostali poddani 2-letniemu leczeniu hGH, a także Ox. Wyniki leczenia porównano w grupach: 20 dziewcząt z ZT w wieku średnio 8,63 lat, które otrzymywały hGH (gr.I), oraz 22 pacjentek w wieku średnio 11,65 lat leczonych Ox (gr.IV) (Tab.II A).

Dla oceny czy leczenie samym Ox zwiększa znamienne wzrost dorosły dziewcząt z ZT wybrano 15 pacjentek z grupy IV, które zakończyły wzrastanie i porównano ich wzrost końcowy z wzrostem 15 pacjentek z ZT, które nie otrzymywały żadnego leczenia (grupa V) (Tab.II B).

3. Protokół leczenia

Przed zakwalifikowaniem do leczenia hGH pacjentki były co najmniej przez rok w obserwacji Przychodni Kl. End. Dz. i Mł. PA-IP CM UJ w Krakowie dla oceny tempa wzrostu przed leczeniem.

W okresie przed rozpoczęciem leczenia dziewczęta z ZT nie były leczone estrogenami, androgenami lub hormonem wzrostu. Wykluczono u nich wady układu krążenia, wady układu moczowego i inne przewlekłe choroby mogące wpływać dodatkowo niekorzystnie na rozwój dziecka. W ciągu 2 lat poprzedzających leczenie nie były poddawane żadnym zabiegom chirurgicznym. Pokwitanie wszystkich pacjentek z ZT odpowiadało I⁰ wg skali Tannera, a poziomy estradiolu we krwi były niskie (poniżej 20 pg/ml). Czynność tarczycy oceniana na podstawie stężenia T₃, T₄ i TSH we krwi u wszystkich pacjentek była prawidłowa. U żadnej nie stwierdzono cukrzycy.

Po wykonaniu badań diagnostycznych 19 pacjentek z ZT (grupa I) otrzymywały hGH w codziennych wstrzyknięciach podskórnych po kolacji, około 1 godz. przed zaśnięciem dziecka, w dawce 20 IU/m²pc/tydz. (17 pacjentek) lub w dawce 40 IU/m²pc/tydz (3 pacjentki) przez okres 6 do 36 m-cy, średnio 21,16 m-cy. Stosowano rekombinowane postaci hGH: Norditropina f-my Novo Nordisk (Dania), Genotropina f-my Kabi (Szwecja), Protropina f-my Genentech (USA). Oksandrolon (Anavar f-my Searle) w dawce 0,05-0,1 mg/kg/dobę podawano 22 pacjentkom (grupa IV) przez okres 7-54 m-cy, średnio 20 miesięcy.

Leczenie hGH rozpoczęto średnio w wieku 9,5 lat a Ox w wieku średnio 11,6 lat. Żadna z leczonych hGH pacjentek nie zakończyła wzrostu (Tab. XIV).

Protokół badań został zatwierdzony przez Komisję Etyczną Collegium

Medicum UJ w Krakowie. Uzyskano pisemną zgodę rodziców na badania diagnostyczne i leczenie.

4. Metody laboratoryjne

Surowicę krwi po odwirowaniu zamrażano w temperaturze -20°C do czasu oznaczeń radioimmunologicznych. Wszystkie próbki surowicy krwi pacjentki analizowane były w tym samym zestawie RIA. We wszystkich powyższych testach poziomy GH określone były metodą RIA DAPG, Polaton Świerk, Polska przy zastosowaniu przeciwciał poliklonalnych. Czułość testu wynosiła 0.5 ng/ml. Współczynnik zmienności śródzestawowej wynosił 8% a zmienności międzyzestawowej 10%. Poziom T₃, T₄ i insuliny w surowicy krwi (IRI) oznaczany był również metodą RIA DAPG, Polaton Świerk, Polska. Poziom TSH i fT₄ oznaczany był zestawem f-my Farnos Diagnostica, Finlandia.

Poziom IGF-I określany był w pojedynczej próbce krwi metodą RIA przy użyciu zestawu Metgenix, Belgia. Przeliczenia jednostek IU/ml na ng/ml dokonano przy użyciu wzoru $\text{ng/ml} = \text{IU/ml} \times 25 / 0,13$. Poziomy LH, FSH, T, E i PRL określano przy użyciu zestawu RIA f-my Farnos Diagnostica, Finlandia. Badania RIA wykonywano w Pracowni Izotopowej Zakładu Biochemii PA-IP Coll. Med. UJ w Krakowie.

U pacjentek leczonych hGH lub Ox co 3 miesiące w czasie kontrolnych wizyt wykonywano badanie przedmiotowe, pomiar RR i pomiary antropometryczne: 3-krotny pomiar wzrostu, pomiar masy ciała (MC) i proporcji ciała. Badano ogólnie mocz, poziom glikemii na czczo, Hb A₁ oraz poziomy hormonów T₃, T₄, TSH, LH, FSH, E₂, IRI i IGF-I.

Co 1 rok określany był wiek kostny metodą Greulich'a i Pyle'a (35) oraz obliczano wskaźnik wiek wzrostowy/wiek kostny (WW/WK) i prognozę wzrostu końcowego metodą Bayley-Pinneau (PAH) (6) oraz

metodą Lyon-Preece-Grant (LPG) (29,54). Dla oceny tempa wzrostu (GV) i wieku kostnego (WK) stosowano siatki centylowe dla dzieci z ZT opracowane przez Lyona, Preece'a i Granta (54), dla pozostałych - standardy wzrostu zdrowej populacji wg Tannera (113,114). Dla oceny tempa wzrastania przyjęto minimalny odstęp czasowy 6 miesięcy.

Wartości wzrostu dziewcząt z ZT w grupie I, IV i V wyrażono w wartościach bezwzględnych (cm) oraz w skorelowanych odchyleniach standardowych w odniesieniu zarówno do standardów zdrowych dzieci (H-SDS) (113,114), jak i populacji turnerowskiej (H-SDSt) (29,54). W grupie II i III wzrost dzieci wyrażono w wartościach bezwzględnych (cm) i w odniesieniu do standardów wzrastania zdrowej populacji wg Tannera (H-SDS) (113,114).

H-SDS (Height Standard Deviation Score) obliczano przy zastosowaniu wzoru: $H-SDS = [\text{aktualny wzrost (cm)} - \text{średni wzrost dla wieku (cm)}] / 0,5 \times [\text{średni wzrost dla wieku (cm)} - \text{średni wzrost dla 3-go centyla w tym wieku (cm)}]$ (113,114), a dla dziewcząt z ZT wg wzoru: $H-SDSt = [\text{aktualny wzrost (cm)} - \text{średni wzrost dla wieku (cm)}] / SD$ wzrostu dla wieku, gdzie $SD = 0,047 \times \text{średni wzrost dla wieku (cm)}$ (29).

Wskaźnik wzrost/masa ciała (BMI) obliczono dla każdego pacjenta wg wzoru: $BMI (cm/kg) = \text{wzrost (cm)} / \text{masa ciała (kg)}$.

PAH (Predicted Adult Height - przewidywany wzrost końcowy) metodą Bayley-Pinneau obliczano mnożąc aktualny wzrost pacjenta (cm) przez zamieszczony w tabeli mnożnik właściwy dla danej płci, aktualnego wieku kostnego określonego metodą Greulich-Pyle'a i aktualnego wieku chronologicznego (6).

Metodę przewidywania wzrostu końcowego - LPG zastosowano tylko u dziewcząt z ZT. Opiera się ona na założeniu, że wzrost pacjentki z ZT, określony w centylach w stosunku do jej wieku, nie zmienia się w

odniesieniu do norm wzrastania populacji dziewcząt z ZT (54). Dla uzyskania prognozy wzrostu końcowego metodą LPG obliczano aktualny percentyl wzrostu dla wieku chronologicznego a wzrost końcowy odpowiadał temu samemu percentylowi w wieku dojrzałym 20 lat. Aktualny i prognozowany wzrost końcowy pacjentki z ZT wyrażono również w postaci H-SDSt (29). Wzrost końcowy danej pacjentki oblicza się wówczas z równania: $LPG (cm) = 143,0 \text{ cm} + (\text{aktualny H-SDSt} \times 6,7)$, gdzie 143,0 cm jest średnim wzrostem końcowym całej populacji turnerowskiej, a 6,7 odchyleniem standardowym tej średniej (SD). Ponieważ SD dla wzrostu obliczony przez Lyonsa wynosi 0,047 x średni wzrost dla ZT dla wieku chronologicznego (W CH) (cm), równanie przyjmie postać: $LPG (cm) = 143 \text{ cm} + (\text{aktualny H-SDSt}) \times (0,047 \times 143 \text{ cm})$. Po uproszczeniu $LPG (cm) = 143 \text{ cm} \times \text{aktualny wzrost pacjenta (cm)} / \text{średni wzrost dla ZT odpowiadający wiekowi chronologicznemu pacjenta (cm)}$.

Powyższe równanie pozwala obliczyć tzw. czynnik skalujący (s) będący ilorazem 143 cm / średni wzrost dla ZT odpowiadający W CH pacjenta (cm). Wówczas $LPG (cm) = \text{aktualny wzrost pacjenta (cm)} \times s$ (29,54).

Prognozę wzrostu końcowego T-HT (Target Height) obliczono na podstawie wzrostu rodziców, osobno dla dziewcząt i chłopców. Dla dziewcząt użyto wzoru: $THT (cm) = [\text{wzrost ojca (cm)} - 13 \text{ cm} + \text{wzrost matki (cm)}] / 2$, a dla chłopców: $T-HT (cm) = [\text{wzrost ojca (cm)} + \text{wzrost matki (cm)} + 13 \text{ cm}] / 2$.

T-SDS (Target-Standard Deviation Score - skorelowane odchylenie standardowe wzrostu końcowego obliczonego metodą T-HT), liczone z uwzględnieniem płci dziecka wg wzoru: $T-SDS = [T-HT (cm) - \text{średni T-HT (cm)}] / 0,047 \times \text{średni T-HT (cm)}$ (113,114).

Prognoza T-HT, liczona w oparciu o wzrosty rodziców, informuje jaki wzrost końcowy może osiągnąć zdrowe dziecko tych rodziców.

Pomiary antropometryczne wykonywano w Pracowni Antropometrycznej PA-IP w Krakowie. Wiek kostny oceniał ten sam radiolog w Samodzielnej Pracowni Radiologicznej PA-IP w Krakowie.

5. Metody statystyczne

Uzyskane wyniki poddano opisowej analizie statystycznej obliczając średnią, odchylenie standardowe i błąd standardowy. Przed przystąpieniem do analizy statystycznej zweryfikowano hipotezę o zgodności rozkładów badanych cech z rozkładem normalnym (test Kołmogorowa-Smirnowa).

Dla porównania wyników w grupach użyto testu T-Studenta dla cech niezależnych oraz testu T-Studenta dla cech zależnych. W przypadku porównywania większej niż dwie liczby średnich stosowano analizę wariancji z testem wielokrotnego rozstępu Duncana. Badanie zależności statystycznych dokonywano przy użyciu współczynnika korelacji Pearsona oraz testu rang Kendalla. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Obliczeń statystycznych dokonano w Pracowni Informatyki PA-IP, Coll. Med. UJ w Krakowie.

Wyniki oznaczeń GH w teście nocnym poddano analizie komputerowej przy zastosowaniu programu Pascal Pulsar Merriama i Wachtera w modyfikacji Ross (58,59). Program Pulsar Pascal wykrywa wyrzuty GH rozpoznając znaczące zwyżki poziomu GH ponad linią podstawową, w odniesieniu zarówno do wysokości jak i czasu ich trwania, w oparciu o zależne od poziomu GH odchylenie standardowe i ilość punktów wyższych od ustalonej wartości odchylenia standardowego zestawu RIA dla oznaczenia GH.

Parametry od G(1) do G(5) tego programu ustalono: G(1)=6,5, G(2)=5,2, G(3)=3,8, G(4)=3,0, G(5)=2,4. Smoothing time ustawiono jako połowę czasu trwania testu tzn. 6 godz. dla 12 godzinowego

profilu GH. Splitting parameter (splitting cutoff) ustalono 2,7, a weight assigned to peaks wynosił 0,05. Program pozwalał określić u każdego pacjenta średnie stężenie GH, jego największą wartość (max. pik GH) i czas jego wystąpienia, liczbę (częstość) pików, średnią wielkość pików, średnią amplitudę pików GH, średni czas trwania pików, średni odstęp czasowy pomiędzy pikami oraz średnią powierzchnię pików. Pole pod krzywą GH (AUC - Area Under the Curve) obliczona była powyżej wartości podstawowej GH.

IV. W Y N I K I

1. Tabela III przedstawia indywidualne dane auksologiczne pacjentek z ZT (gr. Ia i Ib). W obu podgrupach wiekowych stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy średnimi wartościami wieku chronologicznego (W CH), wzrostu, skorelowanego odchylenia standardowego wzrostu (H-SDS) i wieku kostnego (WK) ($p < 0,001$) oraz wartości wskaźnika WW/WK, wagi i wartości wskaźnika BMI ($p < 0,05$). Pacjentki w obu podgrupach nie różniły się skorelowanym odchyleniem standardowym wzrostu dla dziewcząt z ZT (H-SDSt), % nadwagi, tempem wzrastania (GV) oraz wzrostem matki, wzrostem ojca, średnim wzrostem rodziców, prognozą wzrostu końcowego, liczoną w oparciu o wzrosty rodziców (T-HT) i skorelowanym odchyleniem standardowym wzrostu końcowego liczonym w oparciu o wzrosty rodziców (T-SDS). Świadczy to o prawidłowej selekcji materiału.

Różnice statystyczne, jak i brak różnic statystycznych, pomiędzy średnimi wartościami danych auksologicznych pacjentek młodszych i starszych z IUGR (Tab.IV), dotyczą tych samych cech auksologicznych jakie oceniono u dziewcząt z ZT (gr.I) i świadczą również w tej grupie o prawidłowym podziale na podgrupy wiekowe.

Tabela V przedstawia indywidualne dane auksologiczne dzieci SN (gr.III). Podgrupy wiekowe IIIa i IIIb różnią się pomiędzy sobą wartościami W CH, wzrostem ($p < 0,01$), WK, masą ciała ($p < 0,001$) oraz, w odróżnieniu od gr I i II, T-SDS, % nadwagi ($p < 0,05$), jakkolwiek średnie wartości % nadwagi w gr.IIIa (-10%) i w gr IIIb (+5,6%) mieszczą się jeszcze w prawidłowych granicach. Nie różnią się natomiast wartościami T-HT, H-SDS, GV, wskaźnika WW/WK, wskaźnika BMI, wzrostem matki, wzrostem ojca i średnim wzrostem rodziców. Świadczy

to o prawidłowej selekcji materiału w gr.III.

Tak więc grupy I, II i III są prawidłowo dobrane, bowiem średnie wartości danych auksologicznych w porównywanych grupach, z wyjątkiem % nadwagi i T-HT, nie różnią się pomiędzy sobą znamienne (Tab.VI).

2. Rycina 1 przedstawia indywidualne maksymalne wyrzuty GH w gr.I u pacjentek z ZT w teście z klonidyną (A), klonidyną po obciążeniu mestranolem (B), insuliną (C), GRF (D) oraz w 12 godz teście nocnym (E). W teście z klonidyną 10 z 19 badanych dziewcząt z ZT (52,6%) uzyskało wyrzuty niższe od 7 ng/ml (Ryc.1A). Trzydniowe obciążenie mestranolem przed wykonaniem testu z klonidyną zwiększyło wyrzuty GH; tylko 2 spośród 12 pacjentek (16,7%) uzyskały maksymalne wyrzuty niższe od 7 ng/ml. U pozostałych wyrzuty GH były większe od 10 ng/ml (Ryc.1B). W teście insulinowym 5 spośród 18 badanych (27,8%) uzyskało wyrzuty niższe od 10 ng/ml i tylko 1 pacjentka (5,5%) wyrzut niższy od 7 ng/ml (Ryc.1C). Wykonany u 5 chorych test z GRF wykazał u wszystkich wyrzuty wyższe od 10 ng/ml (Ryc.1D). W teście spontanicznego nocnego wyrzutu GH tylko jedna (5,9%) uzyskała maksymalny wyrzut GH mniejszy od 7 ng/ml a u pozostałych były one wyższe od 10 ng/ml (Ryc.1E). U dwóch dziewcząt z ZT (nr 8 w gr.Ia, nr 18 w gr.Ib), u których uzyskano niższy od 10 ng/ml maksymalny wyrzut GH w testach farmakologicznych, w teście nocnym maksymalne wyrzuty GH były prawidłowe i wynosiły odpowiednio 28,2 ng/ml i 14,9 ng/ml. U 1 pacjentki z ZT (nr 4 w gr.Ia), u której w teście nocnym uzyskano niski maksymalny wyrzut GH (6,98 ng/ml), po obciążeniu insuliną maksymalny wyrzut GH wynosił 22,68 ng/ml a w teście z klonidyną po mestranolu 26,5 ng/ml (Tab.VIII, Ryc.1).

Średnie maksymalne wyrzuty i stężenia GH w standardowych testach stymulacyjnych z klonidyną, klonidyną po mestranolu, GRF, teście nocnym były wyższe u młodszych dziewcząt z ZT (gr.Ia) niż u

starszych (gr.Ib), jednak nie różniły się statystycznie znamienne (Tab.VII).

Tak więc w całej grupie pacjentów z ZT (gr.I) najwyższe wyrzuty GH uzyskano po podaniu GRF, niższe w teście nocnym, z klonidyną, próbie z klonidyną po mestranolu i po insulinie.

Maksymalny wyrzut i średnie stężenie GH w teście z klonidyną i z insuliną wykazały znamienne korelację ($p < 0,001$), natomiast testy z GRF i z klonidyną po mestranolu nie wykazywały korelacji z testem z samą klonidyną i insuliną oraz pomiędzy sobą.

Nie stwierdzono zależności statystycznej max. wyrzutów i średniego stężenia GH w testach standardowych a W CH, WK, wzrostem, H-SDSt, wagą, % nadwagi, GV i prognozą LPG wzrostu dorosłego.

U wszystkich dzieci w grupach II i III (IUGR i SN) wyrzuty GH w trzech testach stymulacyjnych były większe od 10 ng/ml.

3. Indywidualne wyniki nocnego wyrzutu GH u pacjentek z ZT w grupach Ia i Ib przedstawia tabela VIII. W grupie młodszych (do 9 lat) stwierdzono nieznacznie wyższe średnie wartości maksymalnego wyrzutu GH, stężenia GH, całkowitego pola pod krzywą GH (AUC) i pola pod krzywą w przeliczeniu na 1 godzinę testu nocnego (AUC/h) oraz liczby pików GH. Natomiast średnie wartości pików, amplitudy pików, powierzchni pików, czasu trwania pików i odstępu czasowego pomiędzy pikami GH w grupie dziewcząt powyżej 9 lat były nieco wyższe. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy obu grupami wiekowymi w zakresie żadnego z parametrów testu nocnego.

W grupie II (IUGR) średnie wartości parametrów testu nocnego w obu grupach wiekowych pacjentów nie różniły się statystycznie znamienne (Tab.IX). Nie stwierdzono również statystycznie istotnych różnic pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami niskorosłymi (gr. III) (Tab.X).

Wybrane indywidualne 12-godź. profile GH u pacjentów poniżej 9 lat życia (Ryc.2, 3) oraz pacjentów powyżej 9 lat (Ryc.4 i 5) wskazują, że spontaniczna sekrecja GH u pacjentów z ZT, IUGR i SN była bardzo różnorodna w odniesieniu do wszystkich badanych parametrów i nie wykazywała zbieżności z wiekiem pacjenta. W każdej grupie byli pacjenci z niskim średnim stężeniem GH (AUC<2000) i zarówno niską (<3 piki/noc) (Ryc.2A, 4A), jak i wysoką częstością pików GH (>3 piki/noc) (Ryc.2B i 4B) oraz pacjenci z wysokim średnim stężeniem GH i małą liczbą pików GH (Ryc.3C, 5C), jak również dużą liczbą pików (Ryc.3D i 5D). Również pole pod krzywą GH, średnie stężenie GH, częstość i amplituda pików GH w 12 godzinnym teście nocnym w żadnej z trzech grup badanych pacjentów (Tab.VIII, IX, X), jak również pomiędzy grupami młodszych i starszych (Tab.XI) nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dzieci poniżej 9 lat i powyżej 9 lat. Dane te w zestawieniu z faktem znamienego zwiększania się spontanicznego wydzielania GH u zdrowych dzieci powyżej 9 lat życia wskazują, że u badanych dziewcząt z ZT, IUGR, jak i SN w wieku powyżej 9 lat nie nastąpił wzrost sekrecji GH.

Porównując średnie wartości maksymalnego wyrzutu GH, stężenia GH, AUC, AUC/h, średniej wielkości pików, amplitudy pików, powierzchni pików i czasu trwania pików w grupie I, II i III (Tab.XII) stwierdza się, że były one najwyższe w grupie III, niższe w grupie I i najniższe w grupie II. We wszystkich grupach liczba pików GH w czasie nocy była podobna i wynosiła około $4 \pm 1,5$ piki GH/noc (zakres od 1 do 7 pików/noc). Odstęp czasowy pomiędzy pikami był najdłuższy w grupie II, krótszy w grupie I i najkrótszy w grupie III. Testem wielokrotnego rozstępu Duncana nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy trzema porównywanymi grupami w odniesieniu do przedstawionych parametrów testu nocnego. Natomiast maksymalny

wyrzut GH w grupie II (IUGR) występował średnio w 322,5 min po zaśnięciu, statystycznie znacznie później niż w grupie dziewcząt z ZT i pacjentów SN (odpowiednio w 204,7 min i 210 min), ($p=0,0279$) (Tab.XII).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wynikami testów stymulacyjnych i testu nocnego u pacjentek z ZT. Również we wszystkich trzech grupach pacjentów nie było statystycznie znamiennej korelacji między maksymalnym wyrzutem GH, stężeniem GH, AUC, AUC/h, średnią wielkością pików, amplitudą pików, powierzchnią pików, czasem trwania pików i odstępem czasowym pomiędzy pikami GH a W CH, WK, wzrostem, H-SDS, masą ciała, % nadwagi, GV i prognozą LPG wzrostu dorosłego. Tak więc u wszystkich badanych parametry auksologiczne nie korelowały z wielkością wyrzutu i stężenia GH.

4. Wyniki leczenia hGH dziewcząt z ZT przedstawia tabela XIII.

W grupie młodszych dziewcząt z ZT (gr. Ia) leczenie hGH rozpoczęto w wieku chronologicznym $7,79 \pm 1,89$ lat, (zakres 4,72-10,86 lat), wieku kostnym $6,12 \pm 2,59$ lat, (zakres 2,5-11,0 lat), a w grupie starszych (gr. Ib) w wieku chronologicznym $11,72 \pm 1,54$ lat, (zakres 9,8-13,9 lat) i wieku kostnym $9,64 \pm 1,86$ lat, (zakres 7,5-12 lat). Odchylenie standardowe wzrostu wynosiło $-2,73 \pm 0,8$, (zakres $-3,64 - (-1,49)$) w gr. Ia i $-3,95 \pm 0,42$, (zakres $-4,49 - (-3,2)$) w gr. Ib (Tab.XIII).

Ryc. 6 przedstawia tempo wzrostu i przyrosty tempa wzrostu pacjentek z ZT w okresie 2-letniego leczenia hGH, osobno dla dziewcząt w gr. Ia, gr. Ib oraz dla wszystkich dziewcząt w gr. I. Średnie tempo wzrastania przed okresem leczenia było wyższe u młodszych dziewcząt ($4,47$ cm/rok), niż u starszych ($3,52$ cm/rok), a w całej grupie 20 pacjentek leczonych hGH wynosiło średnio $4,09$ cm/rok (różnice statystycznie nieznamienne) (Ryc. 6A).

Wprowadzenie hGH zwiększało znamienne tempo wzrastania w obu

grupach pacjentek do ok. 8 cm/rok w I półroczu leczenia, niezależnie od tempa wzrostu pacjentek przed leczeniem. W następnych półrocznych okresach 2-letniego leczenia tempo wzrastania zmniejszało się, co było wyraźniejsze u starszych pacjentek, ale było nadal statystycznie znamienne wyższe od tempa wzrastania przed leczeniem ($p < 0,001$).

W I półroczu leczenia przyrosty tempa wzrastania u starszych pacjentek były wyższe niż u młodszych. Natomiast w następnych okresach leczenia odwrotnie, młodsze pacjentki rosły lepiej niż starsze (Ryc. 6B).

Rycina 10A przedstawia indywidualne krzywe wzrostowe pacjentek z ZT leczonych hGH. U dwóch dziewcząt (gr. Ia, nr, nr 11, 20) stwierdziliśmy słabą odpowiedź na hGH lub jej brak (Tab. XIII, Ryc. 10A). W przypadku pacjentki nr 11 tempo wzrastania zmniejszyło się z 4,4 cm/rok przed leczeniem do 1,2 cm/rok po hGH, w związku z czym leczenie zakończono po 3 miesiącach. Tempo wzrostu pacjentki nr 20 wynoszące 4,6 cm/rok przed leczeniem zmniejszyło się do 2,4, 3,3 i 2,7 cm/rok w kolejnych półrocznych okresach leczenia, ale w IV kwartale leczenia hGH zwiększyło się do 5,2 cm/rok.

Prognoza wzrostu dorosłego LPG przed rozpoczęciem leczenia była zbliżona w obu grupach pacjentek ($140,50 \pm 5,5$ cm, zakres 132,6-148,9 cm u młodszych i $140,99 \pm 5,5$ cm, zakres 125,9-149,8 cm u starszych) i poprawiała się znamienne ($p < 0,001$) w czasie 2-letniego leczenia hGH, zwłaszcza u młodszych pacjentek. Po 2 latach leczenia prognoza LPG poprawiła się o 9,99 cm u młodszych pacjentek (150,49 cm), a u starszych - o 1,74 cm (142,73 cm) (Ryc. 7A).

Prognoza PAH znamienne poprawiała się w czasie leczenia hGH (Ryc. 7B) tylko u młodszych pacjentek ($p < 0,01$). Po 2 latach leczenia była o 5,52 cm lepsza niż przed leczeniem u młodszych pacjentek

(147,35 cm), a u starszych nie poprawiła się (143,95 cm). Było to przypuszczalnie wynikiem większego awansu wieku kostnego po 2 latach leczenia u starszych pacjentek (3,13 lat), niż u młodszych (2,76 lat) (Ryc.8A) i omówionym powyżej mniejszym tempem wzrastania u starszych (Ryc.6A i B).

Średnia wartość prognozy PAH zarówno po 1-szym roku, jak i po 2 latach leczenia była niższa od prognozy LPG w obu grupach wiekowych pacjentek, co wiąże się z przyrostem wieku kostnego pacjentek, wynoszącym średnio w obu grupach pacjentek 1,57 lat w pierwszym roku leczenia i 2,83 lat po 2 latach leczenia (Ryc.8A). Wiek kostny jest głównym parametrem przy prognozowaniu metodą PAH, a nie jest uwzględniany przy obliczaniu wzrostu końcowego metodą LPG.

Wartość wskaźnika WW/WK była wyższa przed leczeniem u młodszych dziewcząt (1,00) niż u starszych (0,83) (Ryc.8B). Po 2 latach leczenia hGH wartość tego wskaźnika obniżyła się u młodszych dziewcząt (0,85), a pozostała niezmienną u starszych (0,83). Poprawa prognozy LPG, a także PAH w ZT, zwłaszcza u dziewcząt młodszych, przemawia za małą przydatnością wskaźnika WW/WK do prognozowania wzrostu w ZT w czasie leczenia hGH. Jakkolwiek średnie różnice wyników 2-letniego leczenia hGH pomiędzy grupą Ia i Ib były widoczne, nie stwierdzono między nimi znamienności statystycznej, być może z powodu dużego rozrzutu wyników i zbyt małej liczebności grupy Ib.

Nie stwierdzono też korelacji prognozy wzrostu LPG i PAH z prognozą opartą o wzrosty rodziców (T-HT i T-SDS).

5. Ponieważ pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentkami z ZT (graniczna wartość wieku 9 lat), nie było różnic statystycznych w odniesieniu do wszystkich parametrów testu nocnego i parametrów auksologicznych w czasie leczenia hGH, porównano wyniki leczenia hGH

z wynikami leczenia Ox pomiędzy całą grupą I a grupą IV pacjentek z ZT (Tab.XIV, XV).

Średnie tempo wzrastania pacjentek z ZT przed okresem leczenia (Ryc.9) było nieco wyższe w gr.I niż IV (4,1 cm/rok w gr.I i 3,6 cm/rok w gr.IV). Obydwa sposoby leczenia przyspieszały tempo wzrastania pacjentek z ZT, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia: 6,8 cm/rok po hGH i 5,6 cm/rok po Ox, a w drugim roku leczenia odpowiednio do 6,1 cm/rok i 5,1 cm/rok. Jakkolwiek w obu grupach tempo wzrastania zmniejszało się w drugim roku leczenia, to jednak było znamienne wyższe od tempa wzrastania przed leczeniem (Ryc.9A). Przyrosty tempa wzrastania pacjentek leczonych hGH były większe niż u leczonych Ox i wynosiły odpowiednio 2,8 cm/rok i 2,1 cm/rok po 1 roku leczenia oraz odpowiednio 1,9 cm/rok i 1,6 cm/rok po 2 latach leczenia (Ryc.9B). Wszystkie różnice jednak nie były statystycznie znamienne.

Rycina 10 przedstawia indywidualne krzywe wzrostowe pacjentek z ZT leczonych hGH (A) i Ox (B). Przebieg tych krzywych w obu grupach był podobny. W obu grupach znajdowały się również chore z słabym tempem wzrastania tzw. "bad responders". I tak brak reakcji na leczenie hGH wykazywały 2 pacjentki (10,5%) (Tab.XIII) a na leczenie Ox nie zareagowały 3 pacjentki w gr. IV (nr,nr 2, 20, 21) (13,6%) (Tab.XIV). U pacjentek nr 20 i nr 21 z grupy IV, u których leczenie rozpoczęto w 14,5 roku życia, przy wieku kostnym 11 lat, tempo wzrostu wynoszące przed leczeniem odpowiednio 4,92 i 7,08 cm/rok uległo nawet niewielkiemu zmniejszeniu w czasie leczenia Ox, odpowiednio 4,46 i 2,04 cm/rok w pierwszym roku leczenia. U tych chorych nie kontynuowano leczenia Ox. U pacjentki nr 2 z grupy IV, u której leczenie rozpoczęto w 9 roku życia przy wieku kostnym 6,83 lat, wystąpił przejściowy brak odpowiedzi wzrostowej na leczenie Ox:

tempo wzrostu w 1 roku leczenia nie wzrosło (5,88 cm/rok przed leczeniem i 5,64 cm/rok w 1 roku leczenia), natomiast w drugim roku leczenia zwiększyło się do 7,56 cm/rok.

Wpływ obu sposobów leczenia na wskaźniki wzrostu oraz prognozę końcową LPG u pacjentek z ZT przedstawia rycina 11. Skorelowane odchylenie standardowe wzrostu dla populacji turnerowskiej - (H-SDSt) (Ryc.11A) oraz prognoza wzrostu końcowego LPG (Ryc.11B) były przed leczeniem prawie równe w obu grupach (-0,32, 140,7 cm w gr.I oraz -0,25, 141,5 cm w gr.IV). Wartości H-SDSt i LPG zwiększyły się w obu grupach: do +0,28, 145,84 cm w gr.I i +0,06, 143,8 cm w gr.IV po 1 roku leczenia i do +0,68, 148,4 cm w gr.I i +0,3, 145,5 cm w gr.IV po 2 latach leczenia. Wszystkie wartości nie różniły się jednak statystycznie znamienne.

Natomiast przyrost wieku kostnego dziewcząt leczonych hGH był statystycznie znamienne większy od przyrostu wieku kostnego leczonych Ox i wynosił odpowiednio $1,57 \pm 0,57$ lat po hGH i $1,16 \pm 0,39$ lat po Ox po 1 roku leczenia ($p < 0,05$) oraz $2,83 \pm 0,62$ po hGH i $2,18 \pm 0,58$ lat po Ox po 2 latach leczenia ($p < 0,05$) (Ryc. 12).

Wartość wskaźnika WW/WK przed leczeniem była wyższa u dziewcząt leczonych hGH niż leczonych Ox (odpowiednio 0,93 i 0,81) (Ryc.13A). Po 1 roku leczenia wartość ta zmniejszyła się u leczonych hGH, a u leczonych Ox - pozostała prawie niezmienną (odpowiednio 0,85 i 0,84). Po 2 latach sytuacja zmieniła się na korzyść hGH w porównaniu do Ox, po którym wskaźnik WW/WK nieznacznie obniżył się (odpowiednio 0,85 i 0,80). Jednak w obu grupach wartości wskaźników WW/WK nie różniły się statystycznie znamienne.

Prognoza PAH, która w obu sposobach leczenia była podobna przed leczeniem (odpowiednio 142,9 w gr.I i 142,8 cm w gr.IV) i po 1 roku leczenia (odpowiednio 144,4 cm i 144,2 cm), w 2 roku wyraźnie

poprawiła się na korzyść hGH (odpowiednio 146,7 cm i 142,4 cm) (Ryc.13B). Prognoza PAH przed leczeniem była lepsza od prognozy LPG w obu grupach, co wynika z opóźnienia wieku kostnego w stosunku do wieku chronologicznego u dziewcząt z ZT średnio o 1,9 lat w obu grupach (Tab.XV).

Nie stwierdzono korelacji między wynikami leczenia hGH lub Ox (GV, H-SDSt, LPG, WW/WK i PAH) a wskaźnikami auksologicznymi przed leczeniem u dziewcząt z ZT. U pacjentek z ZT leczonych hGH brak korelacji między prognozą wzrostu końcowego LPG po 2 latach leczenia a prognozą przed leczeniem wskazuje na lepszy efekt leczenia hGH niż Ox. Potwierdzały to też poprawa prognozy PAH po leczeniu hGH, jakiej nie zanotowano po leczeniu Ox.

Nie wykazano też istotnych statystycznie korelacji między prognozą wzrostu końcowego (LPG i PAH) a średnim wzrostem ojca, matki, obojga rodziców łącznie, a także prognozą T-HT i T-SDS (Tab.XV) przy obu sposobach leczenia.

Tab.XVI przedstawia porównanie wartości wzrostu końcowego oraz cech auksologicznych leczonych (gr.IV) i nieleczonych Ox pacjentek z ZT (gr.V). Średni wzrost końcowy leczonych Ox (143,56±3,78 cm, zakres 139-151 cm) i nieleczonych (140,28±4,69 cm, zakres 133-147 cm) różnią się statystycznie istotnie ($p<0,05$) (Ryc.14A). Wartości H-SDSt wzrostu końcowego były znamienne wyższe w grupie leczonych Ox pacjentek z ZT w porównaniu do nieleczonych ($p<0,05$) (Ryc.14B). Natomiast wyjściowa prognoza wzrostu końcowego - LPG w grupie IV wynosiła średnio 141,51±5,53 cm, (zakres 132-152 cm) a w grupie V 138,18±5,03 cm, (zakres 130-144 cm). Średnia wartość wzrostu końcowego 15 pacjentek z ZT leczonych Ox, które zakończyły wzrastanie wynosiła 143,56±3,78 cm, tj. była wyższa (statystycznie nieznamienne) niż prognozowana metodą LPG przed leczeniem

(141,51±5,53 cm) (Ryc.14A). Pacjentki w gr.IV i V nie różniły się wartościami średnich wzrostów rodziców oraz T-HT i nie stwierdzono korelacji wskaźników wzrostu końcowego pacjentek obu grup z prognozą T-HT i T-SDS (Ryc.14A).

Istniejąca korelacja pomiędzy wskaźnikami wzrostu końcowego (wzrost, H-SDSt i H-SDS) pacjentek nieleczonych a ich prognozą LPG przed leczeniem (0,8471, $p < 0,001$) i brak takiej korelacji u pacjentek z ZT leczonych Ox (-0,3110, $p > 0,05$) wskazują na pozytywny wpływ leczenia Ox na poprawę wzrostu końcowego dziewcząt z ZT.

Podczas 2-letniej terapii hGH nie stwierdziliśmy żadnych objawów ubocznych. Wyniki badań rutynowych jak morfologia i obraz krwi obwodowej oraz badanie ogólne moczu były prawidłowe a podstawowe stężenia glukozy i HBA₁ mieściły się w zakresie norm zdrowych dzieci. Po okresie 2-letniego leczenia Ox stwierdzono u 30% pacjentek niewielkie powiększenie łechtaczki i/lub pojawienie się owłosienia łonowego, które ustąpiły po zakończeniu terapii Ox.

6. Analiza związków statystycznych między parametrami określającymi wyrzut GH u dziewcząt z ZT i wynikami ich 2-letniego leczenia hGH (Tab.VIII i Tab.XIII) dowodzi braku korelacji tych wskaźników z parametrami auksologicznymi (GV, Δ GV, H-SDSt, Δ WK, WW/WK, LPG i PAH) w kolejnych okresach leczenia. Nie stwierdzono też korelacji tempa wzrastania i przyrostów tempa wzrastania, H-SDSt i LPG, przyrostów WK, wskaźnika WW/WK, i PAH dziewcząt z ZT w kolejnych półrocznych okresach leczenia z GV, wzrostem, H-SDSt, W CH i WK, wskaźnikiem WW/WK, wagą, % nadwagi i BMI, prognozą wzrostu końcowego LPG, PAH, T-HT i T-SDS sprzed okresu leczenia oraz średnim wzrostem rodziców (Tab.VIII i Tab.XIII).

Wraz z wzrastającymi w czasie leczenia hGH wartościami prognozy wzrostu końcowego obliczonej metodą LPG, malał ich statystyczny

związek (współczynnik korelacji Pearsona) z prognozą przed rozpoczęciem leczenia (LPGo). Współczynnik korelacji obniżał się od 0,9373 ($p < 0,01$) po 6 miesiącach leczenia, 0,7867 ($p < 0,05$) po 1 roku leczenia do braku istotności statystycznej po 18 i 24 miesiącach leczenia hGH.

Analogicznie wzrastające wartości H-SDSt w czasie leczenia wykazały malejącą korelację statystyczną z H-SDSto sprzed okresu leczenia: od 0,9747 ($p < 0,01$) po 6 miesiącach leczenia, 0,7893 ($p < 0,01$) po 1 roku leczenia, 0,7235 ($p < 0,05$) po 18 miesiącach leczenia do braku korelacji statystycznej po 2 latach leczenia. Dane te wskazują na pozytywny wpływ hGH na wzrost pacjentek z ZT wzrastający z czasem leczenia, wyrażony jako H-SDSt i prognozowany wzrost końcowy LPG (Tab. XVII).

7. Podstawowy poziom IGF-I u pacjentek z ZT był prawidłowy i wynosił w całej grupie $241,57 \pm 98,0$ ng/ml, a w grupie pacjentek powyżej 9 lat był statystycznie znamienne wyższy ($315,42 \pm 98,39$) niż u pacjentek poniżej 9 lat ($192,33 \pm 62,74$ ng/ml), ($p = 0,0237$) (Tab. VIII, Ryc. 15). Wyniki te mieszczą się w granicach przyjętych jako prawidłowe dla dziewcząt przed pokwitaniem a w dolnym zakresie normy zdrowych dziewcząt w okresie pokwitania.

Rycina 15 przedstawia wpływ zastosowanego leczenia hGH na poziom IGF-I w surowicy krwi u dziewcząt z ZT w gr. I. W czasie 2-letniego leczenia hGH poziomy IGF-I w surowicy krwi pacjentek wzrastały znamienne, zwłaszcza u młodszych pacjentek i wynosiły w kolejnych półrocznych okresach leczenia odpowiednio u młodszych i starszych $465,1 \pm 180,5$ i $554,3 \pm 144,2$ po 6 m-cach, $499,1 \pm 132,0$ i $433,7 \pm 112,7$ ng/ml po 12 m-cach, $631,9 \pm 151,2$ i $609,9 \pm 171,0$ ng/ml po 18 m-cach oraz $796,8 \pm 175,8$ i $599,7 \pm 285,1$ po 24 m-cach (Ryc. 15A). Stwierdzono korelację poziomów IGF-I u dziewcząt z ZT z ich tempem wzrastania w

pierwszym półroczu leczenia hGH ($p < 0,01$) i brak korelacji w następnych półrocznych okresach leczenia oraz przed leczeniem hGH (Ryc. 16).

Powyższe wyniki wskazują na znaczniejsze pobudzenie generacji IGF-I u młodszych niż u starszych dziewcząt z ZT pod wpływem hGH oraz istotny wpływ zwiększonego stężenia IGF-I we krwi na przyspieszenie wzrastania dziewcząt z ZT.

V. D Y S K U S J A

Dynamika uwalniania hormonu wzrostu do krwi u dziewcząt z Zespołem Turnera w standardowych testach stymulacyjnych

Przyjmuje się powszechnie, że maksymalny wyrzut GH uzyskany w testach farmakologicznych przekraczający 7 ng/ml wyklucza rozpoznanie całkowitej somatotropowej niedoczynności przysadki (SNPP) (25,46,50). Niektórzy autorzy uważają, że wyrzut GH większy od 10 ng/ml wyklucza niedobór GH (44,81), jeszcze inni za taki poziom przyjmują 15 ng/ml, po stymulacji farmakologicznej lub po zaśnięciu (15,19). Natomiast jaki wyrzut postymulacyjny GH pozwala wykluczyć częściowy niedobór GH nadal nie jest sprecyzowane. Uważa się, że do rozpoznania niedoboru hormonu wzrostu konieczne jest stwierdzenie niskich (<7 ng/ml) wyrzutów GH przynajmniej w dwóch testach stymulacyjnych. Wykazano bowiem, że pojedyncze testy obciążeniowe dają duży odsetek fałszywie negatywnych wyników: np L-DOPA - 19,6%, glukagon - 10,4% (25), insulinowy - 11,3%, argininowy - 14,2%, argininowo - insulinowy - 11,5% (46), test z ornityną - 10% (44), klonidyna w dawce 25 ug - 8% (50).

Tanaka i. i. (112) przyjmują za kryterium rozpoznania całkowitej niedomogi somatotropowej maksymalny wyrzut GH w dwóch spośród sześciu standardowych testów obciążenia (klonidyną, insuliną, argininą, L-DOPA, glukagonem, glukagonem z propranololem) niższy od 7 ng/ml, częściowej SNPP - między 7 a 10ng/ml i prawidłowej czynności przysadki - wyrzut GH wyższy od 10 ng/ml. Z grupy 151 dziewcząt z ZT wartości odpowiadające całkowitej SNPP stwierdzili oni u 15 pacjentek (10%), u 16 pacjentek (10,5%) częściową SNPP, a prawidłową czynność przysadki u 121 pacjentek (79,5%).

Albertsson-Wikland i.i. (2) w grupie 29 dziewcząt z ZT całkowity niedobór GH rozpoznali u 1 pacjentki (3,5%) na podstawie testu argininowo-insulinowego. U chorej tej GH oznaczany był metodą przeciwciał poliklonalnych. Jednak przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych max. wyrzut GH < 7 ng/ml stwierdzili u 21 pacjentek (72,5%). Zdaniem autorów, jakkolwiek przyczyna takiej rozbieżności jest niejasna, to może ona wynikać z niezdolności wykrywania przez przeciwciała monoklonalne niektórych postaci GH, np. formy 20K, lub z różnej czułości obu postaci przeciwciał względem bliżej nieznanymi substancji w osoczu lub surowicy krwi, które interferują z GH (2).

Frisch i.i. (31) przyjęli za granicę dla rozpoznania niedomogi somatotropowej wartość max. wyrzutu GH po obciążeniu insuliną i argininą 12 ng/ml. W grupie 32 badanych pacjentek z ZT u 59% w wieku średnio 10,6 lat i u 30% pacjentek w wieku 12,6 lat stwierdzili wyrzuty GH mniejsze od 12 ng/ml. Maksymalne średnie wyrzuty GH u chorych z ZT były niższe niż u 7 zdrowych dziewcząt w wieku średnio 7,4 lat, ale statystycznie nieznamienne.

Ross i.i. (89) stwierdzili u wszystkich 21 badanych pacjentek z ZT w wieku 2-20 lat w próbie argininowo-insulinowej wyrzut GH większy od 10 ng/ml, natomiast w teście z L-DOPA 61% pacjentek uzyskało wyrzuty mniejsze niż 10 ng/ml.

W badaniach własnych tylko u 2 pacjentek z ZT (nr 8 w gr. Ia, nr 18 w gr. Ib) uzyskano niższy od 10 ng/ml maksymalny wyrzut GH przy pobudzeniu dwoma farmakologicznymi testami (z klonidyną i insuliną), natomiast w próbie nocnej, wykonanej u tych dziewcząt, max. wyrzuty GH były prawidłowe. Dane nasze są więc zgodne z wynikami uzyskanymi przez Ross i.i. (89), a także Cutler i.i. (23), przy tym wykazują, że dla oceny rezerwy czynnościowej GH przysadki u dzieci z ZT dwie próby stymulacyjne są niewystarczające i mogą prowadzić do błędnego

rozpoznania niedomogi somatotropowej, jak w przedstawionych wynikach Tanaki i.i. (112) i Albertson-Wikland i.i. (2).

Należy pamiętać, że duży odsetek pacjentek z ZT w pojedynczych standardowych testach farmakologicznych uzyskuje niższe wyrzuty GH w porównaniu do wyników uzyskanych u zdrowych dzieci (46,44,50).

W badaniach własnych wyrzuty GH niższe od 10 ng/ml uzyskano u 52,6% pacjentek z ZT przy zastosowaniu pobudzenia tylko klonidyną, 27,8% po insulinie i 5,9% w teście nocnym. Jednak po zastosowaniu dodatkowego obciążenia estrogenami oraz klonidyną max. wyrzuty GH niższe od 10 ng/ml wykazało 3-krotnie mniej naszych pacjentek z ZT. Dane te są zgodne z wynikami badań Frischa i.i. (31), którzy podają, że jednorazowe obciążenie ethinyloestradiolem w dawce 40 ug doustnie zmniejszyło odsetek niskich wyrzutów GH w teście insulinowo-argininowym z 59% do 20% pacjentek z ZT. Jednak według niektórych autorów (46,50) max. wyrzuty GH w testach farmakologicznych nawet po obciążeniu estrogenami były niższe od uzyskanych u dzieci zdrowych. Nasze wyniki, zgodnie z danymi przedstawionymi przez większość autorów (2,31,89,112), wskazują na słabszy wyrzut GH w standardowych testach stymulacji w porównaniu do zdrowych dzieci i wykluczają istnienie pełnego niedoboru GH u dziewcząt z ZT. Być może za zmniejszenie rezerwy czynnościowej GH u dziewcząt z ZT odpowiedzialna jest nieprawidłowa czynność osi gonadalnej i to nie tylko w okresie pokwitania, w którym synergizm z osią somatotropową został udowodniony (11,101,118,131), ale również w okresie przed pokwitaniem. Dotyczy to zarówno wartości stężeń estrogenów w surowicy krwi, jak i współdziałania mechanizmów receptorowych obu hormonalnych osi.

Postulowano również obniżoną wrażliwość przysadki dziewcząt z ZT na fizjologiczny bodziec stymulujący jakim jest GRF (GH-RH). Bernardini

i.i. (7) w teście z GRF 1-29 w dawce 1 ug/kg i.v., stwierdzili u 35% pacjentek z ZT wyrzuty GH mniejsze od 10 ng/ml a w całej grupie badanych dziewcząt z ZT średnie max. wyrzuty GH były znamienne niższe niż w grupie zdrowych niskorosłych dzieci (SN). Nie znaleźli oni zbieżności między odpowiedzią GH na GRF i kariotypem pacjentek z ZT. Cappa (cyt. wg 33) stwierdził natomiast osłabioną odpowiedź na GRF u pacjentek z ZT i kariotypem 45,X, a prawidłową u pacjentek z innymi kariotypami turnerowskimi. Sugerował on, że gen lub geny zlokalizowane na chromosomie X mogą być odpowiedzialne za czynność osi podwzgórzowo - przysadkowo - somatomedynowej.

Wykonany u 5 naszych pacjentek z ZT test z GRF wykazał u wszystkich wyrzuty wyższe od 10 ng/ml, i jakkolwiek mała liczba badanych pacjentek nie pozwala na wyciąganie jednoznacznych wniosków, to jednak wyniki te nie potwierdzają obserwowanego przez Bernardiniego i.i. osłabionego wyrzutu GH po GRF u pacjentek z ZT. Nie ocenialiśmy zbieżności wyrzutu GH po GRF z kariotypem naszych pacjentek. Natomiast, podobnie jak Albertsson-Wikland i.i. (2), nie stwierdziliśmy statystycznej różnicy pomiędzy max. i średnim wyrzutem GH w standardowych testach farmakologicznych u dziewcząt z ZT z kariotypem 45,X a pacjentkami z innymi kariotypami turnerowskimi.

Gelato i.i. (33) kwestionują użyteczność testu z GRF (GH-RH) w diagnostyce niedoboru GH u pacjentek z ZT, podobnie jak w SNPP. Ich zdaniem potwierdzałyby to brak zbieżności między wyrzutem GH po standardowej stymulacji GH-RH a wiekiem chronologicznym, wiekiem kostnym, stopniem niedoboru wzrostu oraz stadium pokwitania płciowego. Także w SNPP stwierdzono prawidłowe wyrzuty GH po stymulacji GH-RH (15,52).

W własnej pracy, zgodnie z wynikami przedstawionymi przez

Bernardiniego i.i. (7), nie stwierdzono związku max. wyrzutu GH w testach farmakologicznych z max. wyrzutem w teście nocnym pacjentek z ZT. Natomiast zdaniem Ross i.i. (89) max. wyrzut GH w teście argininowo - insulinowym korelował z średnim nocnym i całodobowym stężeniem GH, a w pracach Frischa i.i. (31) wyrzuty w testach standardowych z średnim stężeniem GH, amplitudą i częstością pików oraz polem pod krzywą GH 7-godzinne testu nocnego.

Oceniając wpływ wieku na wielkość wyrzutu GH stwierdziliśmy, że średnie maksymalne wyrzuty GH w standardowych testach stymulacyjnych z klonidyną, klonidyną po mestranolu, GRF, teście nocnym, jakkolwiek były wyższe u młodszych dziewcząt z ZT niż u starszych, to jednak nie były to różnice statystycznie znamienne. Zgodnie z wynikami Ross i.i. (89) nie było również znamiennej statystycznie zależności max. wyrzutów i średniego stężenia GH w testach standardowych od wieku chronologicznego i kostnego, wzrostu, H-SDSt, masy ciała i % nadwagi dziewcząt z ZT. Tanaka i.i. (112) natomiast wykryli statystycznie znamiennej ujemną korelację pomiędzy średnim max. wyrzutem GH w standardowych testach prowokacyjnych a wiekiem chronologicznym, wiekiem kostnym, wzrostem, masą ciała i % nadwagi pacjentek z ZT.

Zgodnie z badaniami Tanaki i.i. (112), stwierdziliśmy brak korelacji max. i średnich wyrzutów GH w testach farmakologicznych a tempem wzrostu i odchyleniem standardowym wzrostu, co wydaje się świadczyć, że czynność somatotropowa przysadki u dziewcząt z ZT nie ma wpływu na opóźnienie wzrastania.

Dynamika uwalniania hormonu wzrostu w 12-godzinnym teście nocnym u dziewcząt z Zespołem Turnera, IUGR i SN

Przedstawiona w pracy analiza spontanicznego nocnego wyrzutu GH

u chorych z ZT, przy zastosowaniu programu komputerowego Pascal-Pulsar, jest pierwszą tego rodzaju oceną w Polsce. Do dzisiaj nie ukazały się również w piśmiennictwie polskim prace porównujące czynność somatotropową przysadki dziewcząt z ZT z innymi grupami pacjentów niskorosłych, a w piśmiennictwie światowym nie ma do dziś analizy porównawczej czynności somatotropowej przysadki u dzieci z ZT i IUGR. Pacjenci z IUGR wykazują wiele cech wspólnych z pacjentami z ZT, jak np. niska masa ciała przy urodzeniu, obniżone tempo wzrastania, opóźnienie wieku kostnego i często dysmorficzna budowa ciała oraz niski wzrost końcowy.

Zgodnie z doniesieniami wielu autorów; jak np. Albertsson-Wikland i.i. (1), Van Es i.i. (122), Bernardini i.i. (7), Pasquino i.i. (68), spontaniczna sekrecja GH była u naszych pacjentów z ZT i SN bardzo różnorodna, zarówno w odniesieniu do pola pod krzywą GH, średniego stężenia GH, częstości i amplitudy pików GH, jak odstępu czasowego pomiędzy pikami. Takie same obserwacje poczyniła Rose i.i. (81) u zdrowych dzieci a Costin i.i. (19) u dzieci SN. Różnorodność sekrecji wykazywali również nasi pacjenci z IUGR i były to obserwacje potwierdzające wcześniejsze spostrzeżenia Pletiego i i. (71).

U badanych przez nas chorych z ZT sekrecja GH nie wykazywała związku z wiekiem pacjentki, bowiem pole pod krzywą GH, średnie stężenie GH, częstość i amplituda pików GH, jakkolwiek wyższe u młodszych pacjentek niż u starszych, nie wykazywały istotnych statystycznie różnic. Tak więc np. u naszych pacjentek z ZT średni nocny wyrzut GH wynosił 5,79 ng/ml u młodszych i 5,33 ng/ml u starszych. Podobne wyniki podaje Cutler i.i. (23), Frisch i.i. (31) i Van Es i.i. (122), ale wcześniejsze obserwacje Ross i.i. (89) i Biericha (10) są inne. Bierich (10) badając max. wyrzut i średnie stężenie GH w 5,5

godz. teście nocnym u dziewcząt z ZT stwierdził, że sekrecja GH u pacjentek powyżej 9 lat była statystycznie znamienne niższa niż u pacjentek poniżej 9 lat. Podobnie w pracy Ross i. i. (89) w 24-godz. profilach spontanicznego wydzielania GH u dziewcząt z ZT powyżej 9 lat średnie dobowe i nocne stężenie GH było niższe niż u dziewcząt młodszych.

Porównanie sekrecji GH u dziewcząt z ZT i zdrowych dzieci, przedstawione przez niektórych autorów, budzi również kontrowersje. Bierich (10), Ranke i. i. (75) i Ross i. i. (89) wykazali, że sekrecja GH u dziewcząt z ZT w wieku poniżej 9 lat życia nie różni się od sekrecji GH u zdrowych dziewcząt przed okresem pokwitania, a Cutler i. i. (23) i Ross i. i. (89) wykazali, że u dziewcząt z ZT powyżej 9 lat jest ona znamienne niższa niż u zdrowych dziewcząt w wieku pokwitania. Natomiast Albertsson-Wikland i. i. (1) stwierdzili u dziewcząt z ZT, niezależnie od ich wieku, znamienne niższe dobowe wydzielanie GH (pole pod krzywą GH i max. wyrzut GH) w porównaniu zarówno do zdrowych przedpokwitaniowych dziewcząt i dziewcząt w okresie pokwitania. Autorzy postulują, że może to stanowić przyczynę opóźnienia wzrastania u dziewcząt z ZT.

Własne badania wskazują, że brak wzrostu sekrecji GH wraz z wzrastającym wiekiem pacjentek jest charakterystyczny nie tylko dla populacji dziewcząt z ZT, ale również występuje u dzieci z IUGR i SN. W grupie II dzieci (IUGR), a także w grupie III (SN), rezerwa somatotropowa przysadki, określona średnimi wartościami wyrzutu GH w próbie nocnej, była prawie identyczna u pacjentów poniżej 9 lat i u pacjentów powyżej 9 lat. Podobnie jak w grupie I tj. u dziewcząt z ZT, byli to w przeważającej większości pacjenci nie wykazujący cech pokwitania. Przedstawione przez nas, a także większość autorów dane, jakkolwiek różne, to w zestawieniu z faktem znamienego zwiększania

się spontanicznego wydzielania GH u zdrowych dzieci powyżej 9 lat życia (19,118) wykazują, że u pacjentek z ZT w wieku powyżej 9 lat brak jest wzrostu sekrecji GH. Natomiast nie potwierdzają postulowanego przez Ross i.i. (89) i Biericha (10) znacznego pogarszania się sekrecji GH u pacjentek z ZT wraz ich wzrastającym wiekiem.

Przyczyną upośledzonej sekrecji GH u dziewcząt z ZT powyżej 9 lat, podobnie jak badanych przez nas dzieci z IUGR i SN, wydaje się być wspomniany już niedobór hormonów płciowych. Klinicznie wyraża się to brakiem cech pokwitania u dziewcząt z ZT a opóźnieniem się pokwitania (zgodnym z opóźnieniem wieku kostnego) naszych dzieci z IUGR i SN.

Wzrost średniego 24-godz. stężenia GH w okresie pokwitania u zdrowych dzieci wynika przypuszczalnie ze wzrostu amplitudy pików GH, który zachodzi pod wpływem hormonów płciowych (101,131). W naszej pracy, podobnie jak Albertsson-Wikland i.i., Ross i.i. i Cutler i.i., nie stwierdziliśmy wzrostu amplitudy wyrzutów GH u starszych dziewcząt z ZT. Nie stwierdziliśmy również wzrostu amplitudy wyrzutów GH u dzieci starszych (powyżej 9 lat) z IUGR i SN.

Prace różnych autorów, oceniające czynność przysadki testem spontanicznego wyrzutu GH u dziewcząt z ZT, zdrowych niskorosłych dzieci (SN), dzieci z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania i dzieci z rodzinnym opóźnieniem wzrastania, dostarczają bardzo zróżnicowanych wyników (1,7,10,23,68,71,75,89,122) i trudno jest wyciągnąć z nich jednoznaczne wnioski.

Bernardini i.i. (7) i Pasquino i.i. (68) stwierdzili znamienne statystycznie niższy średni poziom GH w spontanicznym teście nocnym u dziewcząt z ZT w porównaniu do grupy dzieci z rodzinnym

opóźnieniem wzrastania. Natomiast Rose i.i. (81) wykazali, że średnie stężenie GH w teście nocnym u przedpokwitaniowych dzieci z idiopatycznym opóźnieniem wzrastania było prawidłowe i nie różniło się od zdrowych dzieci będących przed okresem pokwitania. Z danych tych mógłby wynikać wniosek, że sekrecja GH u dziewcząt z ZT jest mniejsza niż u zdrowych przedpokwitaniowych dziewcząt.

Porównując spontaniczną nocną sekrecję GH u dziewcząt z ZT, dzieci z IUGR i SN, niezależnie od ich wieku, wykazaliśmy w badaniach własnych, że średnie wartości max. wyrzutu GH, stężenia GH, AUC, AUC/h, średniej wielkości pików, amplitudy pików, powierzchni pików i czasu trwania pików, jakkolwiek były najwyższe w grupie dzieci SN, niższe w grupie dziewcząt z ZT i najniższe w grupie dzieci z IUGR, to jednak różnice nie przedstawiały statystycznej znamienności.

Van Es i.i. (122) wykazali, że średnie dobowe stężenie GH jest podobne u pacjentek z ZT (5,2 ng/ml) i niskorosłych dzieci (SN) przed okresem pokwitania, które wykazują prawidłowe tempo wzrastania (5,3 ng/ml). Stwierdzili natomiast, że dzieci zaliczone do grupy SN z obniżonym tempem wzrastania mają znamienne niższy średni poziom GH w porównaniu z pacjentkami z ZT (4,0 ng/ml).

U pacjentów z IUGR podobne wyniki uzyskali Pletti i.i. (71) stwierdzając, że średnie dobowe stężenie GH i AUC/h są niższe u pacjentów z obniżonym tempem wzrastania (<4cm/rok) (3,4±1,3 ng/ml, 140,2±85) w porównaniu do pacjentów z wyższym tempem wzrastania (5,8±0,7 ng/ml, 286±39). W naszej pracy u dziewcząt z ZT, a także pacjentów z IUGR i SN nie wykryto związku wielkości sekrecji GH (wszystkich parametrów testu nocnego) z tempem wzrastania. Przyczyną tej rozbieżności mogła być mała liczebność grup i włączenie przez Pletiego i.i. do badań dwóch pacjentów będących w okresie pokwitania.

Porównanie sekrecji GH u dziewcząt z ZT i dzieci z SNPP (68,75) wskazuje natomiast na wyraźne różnice. Pasquino i.i. (68) stwierdzili istotnie statystycznie wyższy średni nocny wyrzut GH u dziewcząt z ZT w porównaniu do grupy dziewcząt z SNPP. Takie same wyniki osiągnęli Ranke i.i. (75) w 5,5-godzinnym teście nocnym. Rose i.i. (81) porównując średnie stężenia, amplitudę i częstości pików GH u dzieci z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania oraz dzieci z SNPP wykazała także znamienne różnice. Średnie stężenie GH wynosiło w obu grupach odpowiednio 4,4 ng/ml, (1,2-13,5 ng/ml) i 1,1 ng/ml, (0,5-2,4 ng/ml) w SNPP.

Z powyższych danych wynika, że sekrecja GH u dziewcząt z ZT różni się nieznacznie od sekrecji GH u innych niskorosłych dzieci. Średnie wartości nocnego i dobowego stężenia GH u dzieci niskorosłych są zbliżone do średniego dobowego stężenia GH zdrowych dzieci przed okresem pokwitania (2,8 ng/ml, zakres 0,8-5,8 ng/ml). Natomiast znamienne niższe wartości sekrecji GH wykazują dzieci z SNPP w porównaniu z grupami innych niskorosłych.

Doniesienia Albertsson-Wikland i.i. (1), a także Waśko i.i. (124) sugerują, że rytm sekrecji GH u dziewcząt z ZT różni się od obserwowanego u zdrowych dzieci. Mogłoby to ich zdaniem wpływać na wielkość spontanicznego wydzielania GH. Dlatego przeprowadzono analizę rytmu spontanicznego nocnego wyrzutu GH u pacjentów z ZT oraz w IUGR i SN. Badania własne wykazały, że u dzieci z ZT, IUGR i SN liczba pików GH w czasie nocy była podobna i wynosiła średnio około $4 \pm 1,5$ piki GH/noc (zakres od 1 do 7 pików/noc). Podobne dane dla ZT podają Holland i.i. (42). Również średni odstęp czasowy pomiędzy pikami w naszych badaniach nie różnił się statystycznie i wynosił 157 min u dziewcząt z ZT, 170 min w gr. IUGR i 152 min w gr. SN. Natomiast max. wyrzut GH w grupie II dzieci z IUGR występował

średnio w 322,5 min po zaśnięciu i różnił się statystycznie znamienne (p=0,0279) od czasu wystąpienia max. wyrzutu GH w grupie III (210 min) i w grupie I (204,71 min).

Nasze wyniki są zgodne z obserwacjami Costin i.i. (19), którzy również obserwowali najwyższe wyrzuty GH u dzieci z SN w pierwszych godzinach fizjologicznego snu. Takie same wyniki przedstawili Dacou-Voutetakis i.i. u pacjentów SN (25) a Rose i.i. (81) i Ulloa-Aquirre i.i. (118) u zdrowych dzieci. Dane te wskazują na prawidłowy rytm nocnego wydzielania GH u dzieci z ZT i SN z najwyższym wyrzutem GH w pierwszej fazie snu. Jedynie u dzieci z IUGR szczyt wyrzutu GH jest opóźniony.

Tak więc w trzech badanych grupach pacjentów występują różnice (nieznamienne) w zakresie średniego dobowego stężenia GH, jak podano wcześniej, natomiast nie ma różnic w cykliczności wydzielania GH. Na podstawie własnych badań wydaje się więc, że niewielkie różnice średniego stężenia GH zależą od zmiany amplitudy pików w poszczególnych grupach pacjentów.

Van Es i.i. (122) również nie obserwowali różnicy cykliczności dobowego wydzielania GH (200-240 min) w grupie dzieci z ZT, SN z prawidłowym tempem wzrastania i SN z obniżonym tempem wzrastania. Stwierdzone wśród badanych grup różnice średniej dobowej sekrecji GH autorzy tłumaczą również raczej zmianą amplitudy pików niż zmianą ich cykliczności. Odmiennie wyniki uzyskał Waśko i.i. (124). Zdaniem autorów max. nocny wyrzut GH u starszych pacjentek z ZT jest przesunięty w czasie o około 5 godzin w stosunku do max. wyrzutu GH w grupie kontrolnej zdrowych kobiet. Badania przeprowadzono jednak tylko u 4 pacjentek z ZT w wieku 15-31 lat i 4 zdrowych kobiet w wieku 25-32 lat, przy czym zastosowano inną metodę (kosinorów) analizy dobowej sekrecji.

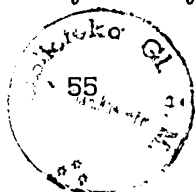
Na podstawie wyników własnych, uzyskanych w testach farmakologicznych u dziewcząt z ZT oraz porównania spontanicznej nocnej sekrecji GH w grupach pacjentów z ZT, IUGR i SN, można stwierdzić, że somatotropowa czynność przysadki u dziewcząt z ZT jest prawidłowa. Nie potwierdziła się również obserwacja Spiliotis i.i. (101) i Zadika i.i. (131), że pomiar spontanicznego wydzielania GH jest bardziej czułym badaniem od standardowych testów w wykrywaniu niedoboru GH u niskorosłych dzieci. Wg Cutler i.i. (23) prawidłowe średnie dobowe wydzielanie GH u zdrowych przedpokwitaniowych dzieci mieści się w zakresie 1,0-6,5 ng/ml i te kryteria również spełniały wszystkie badane przez nas pacjentki z ZT. Najniższa wartość średniego nocnego wydzielania GH u naszych pacjentek wynosiła 2,34 ng/ml, a w całej grupie średnio 5,59 ng/ml. Zdaniem Costin i.i. (19) dzieci niskorosłe, których maksymalne wyrzuty GH w testach farmakologicznych lub nocnym są mniejsze od 15 ng/ml a 24-godzinne poziomy GH niższe od 3 ng/ml mogą wykazywać częściowy niedobór GH lub zaburzenie w regulacji jego wydzielania. W naszych badaniach tylko 2 pacjentki uzyskały w teście nocnym wyrzut mniejszy od 15 ng/ml (6,98 ng/ml i 14,9 ng/ml), jednak średnie nocne stężenie GH wynosiło u nich odpowiednio 2,41 i 2,34 ng/ml. Ponieważ uważa się, że nocne wydzielanie GH u niskorosłych dzieci stanowi około 75 % dobowej sekrecji GH (25), można przyjąć, że dobowe wydzielanie GH obu naszych pacjentek przekraczało wspomniany minimalny poziom 3 ng/ml dobowej sekrecji GH i żadna z naszych pacjentek z ZT nie spełniała kryteriów wg Costin i.i. do rozpoznania częściowego niedoboru GH.

Natomiast fałszywie ujemny wynik testu nocnego uzyskaliśmy u 1 pacjentki z ZT (a także u 2 pacjentów z IUGR). U pacjentki tej (gr. Ia, nr 4) maksymalny wyrzut GH w teście nocnym wynosił 6,98 ng/ml,

jednak w teście insulinowym oraz w teście z klonidyną po mestranolu jej max. wyrzuty GH były prawidłowe i wynosiły odpowiednio 22,68 ng/ml i 26,5 ng/ml. Również wyrzuty GH w testach standardowych 2 pacjentów z IUGR przekraczały 15 ng/ml. Dane te są zgodne z obserwacjami Cutler i.i. (23), Rose i.i. (81) i Frischa i.i. (31), którzy wykazali również, że spontaniczny nocny wyrzut GH u pacjentek z ZT, a także zdrowych niskorosłych, nie wnosi więcej informacji o sekrecji GH niż testy standardowe. Znanym czynnikiem zmniejszającym wyrzut GH w testach prowokacyjnych jest otyłość (33). Dotyczy to dzieci z prawidłową długością ciała, jak i dziewcząt z ZT (37). W naszych badaniach nie stwierdziliśmy jednak statystycznie istotnych korelacji pomiędzy średnimi wartościami % nadwagi i BMI a wyrzutem GH w grupach pacjentów z ZT, a także IUGR i SN.

Stężenie IGF-I/SM-C we krwi u pacjentek z ZT

Celem wnikliwszej analizy czynności somatotropowej przysadki u dziewcząt z ZT oznaczono stężenia IGF-I w surowicy krwi pacjentek. Pomiar stężenia IGF-I w surowicy krwi jest pośrednią metodą oceny czynności somatotropowej przysadki u niskorosłych dzieci (78). GH stymuluje komórki progenitorowe strefy wzrostowej przysadki kostnych do wydzielania IGF-I (20). Ostatnio wykazano, że GH działa również bezpośrednio na chondrocyty i osteoblasty (11). Tak więc stężenie IGF-I odzwierciedla aktywność przysadki w zakresie sekrecji GH. Zaburzone wzrastanie w ZT mogłoby wynikać ze słabej aktywności IGF-I lub też z obwodowej oporności na IGF-I. W tym ostatnim przypadku należałoby się spodziewać prawidłowych lub podwyższonych wartości IGF-I we krwi (39). U naszych pacjentek z ZT podstawowy poziom IGF-I był prawidłowy i wynosił w całej grupie $241,57 \pm 98,0$ ng/ml, a w grupie pacjentek powyżej 9 lat był statystycznie znamienne wyższy



(315,42±98,39 ng/ml) niż u pacjentek poniżej 9 lat (192,33±62,74 ng/ml) ($p=0,0237$). Podobne wartości podają Blizzard i.i. (11) u zdrowych dzieci. Również Frisch i.i. (31) u dziewcząt z ZT powyżej 9 lat stwierdzili wyższy poziom IGF-I (192,31 ng/ml) niż u młodszych (76,92 ng/ml) i wyniki te mieściły się w normie dla przedpokwitaniowych dziewcząt i w dolnym zakresie normy zdrowych dziewcząt w okresie pokwitania.

Rosenfeld i.i. (87) i Ross i.i. (89) obserwowali niższe niż u zdrowych stężenie IGF-I u dziewcząt z ZT, niezależnie od wieku. Natomiast zdaniem Ranke i.i. (75) stężenie IGF-I we krwi u pacjentek z ZT w różnym wieku było podwyższone w odniesieniu do wzrostu i wielkości wydzielania GH. Autorzy postulują, że za generację IGF-I w wątrobie u tych pacjentek mogą być odpowiedzialne inne czynniki niż GH, np. stan odżywienia lub stężenie insuliny we krwi.

Pasquino i.i. (68) nie stwierdzili różnic w podstawowych poziomach IGF-I u pacjentów z ZT i dzieci z rodzinnym opóźnieniem wzrastania (134,62 ng/ml), a Bernardini i.i. (7) pomiędzy pacjentkami z ZT a dziećmi z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania. Rose i.i. (81) przedstawili takie same wartości IGF-I u dzieci z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania jak u zdrowych dzieci. Wyraźne różnice stężeń IGF-I we krwi występują między chorymi z ZT (7,68,75), rodzinnym opóźnieniem wzrastania (68) i konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania (7) a dziećmi z SNPP.

Tak więc większość autorów, a także wyniki badań własnych, wskazują na niezaburzoną generację IGF-I zarówno w ZT, SN, jak i u innych niskorosłych dzieci. Wyjątkiem są chorzy z SNPP.

Badania Rosenfelda nad wiązaniem IGF-I do komórek hodowli ludzkich fibroblastów wydają się wykluczać hipotezę obwodowej oporności na IGF-I u pacjentek z ZT. Autor stwierdził prawidłowe wiązanie IGF-I z

fibroblastami, prawidłową inkorporację tymidyny i prawidłowe podziały komórkowe fibroblastów po stymulacji IGF-I. Prawidłowa retencja azotu i fosforu po pobudzeniu hormonem wzrostu w ZT wydaje się również potwierdzać prawidłową odpowiedź tkanek docelowych na pobudzenie osi GH - IGF-I u pacjentek z ZT (Zachman wg 75).

Zdaniem naszym, a także i niektórych autorów (31,75), jakkolwiek poziomy IGF-I zwiększają się wraz z wiekiem pacjentek z ZT, to jednak z powodu braku pokwitania nie osiągają charakterystycznych dla tego okresu wysokich wartości.

W materiale własnym nie stwierdzono ponadto korelacji parametrów nocnej sekrecji GH u pacjentów z ZT, IUGR, i SN z ich tempem wzrastania, a także korelacji poziomów IGF-I z tempem wzrastania dziewcząt z ZT. Podobne wyniki podaje Holland i.i. (42) i Costin i.i. (19), które nie stwierdziły korelacji pomiędzy 24-godzinnym stężeniem GH, poziomem IGF-I a tempem wzrastania dzieci z SN. Rose i.i. (81) analogiczne dane podają u zdrowych dzieci. Natomiast u dzieci z SNPP związek obniżonej sekrecji GH i IGF-I z niedomogą wzrastania został udowodniony (Burns 15, Libber 52).

Przedstawione powyżej dane dotyczące sekrecji GH u dziewcząt z ZT wykazują, że pacjentki te nie mają niedoboru GH a ewentualne niewielkie zaburzenia regulacji osi somatotropowej nie wydają się być czynnikiem wpływającym na proces ich wzrastania. Brak wzrostu sekrecji GH i niższe stężenie IGF-I u dziewcząt z ZT od obserwowanego u zdrowych dzieci w okresie pokwitania (11,102), jest prawdopodobnie wynikiem braku lub obniżonej sekrecji hormonów płciowych w dysgenetycznych gonadach pacjentek.

Wydaje się, że w procesie zaburzonego wzrastania dzieci z ZT może odgrywać rolę genetyczny defekt tkanek docelowych, być może dotyczący innych niż IGF-I czynników wzrostowych. Przemawiałby za

tym wczesny początek opóźniania się wzrastania już w okresie wewnątrzłonowym.

Analiza wyników leczenia hGH u dziewcząt z ZT

Pierwsze doniesienie o leczeniu hGH pacjentek z ZT ukazało się w 1960 roku (cyt. wg 83). W czasie 3,5-miesięcznego podawania GH w dawce 5 mg/dzień tempo wzrostu 14 letniej pacjentki, ze zgodnym z wiekiem chronologicznym wiekiem kostnym, wzrosło od 3,8 cm/rok przed okresem leczenia do 7,5 cm/rok. Dopiero jednak po ukazaniu się pierwszych prac na temat niedoboru GH w ZT oraz wprowadzeniu do lecznictwa rekombinowanych postaci hGH w 1985 r. rozpoczęto wielośrodkowe badania, mające na celu udowodnić wpływ leczenia syntetycznym GH na poprawę wzrostu końcowego pacjentek z ZT. Zakładając, że w ZT istnieje "oporność" obwodowa na GH, w leczeniu wprowadzono dawkę hGH dwukrotnie wyższą niż substytucyjna. Do tej pory nie ustalono jednak wielkości skutecznej dawki, optymalnego wieku rozpoczynania leczenia hGH oraz czasu trwania terapii w ZT (74, 79, 80, 83, 84, 87, 90, 99, 109, 110, 116, 128, 129, 130). Badania Rudmana i. i. (90) nad zależnością odpowiedzi wzrostowej od stosowanej dawki wskazują, że dawka 0,35-0,49 IU/kg/tydzień jest zbyt mała dla poprawy tempa wzrastania w ZT, i dopiero zwiększenie jej do 1,05-1,54 IU/kg/tydzień daje pozytywny efekt wzrostowy. W większości prób klinicznych stosowano względnie wysokie dawki hGH 1,22-1,35 IU/kg/tydzień, ale sposób ich podawania był różny. Wiek pacjentek w chwili rozpoczęcia leczenia hGH wynosił od 4 do 20 lat a czas leczenia od 10 dni do 2 lat i tylko pojedyncze badania trwały dłużej (66, 79, 84, 111, 116). Większość autorów obserwowała znamienne zwiększenie tempa wzrostu w 1-szym roku leczenia (27, 74, 80, 85, 109, 110, 116), które zmniejszało się jednak w następnych

latach leczenia (66,80,84,111,116) i tylko Rosenfeld i.i. (13,85) donoszą o utrzymującym się podwyższonym tempie wzrostu po 3 roku leczenia, co wyraźnie poprawia wzrost końcowy leczonych pacjentek z ZT.

W badaniach własnych zastosowane leczenie hGH, w dawce 20-40 IU/m²pc/tydz. w 7 wstrzyknięciach tygodniowo, zwiększało znamienne tempo wzrastania pacjentek do ok. 8 cm/rok w I półroczu leczenia, niezależnie od tempa wzrostu pacjentek przed leczeniem. W następnych półrocznych okresach 2-letniego leczenia tempo wzrastania zmniejszało się, ale było nadal statystycznie znamienne wyższe od tempa wzrastania przed leczeniem. Przyrosty tempa wzrostu dziewcząt z ZT leczonych hGH wynosiły w 1-szym roku leczenia 2,8 cm/rok a w drugim 1,9 cm/rok. Inni autorzy obliczając przyrosty wzrostu dzieci leczonych zgadzają się, że ich wielkość zależy wprost proporcjonalnie od dawki hGH (66,79,80,84,103,109,110,111,116,130). Według tych autorów różnice przyrostów tempa wzrastania podczas leczenia wynikały też z różnic tempa wzrastania pacjentek przed leczeniem, zastosowania różnych postaci hGH, a także sposobu podawania: 3, 6 lub 7 razy tygodniowo. Wg Rongen-Westerlaken i.i. (79) efekt wzrostowy wyrażony przyrostem H-SDSt jest o 35 % lepszy przy podawaniu hGH w 7 wstrzyknięciach tygodniowo w porównaniu do leczenia co 2-gi dzień.

W naszej pracy przyrosty prognozy PAH pacjentek leczonych hGH wynosiły 1,0 cm po 1 roku i 3,5 cm po 2 latach leczenia. Podobne wyniki uzyskali Sippelli i.i. (100) i Rongen-Westerlaken i.i. (79). Po 1 roku leczenia przyrost PAH wynosiły 1,0 cm dla dawki 28 IU/m²/tydz. (100) i 4 cm po 3 latach leczenia tą samą dawką (79). Natomiast w pracy Toublanca i.i. (116) przyrost PAH po 3 latach leczenia hGH dawką 20 IU/m²/tydz. wynosił tylko 0,9 cm.

Dane te wskazują na pozytywny efekt leczenia wyższymi od 20 IU/m²/tydz. dawkami hGH na poprawę prognozy wzrostu końcowego pacjentek z ZT.

Wydaje się jednak, że lepszy efekt wzrostowy przy zastosowaniu wyższych dawek hGH wynika z większego awansu dojrzałości szkieletowej leczonych pacjentek. W naszych badaniach przyrost wieku kostnego pacjentek leczonych hGH wynosił 1,6 lat po 1 roku leczenia i 2,8 lat po 2 latach leczenia. Wiśniewski i.i. (130) stwierdzili podobne przyspieszenie wieku kostnego po 2 latach leczenia hGH przy zastosowaniu dawki 20 IU/m²/tydz. (2,9 lat), natomiast większe przy dawce 40 IU/m²/tydz. (3,2 lat). W obu badaniach awans dojrzałości szkieletowej leczonych hGH pacjentek był jednak kompensowany większym przyrostem wzrostu pacjentek, poprawiającym prognozę wzrostu końcowego PAH.

Analizując wyniki leczenia hGH dziewcząt z ZT w zależności od wieku stwierdziliśmy, że przyrosty tempa wzrastania u starszych pacjentek w I półroczu leczenia były wyższe niż u młodszych z powodu niższego tempa ich wzrastania przed leczeniem i takiego samego tempa wzrastania w obu grupach w tym okresie leczenia. W następnych okresach leczenia przyrosty tempa wzrastania u młodszych pacjentek były wyższe niż u starszych.

Prognoza wzrostu dorosłego LPG poprawiała się znamienne w czasie 2-letniego leczenia hGH, zwłaszcza u młodszych pacjentek, u których leczenie wprowadzono przed 10 rokiem życia. Po 2 latach leczenia prognoza LPG była lepsza od prognozy przed leczeniem o 9,99 cm u młodszych pacjentek, a u starszych - o 1,74 cm.

Prognoza PAH znamienne poprawiała się w czasie leczenia hGH tylko u młodszych pacjentek. Po 2 latach leczenia była o 5,52 cm lepsza niż przed leczeniem u młodszych pacjentek, a u starszych nie poprawiała

się. Było to wynikiem większego awansu wieku kostnego po 2 latach leczenia u starszych pacjentek (3,13 lat), niż u młodszych (2,76 lat) i mniejszym tempem wzrastania u starszych. Przyrost wieku kostnego po 2 latach leczenia był kompensowany w obu grupach dziewcząt większym przyrostem wzrostu poprawiającym prognozę PAH.

Dane te wykazują, że pacjentki starsze osiągają mniejsze tempo wzrastania i prognozę wzrostu końcowego podczas leczenia hGH, jednocześnie kosztem większego awansu wieku kostnego.

Podobny efekt obserwowali Bettman i.i. (8) u dziewcząt z ZT leczonych Ox, co podkreśla podobieństwo wzrostowego efektu obu rodzajów terapii u pacjentek z ZT.

Średnia wartość prognozy PAH zarówno po 1-szym roku, jak i po 2 latach leczenia była niższa od prognozy LPG w obu grupach wiekowych pacjentek z powodu przyrostu wieku kostnego pacjentek, wynoszącego średnio w obu grupach 1,57 lat w pierwszym roku leczenia i 2,83 lat po 2 latach leczenia. Wiek kostny nie jest uwzględniany przy obliczaniu wzrostu końcowego metodą LPG, a jest głównym parametrem dla prognozy PAH.

Jakkolwiek różnice wyników 2-letniego leczenia hGH pomiędzy pacjentkami młodszymi i starszymi były widoczne, nie stwierdzono różnicy statystycznej w teście T-Studenta dla żadnego z wyników leczenia w obu grupach z powodu dużego rozrzutu wyników i prawdopodobnie małej liczby starszych pacjentek.

Nie stwierdzono wpływu czynników wzrostu rodziców (średniego wzrostu rodziców, ojca, matki, prognozy T-HT i T-SDS) na prognozy wzrostu końcowego (LPG i PAH) leczonych hGH pacjentek.

W prognozowaniu wzrostu końcowego u pacjentek z ZT w czasie leczenia hGH bardziej użyteczną wydaje się być metoda LPG niż PAH. Prognoza PAH odnosi wzrost pacjentek do norm zdrowych dziewcząt, co

powoduje zaniżanie wartości wieku wzrostowego (WW) i wskaźnika WW/WK. Wskazuje na to analiza wartości wskaźnika WW/WK w kolejnych okresach leczenia w obu grupach leczonych pacjentek. Wartość wskaźnika WW/WK była wyższa przed leczeniem u młodszych dziewcząt (1,00) niż u starszych (0,83), zgodnie z progresywnym opóźnianiem się wieku wzrostowego u pacjentek z ZT w porównaniu do zdrowych dziewcząt. Po 2 latach leczenia hGH wartość tego wskaźnika zmalała u młodszych dziewcząt (0,85), i pozostała taka sama u starszych (0,83). Nie było to zgodne z poprawą wzrostu końcowego PAH, co przemawia za nieprzydatnością wskaźnika WW/WK dla monitorowania efektów leczenia dziewcząt z ZT. Uważa się obecnie, że wiek wzrostowy pacjentek z ZT winien być obliczany w odniesieniu do norm wzrostowych Lyona, Preece'a i Granta dla populacji turnerowskiej. Niezależnie jednak od stosowanej metody prognozowania wzrostu końcowego leczonych pacjentek z ZT (LPG czy PAH), prognoza ta była lepsza u młodszych pacjentek, u których leczenie wprowadzono przed 10 rokiem życia niż u pacjentek starszych, u których leczenie wprowadzono później. U tych drugich, również przyrost wieku kostnego po 2 latach leczenia był większy. Wskazuje to na większą skuteczność leczenia hGH pacjentek z ZT, u których takie leczenie wprowadza się przed 10 rokiem życia. Zmniejszające się tempo wzrastania u tych drugich wskazuje, być może, na konieczność zwiększenia dawki hGH lub włączenia do leczenia dodatkowo Ox. Należy jednak pamiętać o możliwości nadmiernego przyspieszenia dojrzałości kostnej u starszych pacjentek, mogącej ograniczyć wzrost końcowy leczonych dziewcząt, wobec obserwowanej u nich większej niż u młodszych skłonności do nadmiernego przyspieszania wieku kostnego w czasie leczenia hGH.

Porównanie wyników leczenia dziewcząt z ZT hGH oraz Ox

Badania porównawcze dwóch sposobów hormonalnego leczenia (hGH i Ox) dziewcząt z ZT są pierwszymi w naszym kraju, uzupełniając doniesienia dostępne w piśmiennictwie światowym (87,90,116).

W 1973 Rosenblum (82) pierwszy zastosował leczenie oxandrolonem (2-oxo-17-methyl-dihydrotestosteron), uzyskanym w 1961 r. przez Pappo i Junga (cyt. wg 91) sterydem anabolizującym uznanym za najmniej przyspieszający dojrzewanie kostne. W Polsce pierwsze doniesienia o leczeniu oksandrolonem niskorosłych dzieci pochodzi z 1975 r. ze szkoły krakowskiej (91). Z doniesień różnych autorów, a także z badań własnych wynika, że leczenie oxandrolonem w dawce 0,07-0,26 mg/kg/dobę (średnio 0,1 mg/kg/dobę) statystycznie znamienne przyspiesza tempo wzrastania dzieci z ZT, zwłaszcza w 1-szym roku leczenia (47,62,92,93,120). Dawka 0,25 mg/kg/dobę nie jest bardziej efektywna od dawki 0,1 mg/kg/dobę. Natomiast dawki Ox większe od 0,1 mg/kg/dobę powodują u około 15-30 % pacjentek objawy uboczne w postaci zwiększenia masy mięśniowej, hirsutyzmu lekkiego stopnia, powiększenia łechtaczki i obniżenia głosu (21,22,40,62,65,87,92,93,120). W naszej pracy, przy stosowaniu dawki maksymalnej 0,1 mg/kg/dobę, obserwowaliśmy u 30 % pacjentek niewielkie powiększenie łechtaczki i/lub pojawienie się owłosienia łonowego, które ustąpiły po zakończeniu terapii Ox.

Tempo wzrastania zmniejsza się w drugim roku leczenia (22,40,62,87,92,93,120) a w trzecim roku jest równe lub niższe od tempa wzrastania przed leczeniem (22,40,62,93,120). Przejściowe zwiększenie szybkości wzrastania wpływa korzystnie na stan psychiczny pacjentek z ZT, jak również poprawia przejściowo prognozę wzrostu końcowego. Jednak po zakończeniu leczenia zarówno tempo wzrastania jak i prognoza wzrostu końcowego wracają do wartości

sprzed okresu leczenia, tak, że wzrost końcowy leczonych Ox dziewcząt z ZT nie różni się statystycznie znamienne od wzrostu nieleczonych dziewcząt z ZT (92,93,107).

Zastosowane przez Johansona i.i. (45), Lenko i.i. (51) i Perheentupę (70) leczenie inną pochodną testosteronu - fluoksymesteronem w dawce 0,06-0,19 mg/kg/dobę powodowało podobne przyspieszenie tempa wzrastania, jednak wiązało się to z częstszym i o większym nasileniu występowaniem objawów ubocznych leczenia, zwłaszcza u pacjentek otrzymujących dawki wyższe od 0,12 mg/kg/dobę.

Nie stwierdzono związku tempa wzrostu podczas leczenia Ox (21,93,120) lub fluoksymesteronem (45) z kariotypem pacjentek z ZT.

W badaniach własnych porównano wyniki 2-letniego leczenia hGH z wynikami po stosowaniu Ox u dziewcząt z ZT. W piśmiennictwie światowym tylko w pracy Rosenfelda i.i. (87) znajduje się podobne porównanie obu sposobów 2 letniego leczenia. Natomiast inne prace dotyczą wyników leczenia bądź to Ox, bądź hGH.

Średnie tempo wzrastania pacjentek z ZT przed okresem leczenia było wyższe w grupie leczonych następnie hGH niż w grupie później leczonych Ox (odpowiednio 4,1 cm/rok i 3,6 cm/rok). Obydwa leki zwiększały tempo wzrastania pacjentek z ZT, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia, a mianowicie: do 6,8 cm/rok - hGH i 5,6 cm/rok - Ox, a w drugim roku leczenia odpowiednio: 6,1 cm/rok i 5,1 cm/rok. Przyrosty tempa wzrastania pacjentek leczonych hGH były wyższe niż u leczonych Ox wynosząc odpowiednio 2,8 cm/rok i 2,1 cm/rok po 1 roku leczenia oraz 1,9 cm/rok i 1,6 cm/rok po 2 latach leczenia. Podobnie w pracy Rosenfelda i.i. (87), tempo wzrastania pacjentek z ZT przed wprowadzeniem leczenia było wyższe w grupie leczonych hGH niż u leczonych Ox i obydwaj sposoby leczenia zwiększały tempo wzrastania pacjentek z ZT, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia, znacznie u

leczonych Ox (7,9 cm/rok) niż hGH (6,6 cm/rok). W drugim roku leczenia, odwrotnie niż w naszej pracy, tempo wzrastania pacjentek leczonych Ox było nadal wyższe od leczonych hGH: odpowiednio 5,4 cm/rok i 7,1 cm/rok. Przyrosty tempa wzrastania pacjentek leczonych Ox były wyższe niż u leczonych hGH i wynosiły odpowiednio 3,8 cm/rok i 3 cm/rok po 1 roku leczenia oraz 3 cm/rok i 0,9 cm/rok po 2 latach leczenia.

Różnice uzyskanych przez Rosenfelda i. i. wyników z wynikami własnymi pochodzą przypuszczalnie z zastosowania przez nas niższych dawek Ox (odpowiednio 0,5-0,1 mg/kg/dzień i 0,125 mg/kg/dzień) i wyższych dawek hGH (odpowiednio 20-40 IU/m²/tydzień i 15,6 IU/m²/tydz.). Wskazują to na zależność tempa wzrastania leczonych pacjentek z ZT od dawki hGH i Ox. Prace różniły się także sposobem podawania hGH (7 iniekcji/tydz w materiale własnym i 3 iniekcje w badaniach Rosenfelda i. i.). Uzyskana w czasie obu sposobów hormonalnego leczenia poprawa skorelowanego odchylenia standardowego wzrostu dla populacji turnerowskiej (H-SDSt), prognozy wzrostu dojrzałego LPG oraz prognozy PAH różnią się w obu pracach, ale wskazują na dobry efekt obu sposobów leczenia na wzrost końcowy pacjentek. W naszej pracy przyrost H-SDSt po 1 i 2 latach leczenia był dwukrotnie większy u pacjentek leczonych hGH niż u leczonych Ox, a w pracy Rosenfelda i. i. był dwukrotnie wyższy u leczonych Ox niż u leczonych hGH. Jednak w naszym materiale poprawa prognozy PAH po pierwszym roku leczenia była korzystniejsza u pacjentek leczonych Ox (+1,4 cm) niż leczonych hGH (+0,98 cm). U tych ostatnich awans wieku kostnego był większy, zwłaszcza u tych, u których początkowy wiek kostny był znacznie opóźniony (1,57 lat u leczonych hGH i 1,16 lat - Ox). Po drugim roku leczenia nastąpiła poprawa prognozy PAH u leczonych hGH (+3,49 cm), u leczonych Ox nie zmieniła się. Natomiast wg Rosenfelda

i.i. większa poprawa prognozy PAH po 1 roku leczenia nastąpiła u pacjentek leczonych hGH (+2,4 cm). Tempo wzrastania i poprawa wskaźnika H-SDSt były w tej grupie mniejsze niż u leczonych Ox (+2,1 cm). U leczonych Ox jednak zaobserwowano większy awans wieku kostnego. Po drugim roku leczenia Ox poprawiła się prognoza PAH (+5,0 cm) w porównaniu do leczonych hGH (+2,5 cm).

Podobne wyniki leczenia hGH u naszych pacjentów do wyników leczenia pacjentów Rosenfelda i.i. wskazują, że dawka hGH 20 IU/m²/tydzień, stosowana w naszych badaniach, wywiera podobny efekt jak stosowana przez Rosenfelda i.i. dawka Ox 0,125 mg/kg/dzień. Odnosi się to zarówno do przyspieszenia wzrastania i dojrzewania kostnego, jak i wartości wzrostu w 1 i 2 roku leczenia.

Przedstawione dane z piśmiennictwa podkreślają, że zależne od dawki przyspieszenie tempa wzrastania i jego zmniejszanie się w kolejnych latach leczenia zachodzi zarówno przy leczeniu hGH, jak i w czasie leczenia Ox. Jednak podwyższone tempo wzrastania w 4-tym i 5-tym roku leczenia hGH (40a) odróżnia ten rodzaj terapii od terapii Ox.

Prognoza wzrostu końcowego PAH, zarówno w badaniach własnych jak i innych autorów, nie przynosi dostatecznie pewnych informacji co do faktycznej wartości wzrostu końcowego u chorych z ZT. Okazało się, że brak przyrostu prognozy PAH po leczeniu nie wyklucza pozytywnego efektu leczenia na wzrost końcowy pacjentek, podobnie jak w przypadku omawianego poprzednio wskaźnika WW/WK, a przejściowa poprawa prognozy PAH nie dowodzi o tym, że nastąpi poprawa wzrostu końcowego leczonych pacjentek. Podobnego zdania są inni autorzy (65,79,111,116), którzy uważają, że 2-3 letni okres leczenia hGH lub skojarzonego hGH z Ox nie pozwala na wnioskowanie o wzroście końcowym leczonych dziewcząt z ZT.

Wydaje się, że najbardziej wiarygodną metodą oceny wpływu leczenia

hGH lub Ox na wzrost końcowy jest, zastosowane przez nas, porównanie wzrostu końcowego leczonych pacjentek do nieleczonych.

Badania własne wykazały, że 2-letnie leczenie Ox zwiększa wzrost końcowy dziewcząt z ZT o około 3,3 cm w porównaniu do wzrostu nieleczonych pacjentek z ZT. Średni wzrost dorosłych leczonych Ox ($143,56 \pm 3,78$ cm) i nieleczonych ($140,28 \pm 4,69$ cm) dziewcząt z ZT, które zakończyły wzrastanie różnił się statystycznie istotnie. Także H-SDSt i H-SDS wzrostu dorosłego były znamienne wyższe w grupie leczonych Ox pacjentek z ZT ($p < 0,05$). Również stwierdzona korelacja pomiędzy parametrami wzrostu dorosłego (wzrost dorosły, H-SDSt i H-SDS wzrostu dorosłego) pacjentek nieleczonych Ox a ich prognozą LPG przed leczeniem ($0,8471$, $p < 0,001$) w przeciwieństwie do braku takiej korelacji u pacjentek z ZT leczonych Ox, wskazuje na pozytywny wpływ leczenia Ox na poprawę wzrostu dorosłego naszych pacjentek. Prognoza LPG w grupie leczonych Ox przed leczeniem wynosiła $141,51 \pm 5,53$ cm, a w grupie kontrolnej $138,18 \pm 5,03$ cm, co mogło wskazywać na niższy potencjał wzrastania w grupie nieleczonych pacjentek. Oceniając wpływ czynników wzrostu rodziców na wzrost końcowy dziewcząt z ZT okazało się, że zarówno leczone jak i nielezione pacjentki nie różniły się wartościami średnich wzrostów rodziców i prognozą opartą o wzrosty rodziców (T-HT) oraz nie stwierdzono korelacji wzrostu końcowego pacjentek w obu grupach z T-HT.

Podobnie zdaniem Naeraa i.i. (65), Crock i.i. (21), Joss i.i. (47), Moore i.i. (62), i Urban i.i. (120) 2-letnie leczenie Ox może zwiększyć wzrost końcowy dziewcząt z ZT o około 3-4 cm (65), 4,5 cm (21) lub 5-6 cm (47,62,120). Także leczenie inną pochodną testosteronu - fluoksymesteronem, zdaniem Johanson i.i. (45), poprawia o około 4 cm wzrost końcowy pacjentek z ZT. Wyniki te są

zgodne z obserwacjami własnymi, że leczenie Ox nie pogarsza wzrostu końcowego, a nawet może nieznacznie go zwiększać.

Natomiast Sybert (107) nie stwierdził pozytywnego efektu leczenia Ox na wzrost końcowy pacjentek z ZT. Według tego autora średni wzrost końcowy nieleczonych pacjentek wynosił 146,9 cm a wzrost końcowy pacjentek leczonych Ox 147,9 cm, tj. nie był istotnie wyższy.

W badaniach własnych leczone hGH pacjentki z ZT, będące w trzecim roku leczenia hGH, nie zakończyły jeszcze wzrastania, dlatego porównanie ich wzrostu końcowego do wzrostu nieleczonych pacjentek będzie przeprowadzone za kilka lat.

Do dzisiaj tylko grupa badawcza z kilku ośrodków w USA pod kierunkiem Rosenfelda donosi o wzroście końcowym leczonych hGH i/lub Ox dziewcząt z ZT (13,85). Według tych danych średni wzrost końcowy 25 leczonych pacjentek, które zakończyły wzrastanie wynosił $151,7 \pm 5,1$ cm i był o $8,1 \pm 4,4$ cm wyższy od ich prognozy wzrostu końcowego sprzed okresu leczenia liczonej w oparciu o metodę LPG. Wzrost końcowy dziewcząt otrzymujących leczenie skojarzone był wyższy niż leczonych tylko hGH. Wzrost większości dziewcząt, które nie zakończyły jeszcze wzrastania był znamienne większy od ich prognozowanego wzrostu końcowego przed rozpoczęciem leczenia i u części pacjentek przekraczał 90 centyl dla populacji turnerowskiej. Tak więc leczenie hGH, podobnie jak Ox, zwiększa wzrost końcowy pacjentek z ZT, ale efekt ten wydaje się być wyraźniejszy przy leczeniu hGH.

W badaniach Rosenfelda i.i. wzrost końcowy niektórych pacjentek, pomimo 4-7 lat leczenia, nie był jednak wyższy od ich prognozowanego wzrostu przed okresem leczenia (13). Na zjawisko braku odpowiedzi na leczenie hGH u niektórych pacjentów z ZT zwrócił uwagę również Stahnke (102), który obserwował brak przyrostu tempa wzrastania u 6

spośród 8 pacjentek z ZT (średnio 2,43 cm/rok przed i 2,18 cm/rok w czasie leczenia) podczas 6-miesięcznego leczenia hGH w dawce 12-24 IU/tydzień.

W naszej pracy brak reakcji na leczenie hGH w dawce 20 IU/m²/tydz. wykazywały 2 pacjentki (10,5%) (nr nr 5 i 11) w grupie poniżej 9 lat). W przypadku pacjentki nr 5 tempo jej wzrastania zmniejszyło się z 4,4 cm/rok przed leczeniem do 1,2 cm po zastosowaniu hGH i leczenie zakończono po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Tempo wzrostu pacjentki nr 11 wynoszące 4,6 cm/rok przed leczeniem zmniejszyło się do 2,4, 3,3 i 2,7 cm na rok w kolejnych półrocznych okresach leczenia a zwiększyło się do 5,2 cm/rok w IV kwartale leczenia hGH. Również u pacjentek leczonych Ox (nr nr 20 i 21), u których leczenie rozpoczęto w 14,5 roku życia i wieku kostnym 11 lat wyjściowe tempo wzrostu przed leczeniem wynoszące odpowiednio 4,92 i 7,08 cm/rok zmniejszyło się już w pierwszym roku leczenia i u tych pacjentek nie kontynuowano leczenia. U pacjentki nr 2, u której leczenie rozpoczęto w 9 roku życia przy wieku kostnym 6,83 lat wystąpił przejściowy brak odpowiedzi wzrostowej na leczenie Ox w 1 roku leczenia (5,88 cm/rok przed leczeniem i 5,64 cm/rok), natomiast w drugim roku leczenia tempo wzrostu zwiększyło się do 7,56 cm/rok. Również inni autorzy zwracają uwagę, że odpowiedź wzrostowa pacjentek z ZT zmienia się w czasie leczenia hGH (102,111,116), a także Ox (40,93). Takano i.i. (111) obserwowali brak odpowiedzi wzrostowej na leczenie hGH w dawce 14 IU/m²/tydz u 24 % pacjentek i u 6 % leczonych dawką 30 IU/m²/tydz., a Toublanc i.i. (116) u 31 % pacjentek z ZT leczonych hGH w dawce 20 IU/m²/tydz oraz poprawę tempa wzrastania po dodatkowym włączeniu do terapii Ox. Były to dawki wyższe od stosowanych rutynowo u pacjentów z SNPP. Natomiast Bainbridge i.i. (5) stwierdzili, że niezależnie od dawki GH

odpowieź wzrostowa pacjentek z ZT jest znamienne mniejsza niż u dzieci z SNPP. Dane te mogłyby wskazywać na obwodową oporność na hGH u pacjentów z ZT, której stopień jest indywidualną cechą każdej pacjentki. Być może istnieje możliwość jej przełamania przez zwiększenie dawki hGH lub dodanie do leczenia Ox. Przedstawione w naszej pracy przykłady przejściowej oporności na hGH i Ox wskazują ponadto na udział innych, bliżej nieznanych czynników na słabszą reakcję w leczeniu.

Mechanizmy działania hGH i Ox są odmienne, co wynika przypuszczalnie z różnicy na poziomie receptorów (125), jakkolwiek oba hormony pobudzają aktywność polimerazy RNA i syntezę RNA w tkankach docelowych (cyt. wg 90). Jak wykazali Willgerodt i.i. (126) podanie egzogenne hGH pacjentkom z ZT powoduje wzrost poziomu IGF-I, osteokalcyny i prokolagenu III w surowicy krwi, a podanie Ox takich zmian nie wywołuje. Natomiast pod wpływem obu zachodzi wzrost retencji ^{15}N , która jest wskaźnikiem biosyntezy białka i pośrednio wskaźnikiem pobudzenia wzrastania. Grütters i.i. (37) wykazali jednak, że retencja azotu po podaniu hGH jest istotnie mniejsza u pacjentek z ZT niż u chorych z SNPP a Zachman (cyt. wg 75) porównując gospodarkę azotową przy zastosowaniu ^{15}N , po podaniu hGH zdrowym, pacjentom z SNPP i ZT potwierdził obserwację Grütters i.i.. Wykazał on ponadto, że odpowiedź pacjentów z ZT jest identyczna jak zdrowych dzieci. Autor stwierdza, że pacjenci z ZT nie mają niedoboru GH i ich odpowiedź tkankowa na GH odbywa się na tej samej drodze co u zdrowych pacjentów i stąd może wynikać potrzeba stosowania wysokich dawek GH dla pobudzenia wzrostu u pacjentów z ZT.

Wydaje się więc, że terapia skojarzona hGH z Ox mogłaby skuteczniej pobudzać wzrastanie dzieci z ZT, a także innych niskorosłych,

dlatego zamierzamy wprowadzić do leczenia hGH dodatkowo Ox.

Rudman i.i. (90) w 1980 r. wykazali po raz pierwszy pozytywny wpływ skojarzonego leczenia GH i Ox na przyspieszenie tempa wzrastania dziewcząt z ZT i stwierdził, że oba leki działają raczej synergistycznie niż addytywnie, ponieważ zwiększenie tempa wzrastania dziewcząt leczonych w sposób skojarzony było dwukrotnie wyższe od sumy przyrostu tempa wzrostu osobno dla GH i Ox. Od tej pory ukazało się kilka zasługujących na uwagę porównawczych prac leczenia skojarzonego i hGH (27,66,84,87,103,116). Do tej pory nie ustalono jednak optymalnego wieku wprowadzenia tego leczenia i dawek obu leków.

Zdaniem Rosenfelda i.i. (84,87) i Nilssona i.i. (66) skojarzony sposób leczenia hGH i Ox jest optymalnym dla poprawy wzrostu końcowego pacjentek z ZT. W obu badaniach większe tempo wzrastania leczonych w sposób skojarzony hGH (18 IU/m²pc/tydz.) i Ox (0,0625-0,1 mg/kg/tydz.) pacjentek niż samym hGH poprawiało znacznie ich prognozę wzrostu końcowego LPG i PAH po trzech latach leczenia. Wg tych autorów, jakkolwiek awans wieku kostnego był wyższy u pacjentek leczonych w sposób skojarzony niż leczonych tylko hGH, jednak nie przekraczał on wieku chronologicznego i towarzyszył mu większy przyrost wieku wzrostowego, co poprawiało prognozę wzrostu końcowego leczonych w sposób skojarzony pacjentek.

Wykazany badaniami Rosenfelda i.i. (87) lepszy 2-letni efekt leczenia skojarzonego hGH (18 IU/m²pc/tydz.) z Ox (0,0625 mg/kg/dzień), niż przy skojarzonym leczeniu hGH i z większą dawką Ox (0,125 mg/kg/dzień) na prognozę wzrostu końcowego PAH, wskazuje, że dawka Ox 0,0625 mg/kg/dzień stosowana w leczeniu skojarzonym z hGH jest korzystniejsza dla poprawy wzrostu końcowego pacjentek z ZT niż dawka 0,125 mg/kg/dzień. Również pacjentki leczone w sposób

skojarzony hGH z mniejszą dawką Ox osiągnęły wyższy wzrost końcowy, niż leczone tylko hGH (13). Podobnie zastosowana w badaniach Ferrandeza i.i. (27) dawka Ox (0,1 mg/kg/dzień) w leczeniu skojarzonym z hGH powodowała po 1 roku leczenia nadmierny awans wieku kostnego i mniejszy przyrost prognozy wzrostu końcowego PAH w porównaniu do pacjentek leczonych tylko hGH, jakkolwiek tempo wzrastania dziewcząt leczonych w sposób skojarzony było wyższe od leczonych tylko hGH. Podkreśla to, że dawka Ox 0,1 mg/kg/dzień jest zbyt duża w leczeniu skojarzonym.

Natomiast Toublanc i.i. (116), którzy porównali wyniki 3-letniego leczenia hGH z leczeniem skojarzonym hGH z Ox przy zastosowaniu takich samych dawek hGH (18 IU/m²pc/tydz.) i Ox (0,0625 mg/kg/dzień) jak w badaniach Rosenfelda i.i. (84) stwierdzili, że lepsze wyniki 3-letniego skojarzonego leczenia od terapii tylko hGH wynikają z lepszego tempa wzrastania tylko w pierwszym roku leczenia skojarzonego a podobnego postępu wieku kostnego.

Autorzy ci stwierdzili również, że zarówno leczenie samym hGH, jak i hGH z Ox jest bardziej efektywne od skojarzonego leczenia hGH z E w dawce 100 ng/kg/dzień, w odniesieniu do tempa wzrastania i przyrostu prognozy PAH.

Na podstawie powyższych badań wydaje się, że jakkolwiek terapia Ox, hGH i Ox z hGH znacznie przyspieszają wzrastanie leczonych pacjentek z ZT, to najlepsze wyniki, tj. istotne zwiększenie ich wzrostu końcowego, przynosi leczenie skojarzone hGH z małą dawką Ox, a włączanie do leczenia hGH estrogenów wydaje się nie poprawiać wzrostu końcowego leczonych pacjentek.

Wielkość dawki hGH i Ox w leczeniu skojarzonym wymaga jednak dalszych badań, bowiem Stahnke i.i. (103) stwierdzili niekorzystny wpływ tego leczenia na gospodarkę lipidową pacjentek, a Toublanc

i.i. (116) - tendencję do hiperinsulinemii, czego przy leczeniu hGH nie obserwowano (61,73,103).

Ocena obwodowego działania hGH u dziewcząt z ZT na podstawie oznaczeń IGF-I we krwi

Dodatkowych informacji o sposobie działania niesubstytucyjnych dawek hGH u pacjentek z ZT dostarcza pomiar IGF-I. Do dziś nie ma w piśmiennictwie polskim badań dotyczących zachowania się IGF-I u pacjentek z ZT leczonych hGH. W badaniach własnych stwierdziliśmy znamienne wzrost średniego stężenia IGF-I u dziewcząt z ZT w czasie leczenia hGH ($p=0,001$). Poziom IGF-I przed okresem leczenia mieścił się w zakresie normy zdrowych dzieci, przy czym był znamienne wyższy u dziewcząt z ZT powyżej 9 roku życia, podobnie jak to stwierdza się w populacji zdrowych dzieci (11,102). Dane nasze są zgodne z obserwacjami Rosenfelda i.i. (87), którzy również stwierdzili znamienne wzrost podstawowego stężenia IGF-I w surowicy krwi pacjentek z ZT w okresie leczenia hGH w dawce $18 \text{ IU/m}^2/\text{tydz}$. Takano i.i. (110) obserwowali znamienne statystycznie wzrost średniego podstawowego stężenia IGF-I ($176,9 \pm 27 \text{ ng/ml}$) w okresie 3-dniowej próby obciążenie hGH w dawce 4 IU/dobę , wynoszący $267,3 \pm 31 \text{ ng/ml}$ po 24 godz., $323,1 \pm 37 \text{ ng/ml}$ po 48 godz. i $367,3 \pm 42 \text{ ng/ml}$ po 72 godzinach testu ($p < 0,001$).

W naszych badaniach przyrosty poziomów IGF-I były większe u pacjentek poniżej 9 lat, podobnie jak przyrosty tempa wzrastania i wieku kostnego w okresie 2-letniego leczenia hGH (nieznamienne statystycznie). Natomiast w całej grupie dziewcząt z ZT największy przyrost stężenia IGF-I w surowicy krwi w okresie 2-letniego leczenia hGH stwierdziliśmy w pierwszym półroczu leczenia (207%

wartości podstawowej) i brak dalszego przyrostu w drugim półroczu leczenia (199%) oraz progresywny wzrost stężenia po 18 m-cach (259%) i po 24 m-cach leczenia (302% stężenia podstawowego). Również średni przyrost tempa wzrastania pacjentek był najwyższy w pierwszym półroczu leczenia hGH (193% wartości podstawowej) i mniejszy w drugim (166%), a w trzecim i czwartym półroczu utrzymywał się na podobnym poziomie (odpowiednio 139% i 149% wartości podstawowej tempa wzrastania).

W pierwszym półroczu leczenia hGH korelacja pomiędzy poziomem IGF-I a tempem wzrastania i przyrostem tempa wzrastania pacjentek była wysoka ($p < 0,01$). Natomiast po 12, 18 i 24 m-cach leczenia hGH nie stwierdziliśmy korelacji.

Raiti i.i. (74) po 4-dniowym obciążeniu hGH w dawce 0,2 IU/kg obserwowali wyższe poziomy IGF-I u starszych dziewcząt z ZT, ale nie stwierdził korelacji poziomów IGF-I w surowicy krwi pacjentek z ich tempem wzrastania w okresie 1-rocznego leczenia. Zdaniem Raitiego i.i. poziom IGF krążącej w surowicy krwi nie odzwierciedla tkankowego stężenia IGF-I, który na drodze auto- lub parakrynej pobudza wzrastanie. Nasze wyniki potwierdzają te obserwacje w odniesieniu do następnych półrocznych okresów leczenia, kiedy poziom krążącego IGF-I nie koreluje z tempem wzrastania pacjentek. Jednak, naszym zdaniem, w tym czasie wytwarza się stan równowagi pomiędzy stężeniem IGF-I krążącym i działającym miejscowo (mogący wynikać z zmniejszenia lokalnego stężenia IGF-I w chrząstce wzrostowej lub, co bardziej prawdopodobne, narastania obwodowej oporności na IGF-I). Przemawia za tym, obserwowane w naszych badaniach, zmniejszanie się tempa wzrastania pacjentek pomimo wzrastających stężeń IGF-I w kolejnych okresach leczenia, jak również brak pomiędzy nimi znamiennej korelacji. Obserwacje te wskazują na istotną rolę IGF-I w

procesie wzrastania dziewcząt z ZT w czasie leczenia hGH oraz na progresywne zwiększanie się stopnia oporności na IGF-I, a być może też hGH, wraz z czasem leczenia.

Natomiast mechanizm pobudzenia wzrastania dziewcząt z ZT w czasie leczenia Ox wydaje się być niezależny od osi somatotropowej, jakkolwiek zdaniem Blizzarda i.i. (11) istnieje związek podwyższonych poziomów sterydów płciowych i podwyższonych wartości GH-RH, GH i IGF-I w okresie pokwitania zdrowych dzieci i jest on prawdopodobnie wynikiem wpływu znacznie wyższych w tym okresie poziomów hormonów płciowych gonad. Mechanizm współdziałania hormonów płciowych z osią somatotropową nie jest jeszcze dobrze poznany.

Grüters i.i. (37) nie stwierdzili wpływu podawania Ox na poziom GH i IGF-I w surowicy krwi pacjentek z ZT, a podobne obserwacje poczynili Frisch i.i. (30) i Pasquino i.i. (68) odnośnie leczenia estrogenami. Blizzard i.i. (11) wykazali, że Ox również nie powodował zwiększenia średniego dobowego stężenia i ilości pików GH oraz wzrostu poziomu IGF-I u zdrowych niskorosłych dzieci. Jednocześnie leczenie Ox (40,62,93), podobnie jak estrogenami (14,57,68,88), zwiększa tempo wzrastania pacjentek z ZT a zdaniem Bainbridge'a i.i. (5) zastosowanie obu tych leków wywiera efekt sumujący się. Dane te świadczą o bezpośrednim, bez udziału osi somatotropowej, wpływie estrogenów i oxandrolonu na proces wzrastania. Wydaje się to możliwe, bowiem w 1988 r. Colvard i i. (18) wykazali istnienie receptorów dla estrogenów i androgenów w jądrach komórkowych ludzkich osteoblastów o podobnej koncentracji u obu płci, co sugeruje, że zarówno estrogeny jak i androgeny działają bezpośrednio na tkankę kostną przez specyficzne dla nich receptory, zarówno u dziewcząt z ZT, jak i zdrowych niskorosłych dzieci.

Wydaje się, że w ZT główną rolę w nieprawidłowym wzrastaniu może

odgrywać defekt tkanek docelowych, być może na poziomie receptorów GH chrząstek wzrostowych. Znanymi jednostkami chorobowymi, w których występuje oporność na hGH są dysplazje kostne. U dziewcząt z ZT stwierdza się również obecności cech dysmorficznych układu kostnego a model wzrastania u dziewcząt z ZT i dzieci z dysplazjami kostnymi jest bardzo podobny i wzrost końcowy w obu grupach dzieci osiąga 133-151 cm (3). Pokwitanie u dzieci z dysplazją kostną występuje w prawidłowym czasie. Nie obserwuje się jednak skoku pokwitaniowego, podobnie jak u dziewcząt z ZT. Również spontaniczne wystąpienie pokwitania u niektórych dziewcząt z ZT nie wpływa dodatnio na ich wzrost końcowy (64). Zdaniem Bainbridge'a i.i. (5) obwodowa oporność na GH u dziewcząt z ZT jest mniejszego stopnia niż u dzieci z dysplazją kostną (hypo i achondroplazją). Badania Stanescu i.i. (104) nie wykazały histochemicznych nieprawidłowości chrząstki wzrostowej przynasad kostnych u dziewcząt z ZT, jednak badania morfologiczne Gruber i.i. (36) wskazują na przedwczesną jej degenerację w postaci zwapnień a badania radiologiczne wykazują zmiany podobne do osteoporozy, w postaci rozrzedzenia beleczek kostnych i zmniejszenia gęstości tkanki kostnej. Zdaniem Gruber i.i. upośledzenie wzrastania u dziewcząt z ZT nie jest wtórnym do dysplazji kostnej, wobec faktu uogólnionego upośledzenia wzrastania wszystkich tkanek i narządów wewnętrznych, ale jest bliżej nieokreślonym zaburzeniem wzrastania charakterystycznym dla wszystkich aneuploidii (trisomii chr. 21 i chr. 18, delecji 5p) z wyjątkiem dodatkowego chromosomu Y. W powyższych zaburzeniach, podobnie jak w ZT, upośledzone wzrastanie ma swój początek już w życiu płodowym. Powyższe obserwacje podkreślają rolę niezrównoważenia materiału genetycznego w procesie upośledzonego wzrastania (włączając dysplazje kostne zależne od aberracji

genetycznych). Do dzisiaj nie zlokalizowano na chromosomie X loci genów kodujących syntezę hormonu wzrostu, polipeptydowych czynników wzrostowych, ich receptorów oraz białek wiążących i regulujących ich działanie. Loci niektórych z nich określono natomiast na autosomach: np. dla GH - 17 q, IGF I/SM-C - 12 q22-q24.1, IGF II - 11 p15.5, IL I - 2 q13-q21, receptora IGF-I/SM-C - 15 q25-q26, kolagenu typu II - 12 q13.1-q13.3, alkalicznej fosfatazy - 1 (cyt. wg 43,50).

Czy próba spontanicznego nocnego wyrzutu GH może stanowić wskaźnik do leczenia hGH w celu poprawy wzrostu u dzieci z ZT

W naszej pracy nie stwierdziliśmy korelacji tempa wzrastania i przyrostów tempa wzrastania, skorelowanego odchylenia standardowego wzrostu dla populacji turnerowskiej (H-SDSt), prognozy LPG, przyrostów wieku kostnego, wskaźnika WW/WK, i prognozy PAH pacjentek z ZT w czasie 2-letniego leczenia hGH z średnim stężeniem i max. wyrzutem GH, ilością, amplitudą, powierzchnią i czasem trwania pików GH, odstępem czasowym pomiędzy pikami GH oraz całkowitym polem pod krzywą GH uzyskanych w analizie komputerowej nocnych spontanicznych wyrzutów GH pacjentek.

Nie stwierdziliśmy również zależności pomiędzy wynikami 2-letniego leczenia hGH a wielkością max. wyrzutu GH i średnim stężeniem GH uzyskanych w testach prowokacyjnych oraz poziomem podstawowego stężeniem IGF-I w surowicy krwi pacjentek z ZT przed okresem leczenia.

Dane te wykazują, że wielkość i rytmiczność spontanicznej nocnej sekrecji GH u pacjentek z ZT nie jest wskaźnikiem prognostycznym wyników leczenia hGH tych pacjentek. Takim wskaźnikiem nie jest również wyrzut GH w standardowych testach farmakologicznych i stężenie IGF I w surowicy krwi dziewcząt z ZT.

W piśmiennictwie światowym istnieją tylko pojedyncze próby ustalenia związku czynności somatotropowej przysadki z efektami wzrostowymi leczonych hGH pacjentów. Rongen-Westerlaken i.i. (80) nie stwierdzili korelacji maksymalnych wyrzutów GH uzyskanych w testach standardowych z tempem wzrastania i przyrostem tempa wzrastania pacjentek z ZT podczas 1 roku leczenia hGH. Również Tanaka i.i. (112) stwierdzili u pacjentek z ZT brak zależności pomiędzy średnim wyrzutem GH w standardowych testach farmakologicznych a tempem wzrostu przed i w czasie 1-rocznego leczenia hGH. Costin i.i. (19) nie stwierdzili także u pacjentów z SN korelacji pomiędzy tempem wzrostu w czasie leczenia hGH a max. poziomem GH po stymulacji farmakologicznej i snem. Natomiast Libber i.i. (52) i Burns i.i. (15) wykazali istnienie zależności czynności somatotropowej przysadki i osiągniętych w czasie leczenia hGH efektów wzrostowych u pacjentów z SNPP. Pacjenci z ZT i SNPP różnią się również nie tylko szybkością wzrastania i wzrostem końcowym, ale także zmianą proporcji ciała podczas leczenia hGH. Burns i.i. (15) wykazali, że w przyspieszeniu wzrastania dzieci z SNPP w czasie leczenia hGH dominuje przyrost długości kończyn dolnych, natomiast u pacjentek z ZT, zdaniem Łysoń-Wojciechowskiej i.i. (55), - głównie przyrost długości tułowia.

W badaniach własnych nie stwierdziliśmy również korelacji tempa wzrastania i przyrostów tempa wzrastania, H-SDSt i LPG, przyrostów wieku kostnego, wskaźnika WW/WK i PAH dziewcząt z ZT w kolejnych półrocznych okresach leczenia z tempem wzrostu przed leczeniem, wzrostem, H-SDSt, wiekiem chronologicznym i kostnym, wskaźnikiem WW/WK, wagą, % nadwagi i BMI, prognozą wzrostu dorosłego LPG, PAH i liczoną w oparciu o wzrosty rodziców (T-HT i T-SDS) sprzed okresu leczenia oraz średnim wzrostem rodziców.

Toublanc i.i. (116), Rongen-Westerlaken i.i. (79) i Stahnke i.i. (103) wykazali ujemną korelację tempa wzrostu leczonych hGH pacjentek z ZT z ich wiekiem chronologicznym. W naszej pracy zależność ta była widoczna, ale nieznamienne statystycznie. Nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy tempem wzrostu w czasie leczenia hGH a wiekiem chronologicznym i kostnym u pacjentów z SN (Costin i.i. 19). Zdaniem Tanaki i.i. (112) u leczonych hGH pacjentek z ZT istnieje korelacja pomiędzy GV-SDS w czasie leczenia a GV i GV-SDS przed leczeniem ($p < 0,01$).

Wg naszych badań, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, sekrecja GH, poziom IGF-I oraz cechy auksologiczne pacjentek nie są wskaźnikami prognostycznymi, które pozwalałyby przewidzieć wielkość ich odpowiedzi wzrostowej na leczenie hGH. Jednak, jak wynika z prac cytowanych autorów oraz badań własnych, dziewczęta z ZT odpowiadają znamienym zwiększeniem tempa wzrastania w czasie leczenia hGH.

W badaniach klinicznych inne niskorosłe dzieci z prawidłową sekrecją GH, wykazały również krótkotrwałe przyspieszenie tempa wzrastania w czasie leczenia hGH (19,102), a także Ox (91). Costin i.i. (19) obserwowali znamienne zwiększenie średniego tempa wzrastania (od 2,2 do 6,8 cm/rok) u zdrowych niskorosłych dzieci (SN) podczas 6-12 miesięcznego leczenia małą dawką hGH - 0,3 IU/kg/tydzień. Stahnke i.i. (102) uzyskali podobną poprawę tempa wzrastania oraz H-SDS (od -1,7 do -0,7), ze zgodnym z wiekiem wzrostowym przyrostem wieku kostnego, u pacjenta z zespołem Silvera-Russela w okresie 3-letniego leczenia hGH w podobnej dawce hGH - 20 IU/tydzień. Rybakowa i.i. (91) stwierdzili, że Ox stosowany w dawce 0,1 mg/kg/dobę u dzieci z SNPP i rodzinnym niedoborem wzrostu, jakkolwiek przyspiesza tempo wzrastania, to powoduje jednak nadmierny awans wieku kostnego wyraźniejszy u dzieci z SNPP. Powyższe dane wydają się potwierdzać

przydatność hGH w leczeniu niskorosłych dzieci bez niedoboru GH celem poprawy ich wzrostu końcowego. W szczególności dotyczy to pacjentów z ZT. Należałoby jednak rozważyć, czy przy podejmowaniu decyzji o leczeniu niezbędne są szczegółowe badania diagnostyczne dla oceny czynności somatotropowej przysadki.

Na podstawie obserwacji własnych, a także innych autorów (81,102) wydaje się raczej, że diagnostyka niedoboru GH w ZT jest zbyt częsta a decyzja, które dziecko powinno otrzymywać hGH powinna być oparta na wynikach odpowiedzi wzrostowej podczas próby leczenia hGH. Dzieci z ZT nie wykazują niedoboru GH a wielkość i rytmiczność sekrecji GH nie ma u tych pacjentów wpływu na osiągnięte efekty wzrostowe pod wpływem leczenia hGH. Przypadki oporności na leczenie hGH, jakie przedstawiono w dyskusji, nie wykluczają próby leczenia hGH, gdyż może to być efekt przejściowy. Natomiast należy rozważyć zmianę dawki hGH lub dołączenie Ox lub/i estrogenów u pacjentek starszych. Należy tu poszukiwać innych czynników, mogących mieć wpływ na słabą odpowiedź po hGH. Wydaje się jednak, że diagnostyki czynności somatotropowej przysadki nie można zaniechać u innych niskorosłych dzieci, zwłaszcza gdy istnieje kliniczne podejrzenie niedoboru GH, bowiem u pacjentów z SNPP hGH jest lekiem z wyboru a podawanie go substytucyjnie wyrównuje wzrost pacjentów całkowicie (15,34,52,63,45,115). Prostszy i jedynym czynnikiem prognostycznym pozwalającym przewidzieć wyniki leczenia hGH, a także Ox jest zdaniem Grütters i.i. (37) pomiar retencji izotopu azotu ^{15}N u dziewcząt z ZT po 3-dniowym obciążeniu hGH z Ox w dawce odpowiednio 2 IU/m²/dzień i 0,625 mg/kg/dzień. Jak wykazali autorzy, zarówno hGH jak i Ox zwiększały retencję azotu, natomiast w przeciwieństwie do hGH, Ox nie zwiększał poziomu IGF-I, osteokalcyny i prokolagenu III. Dlatego pomiar IGF-I, osteokalcyny i prokolagenu III nie miał

wartości prognostycznej dla leczenia Ox. Jak wykazali Saenger i.i. (94,95) obserwowany wzrost poziomu osteokalcyny w surowicy krwi pacjentek z ZT w okresie 6-miesięcznego leczenia hGH nie ma wartości prognostycznej dla oceny ich odpowiedzi wzrostowej na hGH ze względu na dużą indywidualną zmienność stężenia dobowego osteokalcyny w surowicy krwi pacjentek z ZT wynoszącą średnio 180 %. Pacjenci, których retencja azotu, będąca odzwierciedlenie syntezy białka i wzrastania, jest niska w próbie zaproponowanej przez Grüters i.i. nie będą wzrastać lub wzrastać wolniej niż pacjentki z ZT z wyższą retencją azotu.

VI. W N I O S K I

1. Pacjenci z ZT niezależnie od wieku nie wykazują niedoboru GH, podobnie jak pacjenci z IUGR i SN.
2. Spontaniczna nocna sekrecja GH u dzieci z ZT, podobnie jak z IUGR i u zdrowych niskorosłych, jest niezależna od ich wieku i bardzo różnorodna.
3. Wielkość stymulowanego wyrzutu GH z przysadki w ZT przed leczeniem nie może być podstawą selekcji chorych do leczenia.
4. Najwyższe wyrzuty GH u pacjentów z ZT, podobnie jak u SN, występują w pierwszej fazie snu fizjologicznego. U dzieci z IUGR wyrzut GH jest opóźniony o około 2 godziny.
5. Leczenie hGH w dawce farmakologicznej wywołuje znamienne zwiększenie tempa wzrostu pacjentek z ZT, większe w pierwszym roku leczenia i mniejsze w drugim, podobnie jak leczenie Ox.
6. Efekt wzrostowy dzieci z ZT leczonych hGH nie wiąże się z wielkością oraz rytmem wyrzutu GH i jest nieco lepszy u pacjentek młodszych.
7. Po 2 latach leczenia zarówno hGH jak Ox poprawiają prognozę wzrostu końcowego LPG, co zaznacza się wyraźniej u pacjentek leczonych hGH.
8. W czasie leczenia hGH następuje progresywny wzrost stężenia IGF-I.
9. W drugim roku leczenia obniża się tempo wzrastania, pomimo wzrostu stężenia IGF-I we krwi, co wskazuje na spadek wrażliwości obwodowej na IGF-I.
10. Stała poprawa prognozy wzrostu końcowego w okresie 2 lat leczenia wskazuje na korzystny wpływ hGH na poprawę wzrostu końcowego, co jednak wymaga kontynuowania badań.

VII. S T R E S Z C Z E N I E

Zespół Turnera jest wadą rozwojową o dużej częstości w populacji. Określa się, że 1 na 2500 dzieci płci żeńskiej rodzi się z obciążeniem tą chorobą. Najczęstszą do dziś przyczyną zgłaszania się do lekarza jest pogłębiający się niedobór wzrostu, który zaczyna być widoczny po 5-tym roku życia. Niedobór ten powoduje, że dzieci i ich rodziny przeżywają urazy z powodu swojej odmienności od rówieśników. Dlatego domagają się leczenia, dobrze już znanym z efektów w niedomodze czynności przysadki, biosyntetycznym hGH. Wpływ leczenia hGH na wzrost końcowy pacjentek z ZT w doniesieniach różnych autorów jest różny i wszyscy podkreślają niejednakową odpowiedź chorych na hGH. Czynniki, które mają wpływ na efekt leczenia nie są znane. Leczenie hGH, które w ZT ma charakter farmakologicznego wymaga prawie 2-krotnie wyższych dawek hormonu, dlatego należy brać pod uwagę ewentualne, dziś jeszcze nieznanne, skutki uboczne tego leczenia. Dlatego kwalifikację pacjentów do leczenia hGH w przypadkach innych niż niedomoga somatotropowa należy przeprowadzać w sposób ostrożny - w oparciu o szczegółowe badania kliniczne i laboratoryjne. U niektórych chorych, zwłaszcza tych które przekroczyły 11 r.ż., można z dobrym efektem podawać oxandrolon.

Dynamika uwalniania GH z przysadki do krążenie u pacjentek z ZT (n=20), które porównaliśmy z grupą dzieci z IUGR (n=16) i SN (n=21) jest w tych zaburzeniach dość zróżnicowana i przedstawia duże podobieństwa, co odróżnia tych pacjentów od chorych z SNPP. Tak zróżnicowane wyniki skłoniły nas do przeprowadzenia szczegółowej analizy, czy uzyskane w badaniach dane posiadają znaczenie przy

selekcji chorych z ZT do leczenia hGH oraz czy mają jakikolwiek wpływ na końcowy wynik leczenia, tj. uzyskanie wzrostu wyższego niż przewidywany. Pierwszą próbą znalezienia tych zależności była ocena czynności somatotropowej przysadki z uwzględnieniem wieku badanych, przy czym za granicę wieku przyjęto umownie 9 lat. Badania dynamiki wyrzutu GH prowadzono metodą testów stymulacji farmakologicznej przy zastosowaniu czterech prób pobudzenia: klonidyną, klonidyną po mestranolu, insuliną oraz GRF. Bardzo zróżnicowane wyniki doprowadziły nas do spostrzeżeń, że dopiero trzy testy pozwalają na rozpoznanie lub wykluczenie niedomogi wydzielniczej GH. Podobnie zachowywały się młodsze i starsze pacjentki z ZT.

Spróbowano następnie dokonać oceny czy próba spontanicznego nocnego wyrzutu GH przedstawia lepszy niż testy stymulacyjne wskaźnik dla oceny dynamiki wyrzutu GH, jak to opisują niektórzy autorzy. Wprowadzony przez nas test spontanicznego wyrzutu GH w godzinach nocnych, kiedy normalnie występują najwyższe pulsje GH, również oceniono u dzieci młodszych i starszych (do 9 lat i powyżej 9 lat), porównano z dziećmi z IUGR i SN oraz odniesiono do chorych z SNPP. Uzyskane wyniki wskazują, że test spontanicznej nocnej sekrecji GH nie posiada większej wartości diagnostycznej niż testy stymulowanego farmakologicznie wyrzutu GH. Wyrzut nocny, i to zarówno średnie stężenie GH, AUC, amplituda, częstość i czas trwania pików GH, jak i inne, jest podobny w obu grupach wiekowych, co jednak wyraźnie odróżnia dzieci z ZT oraz będące przed pokwitaniem dzieci z IUGR i SN od zdrowych. U tych ostatnich średnie wartości wyrzutu nocnego GH w okresie pokwitania są wyższe niż u dzieci poniżej 9 r.ż.. Te zależne od wieku różnice między chorymi z ZT i innymi niskorosłymi a populacją zdrowych wynikają prawdopodobnie z niedomogi gruczołów

płciowych występującej u chorych. Znany jest fakt, że okresie pokwitania u zdrowych dzieci hormony płciowe stymulują wzrastanie. Tak więc nie jest to prosta zależność od wieku ale od aktywności, lub jej braku, w zakresie hormonów płciowych.

Na podstawie prób nocnego spontanicznego wyrzutu GH można, podobnie jak w testach stymulacyjnych, zróżnicować ZT, IUGR i SN od SNPP, co podaje również Costin i. i.. Ważnym wnioskiem z tych badań jest więc stwierdzenie, że w ZT nie ma całkowitej czy nawet częściowej niedomogi wydzielania hormonu somatotropowego, podobnie jak w IUGR i SN. Niewielkie różnice między porównywanymi grupami niskorosłych nie zmieniają tego twierdzenia. Przyczyną upośledzonego wzrastania dzieci z ZT, podobnie jak z IUGR i SN, nie jest niedobór hormonu wzrostu, bowiem nie obserwowaliśmy korelacji pomiędzy jakąkolwiek wartością wyrzutu GH (w testach farmakologicznych i nocnym) a tempem wzrastania tych dzieci, podczas gdy w SNPP korelacja taka istnieje. Nie ma więc uzasadnienia do wprowadzenia leczenia hGH tych dzieci sposobem substytucyjnym. Natomiast można próbować leczenia dużą farmakologiczną dawką hGH i ten sposób u naszych pacjentów został zastosowany: 20 dziewcząt z ZT poddano 2-letniemu leczeniu rekombinowaną postacią hGH w codziennych podskórnych wstrzyknięciach w dawce 20-40 IU/m²pc/tydzień.

Obserwacja wzrostu i rozwoju dzieci leczonych hGH przez okres 2 lat oraz śledzenie szybkości wzrastania i dojrzewania szkieletowego po 6, 12, 18 i 24 miesiącach, a także porównanie prognozy wzrostu przed leczeniem i w czasie leczenia, pozwoliło wyprowadzić kilka wniosków. Zastosowane leczenie hGH zwiększało znamienne średnie tempo wzrastania pacjentek do 8 cm/rok w pierwszym półroczu leczenia ($p < 0,001$), niezależnie od wieku i tempa wzrastania pacjentek przed

leczeniem. W następnych półrocznych okresach leczenia tempo wzrastania zmniejszało się i było to wyraźniejsze u starszych pacjentek, których awans wieku kostnego był większy (3,1 lat u starszych i 2,8 lat u młodszych). Dlatego poprawa prognozy PAH i LPG po 2 latach leczenia była wyraźniejsza u młodszych (odpowiednio +5,5 cm i +10 cm) niż u starszych (0,0 cm i +1,7 cm) (NS). Dane te wskazują, niezależnie od zastosowanej metody prognozowania, na większą skuteczność leczenia hGH u młodszych pacjentek i na, być może, konieczność zwiększenia dawki hGH lub włączenie dodatkowo Ox u starszych. Wydaje się również, że bardziej użyteczną w prognozowaniu jest metoda LPG niż PAH. Prognoza PAH odnosi bowiem wzrost pacjentek do norm zdrowych dzieci, co powodowało zaniżanie wartości wskaźnika WW, a tym samym wskaźnika WW/WK i prognozy PAH. Wskazywała na to niezgodność między poprawą prognozy PAH a zmniejszaniem się wskaźnika WW/WK u młodszych dziewcząt (od 1,0 przed leczeniem do 0,85 po leczeniu hGH). Potwierdza te spostrzeżenia stwierdzona przez Rosenfelda i. i. zgodność wzrostu końcowego dziewcząt z ZT leczonych hGH lub hGH i Ox z ich prognozą LPG i brak takiej zgodności z PAH. Najbardziej jednak wiarygodną metodą oceny wpływu leczenia hGH lub Ox na wzrost końcowy jest, zastosowane przez nas, porównanie wzrostu końcowego leczonych pacjentek do nieleczonych. Badania własne wykazały, że 2-letnie leczenie Ox w dawce 0,05-0,1 mg/kg/dobę, wprowadzone u 22 chorych z ZT, zwiększa znamienne średni wzrost końcowy dziewcząt (n=15) o około 3,3 cm w porównaniu do wzrostu nieleczonych pacjentek z ZT (n=15) ($p < 0,05$). Nasze pacjentki leczone hGH nie zakończyły jeszcze wzrastania i podobne porównanie będzie przeprowadzone za kilka lat. Jednak już dzisiaj analiza wyników leczenia hGH i Ox u chorych z ZT, jaką przeprowadziliśmy w następnym

etapie badań, pozwala przewidywać, że leczenie hGH może skuteczniej niż Ox zwiększyć wzrost końcowy pacjentek. Porównanie obu farmakologicznych terapii (hGH i Ox) wykazały znaczne podobieństwo ich wpływu zarówno na przyspieszenie wzrastania, jak i na dojrzewanie szkieletowe. Różnice polegały na dwukrotnie większej poprawie prognozy LPG po hGH niż po Ox po 1 roku (+5cm i 2,3cm) i 2 latach leczenia (+7,7cm i +4cm) (NS). Przyrost wieku kostnego po hGH był większy niż po Ox (odpowiednio 1,6 lat i 1,2 lat po 1 roku i 2,8 lat i 2,2 lat po 2 latach) ($p < 0,05$). Dane te świadczą o lepszym jednak efekcie leczenia hGH niż Ox na wzrost końcowy pacjentek z ZT. Wydaje się, że efekt ten zależy również od różnych mechanizmów pobudzenia wzrastania przez hGH i Ox. Jak wynika z naszych badań, w czasie leczenia hGH następował progresywny i znamieny wzrost średniego stężenia IGF-I u dziewcząt z ZT ($p < 0,001$). W drugim roku leczenia tempo wzrastania było nieco niższe niż w pierwszym roku, pomimo wzrostu stężenia IGF-I we krwi, co wskazuje równocześnie na spadek wrażliwości obwodowej na IGF-I, następujący szybciej u starszych pacjentek.

W następnym etapie badań, pomimo że kwalifikacja chorych z ZT nie opierała się na stwierdzeniu u nich niedomogi somatotropowej, próbowaliśmy ustalić czy uzyskane w dotychczasowych badaniach dane (wielkość oraz rytm wyrzutu GH, stężenie IGF-I oraz cechy auksologiczne pacjentek przed leczeniem, takie jak tempo wzrostu, waga, BMI, wzrost rodziców, prognoza T-HT i inne) posiadają znaczenie przy selekcji chorych z ZT do leczenia hGH oraz czy mają jakikolwiek wpływ na końcowy wynik leczenia. Nie stwierdziliśmy jednak korelacji wyników 2-letniego leczenia hGH (tempa wzrastania i przyrostów tempa wzrastania, H-SDSt, prognozy LPG, przyrostów wieku

kostnego, wskaźnika WW/WK, i prognozy PAH pacjentek z ZT) z wielkością i rytmem spontanicznego wyrzutu GH oraz z wyrzutem GH w testach standardowych, jak również z poziomem podstawowego stężenia IGF-I we krwi u pacjentek przed okresem leczenia. Widoczna jedynie była przedstawiona już zależność (NS) efektów leczenia od wieku pacjentek. Tak więc wielkość stymulowanego wyrzutu GH z przysadki w ZT oraz stężenie IGF-I przed leczeniem nie może być podstawą selekcji chorych do leczenia a efekt wzrostowy dzieci z ZT leczonych hGH nie wiąże się z wielkością oraz rytmem wyrzutu GH i jest nieco lepszy u pacjentek młodszych. Jednak, jak wynika z badań własnych oraz prac różnych autorów, dziewczęta z ZT odpowiadają znamienym zwiększeniem tempa wzrastania w czasie leczenia hGH. W badaniach klinicznych inne niskorosłe dzieci z prawidłową sekrecją GH, wykazały również krótkotrwałe przyspieszenie tempa wzrastania w czasie leczenia hGH, a także Ox. Powyższe dane wydają się potwierdzać przydatność hGH w leczeniu niskorosłych dzieci bez niedoboru GH celem poprawy ich wzrostu końcowego. W szczególności dotyczy to pacjentów z ZT. Na podstawie przedstawionych wyników, wydaje się, że diagnostyka somatotropowej czynności przysadki w ZT nie jest niezbędna a decyzja, które dziecko powinno otrzymywać hGH powinna być oparta na wynikach odpowiedzi wzrostowej podczas próby leczenia hGH. Wydaje się jednak, że diagnostyki czynności somatotropowej przysadki nie można zaniechać u innych niskorosłych dzieci, zwłaszcza gdy istnieje kliniczne podejrzenie niedoboru GH, bowiem u pacjentów z SNPP hGH jest lekiem z wyboru a podawanie go substytucyjnie wyrównuje wzrost pacjentów całkowicie.

VIII. P I Ś M I E N N I C T W O

1. Albertsson-Wikland K., Rosberg S.:

Pattern of spontaneous growth hormone secretion in Turner syndrome.
[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 23-28.

2. Albertsson-Wikland K., Rosberg S.:

Dynamics of growth hormone secretion in girls with Turner syndrome.
[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 18, 233-246.

3. Appan S., Laurent S., Chapman M., Hondmarsh P.C., Brook C.G.D.:

Growth and growth hormone therapy in hypochondroplasia.
Acta. Paediatr. Scand. 1990, 79, 796-803.

4. August G.P., Lippe B.M., Blethen S.L., Rosenfeld R.G., Seelig S.A., Johanson A.J., Compton P.G., Frane J.W., McClellan B.H., Sherman B.M.:

Growth hormone treatment in the United States: Demographic and diagnostic features of 2331 children.
J. Pediatr. 1990, 6, 116-122.

5. Bainbridge J.W.B., Spoudeas H.A., Massarano A.A., Hindmarsh P.C., Stanhope R., Preece M.A., Brook C.G.D.:

The application of the infancy-childhood-puberty model of growth to the management of the Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 159-167.

6. Bayley N., Pinneau S.R.:

Tables for predicting adult height from skeletage.

[w:] Greulich W.W., Pyle S.J.(eds.) Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Stanford University Press 1959, 231.

7. Bernardini S., Spadoni G.L., Cianfarani S., Scalera G., Cives C., Vaccaro F., Pasquino A.M., Boscherini B.:

Growth hormone response to growth hormone realising factor in Turner's Syndrome.

Acta Med. Auxol. 1991, 23, 173-178.

8. Bettman H.K., Goldmann H.S., Abramowicz M., Sobel E.H.:

Oxandrolone treatment of short stature: effect of predicted mature hight.

J. Pediatr. 1971, 79, 1018-1023.

9. Bierich J.R.:

The use of estrogens to inhibit and stimulate growth.

Growth Genet. Horm. 1985, 1, 4-6.

10. Bierich J.R.:

Spontaneous nocturnal GH secretion in Ullrich-Turner syndrome.

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 19, 247-248.

11. Blizzard R.M.:

Control of growth: a review of the physiology and interrelationships of growth hormone (GH), GH-releasing hormone (GHRH), insulin-like growth factor-I (IGF-I), oestrogen, and androgens.

[w:] Tanner J.M. (ed.) Auxology 88, Perspectives in the science of growth and development, Smith-Gorrdon 1989.

12. Blizzard R.M., Hall J.G.:

Special Report: International Turner Syndrome Symposium - November 9-11, 1987, San Francisco, California.

Growth Genet. Horm. 1988, 4, 1.

13. Borelli P., Preece M.A., Ranke M.B., Bourguignon J.P., Wit J.M.:

Normal adult height through GH therapy in Turner's syndrome. Growth and growth disorders - 13th International Symposium, The Hague, April 1992.

Oxford Clinic. Communic., England 1992.

14. Brook C.G., Mürset G., Zachmann M., Prader A.:

Growth in children with 45,XO Turner's syndrome.

Arch. Dis. Child. 1974, 49, 789-794.

15. Burns E.C., Tanner J.M., Preece M.A., Cameron N.:

Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency treated for between 2 and 15 years with human growth hormone.

Eur. J. Pediatr. 1981, 137, 155-164.

16. Chang H.J.:

Phenotype abnormalities seen with 45,X/46,XY mosaicism.

Am. J. Hum. Genet. 1990, 46, 156-167.

17. Cieciora L.:

Badanie rytmów okołodobowych i sezonowych na poziomie komórkowym.

Acta Physiol. Pol. (suppl.19) 1979, 30, 5-7.

18. Colvard D.S., Eriksen E.F., Ketting P.E., Wilson E. M., Lubahn D.B., French F.S., Riggs B.L., Spelsberg T.:

Identification of androgen receptors in normal human osteoblast - like cells.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 86, 854-857.

19. Costin G., Kaufman F.R.:

Growth hormone secretory patterns in children with short stature.

J. Pediatr. 1987, 110, 362-368.

20. Crigler J.F.:

Rhythmicity of human growth hormone.

Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1983, 12, 27-43.

21. Crock P.A., Werther G.A., Wattenhall N.B.:

Oxandrolone therapy in Turner syndrome.

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 28, 355-356.

22. Crock P.A., Werther G.A., Wattenhall N.B.:

Oxandrolone increases adult stature in Turner syndrome: a study to

final height.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 189-194.

23. Cutler G.B., Rose S.R., Ross J.L.:

Are girls with Turner syndrome growth hormone-deficient?

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 17, 227-232.

24. Cymborowski B.:

Zegary biologiczne.

PWN Warszawa 1987.

25. Dacou - Voutetakis C., Drakopoulou M., Maniati M.:

Growth hormone levels during sleep in children. Evaluation of growth hormone secretion - physiology and clinical application.

Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1983, 12, 44-52.

26. Duursma S.A., Jaszmann L.J., Raadt, M.E., van Rijn H.J., Wit J.M., Raymakers J.A.:

Changes in insulin - like growth factor - I and growth hormone and prevention of bone loss during oestrogen replacement therapy.

Growth Regulat. 1992, 2, 101-107.

27. Ferrandez A., Mayayo E., Castillo J.A., Beltran F, Vargas M.E.:

Growth response in Turner syndrome after one year of rhGH.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford

1991, 209-214.

28. Finkelstein J.W., Roffwarg H.P., Boyar R.M., Kream J., Hellman L.:

Age-related changes in 24 hour spontaneous secretion of growth hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972, 35, 665-670.

29. Frane J.W., Sherman B.M.:

Predicted adult height in Turner syndrome.

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 33, 405-419.

30. Frisch H., Hausler G.:

Metabolic studies in Turner syndrome under therapy with growth hormone and estradiol.

International Symposium on Growth and Growth Disorders - Berlin, April 8-9, 1988.

31. Frisch H., Hausler G., Blumel P., Schmitt K., Tulzer W., Plochl E.:

Relation of spontaneous nocturnal GH secretion to GH stimulation and the influence of estrogen pretreatment in Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 35-40.

32. Frisch H., Schöber E., Waldhauser F., Biegelmayr C.

Estrogen therapy in Turner syndrome.

International Symposium Growth and Growth Disorders - Paris, Nov.
6-7, 1987.

33. Gelato M.C., Malazowski S., Caruso-Nicoletti M., Ross J.L.,
Pescovitz O.H., Rose S., Loriaux D.L., Cassorla F., Merriam G.R.:
Growth hormone (GH) responses to GH - Releasing Hormone during
pubertal development in normal boys and girls: comparison to
idiopathic short stature and GH deficiency.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 63, 1-9.

34. Gold I., Spector S., Samaan N.A., Pearson O.H.:
Effect of growth hormone on carbohydrate metabolism in hypopituitary
dwarfs.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1968, 17, 1, 74-83.

35. Greulich W.W., Pyle I.:
Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.
Stanford University Press 1959.

36. Gruber H.E., Rimoin D.L.:
Skeletal abnormalities in the Turner Syndrome.
[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel
Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 23, 281-300.

37. Grüters A., Blum W., Schnabel D., Brösicke H., I'Allemand D.,
Helge H.:

Short-term diagnostic treatment with growth hormone and oxandrolone
in patients with Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth

promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 151-156.

38. Hall J.G.:

The relationship between karyotype and growth in Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 9-13.

39. Hall J.G.:

Turner Syndrome: An Update.

Growth Genet. Horm. 1987, 3, 2-4.

40. Heidemann P. Stubbe P, Beck W.:

Oxandrolone treatment for growth promotion in Turner's syndrome.

ESPE, 18th meeting Ulm, 1979

Pediatr. Res. 1979, 13, 1194.

41. Held K.R., Kerber S., Kaminsky E., Qiao H.Z., Singh S.; Goetz P., Seemanova E., Goedde H.W.:

Hypothesis: 45,X Turner syndrome does not exist. All surviving patients have sex-chromosomal mosaicism.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 15-20.

42. Holland J., Brnjac L., Alexander D., Bailey J., Bala M., Best T., Bruce G.A., Collu R., Couch R., Curtis J., Davis A., Dean H., Guyda H., Jenner M.:

Turner syndrome and final adult stature: a randomized controlled trial using human growth hormone and low dose ethinyl estradiol.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 195-200.

43. Horton W.A.:

Growth plate biology and the Turner syndrome.

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 21, 259-266.

44. Job J.C., Donnadieu M., Garnier P.E., Evain - Brion D., Roger M., Chaussain J.L.:

Ornithine stimulation test - correlation with subsequent response to hGH therapy. Evaluation of growth hormone secretion - physiology and clinical application.

Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1983, 12, 86-102.

45. Johanson A.J., Brasel J.A., Blizzard R.M.:

Growth on patients with gonadal dysgenesis receiving fluoxymesterone.

J. Pediatr. 1969, 75, 6, 1, 1015-1021.

46. Josefsberg Z., Kauli R., Keret R., Brown M., Bialik O., Greenberg D., Laron Z.:

Evaluation of growth hormone secretion - physiology and clinical application.

Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1983, 12, 66-74.

47. Joss E., Zuppinger K.:

Oxandrolone in girls with Turner's syndrome. A pairmatched controlled study up to final height.

Acta Paediatr. Scand. 1984, 73, 674-679.

48. Kastrup K.W., Jacobsen B.B., Krabbe S., Lebech P.E., Peitersen B., Petersen K.E., Thamdrup E., Wichmann R.:

Estrogen treatment in Turner syndrome.

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 30, 371-378.

49. Kleinrok Z.:

Problemy chronobiologii dobowej w neuro i psychofarmakologii.

Acta Physiol. Pol. 1979, 30, 5-6.

50. Laron Z., Topper E, Gil-Ad I.:

Oral clonidine - a simple, safe and effective test for growth hormone secretion. Evaluation of growth hormone secretion - physiology and clinical application.

Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1983, 12, 103-115.

51. Lenko H.L., Perheentupa J., Soderholm A.:

Growth in Turner's syndrome: spontaneous and fluoxymesterone stimulated.

Acta Paediatr. Scand. (suppl.) 1979, 277, 57-63.

52. Libber S.M., Plotnick L.S., Johanson A.J., Blizzard R.M., Kwiterovich P.O., Migeon C.J.:

Long - term follow - up of hypopituitary patients treated with human

growth hormone.

[w:] Medicine USA, Williams & Wilkins 1990, 69, 1, 46-55.

53. Linder B., Cassorla F.:

Short stature. Etiology, diagnosis, and treatment.

J. Am. Med. Assoc. 1988, 260, 21-24.

54. Lyon A.J., Preece M.A., Grant D.B.:

Growth curve for girls with Turner syndrome.

Arch. Dis. Child. 1985, 60, 932-935.

55. Łysoń-Wojciechowska G., Romer T.E., Wiśniewski A., Majcher A.:

Budowa i proporcje ciała dziewczynek z zespołem Turnera do 10 roku życia po 12 miesiącach leczenia hormonem wzrostu.

Pediatr. Pol. 1993, LXVIII, 12, 23-29.

56. Martin J.B.:

Neuroendocrine regulation of growth hormone secretion.

Evaluation of growth hormone secretion - physiology and clinical application.

Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1983, 12, 1-26.

57. Martinez A.:

Growth in Turner's Syndrome: long - term treatment with low - dose Ethinyl Estradiol.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 65, 253-258.

58. Merriam G.R., Ma N., Liu L., Wachter K.W., Libre E.:

Methods for assessing the linkage between pulsatile hormone

profiles.

Acta Paediatr. Scand. (suppl.) 1989, 349, 167-172.

59. Merriam G.R., Wachter K.W.:

Algorithms for the study of episodic hormone secretion.

Am. J. Physiol. 1982, 243, 310-319.

60. Molitch M., Abe H., Vanwyk J., Underwood L.:

Human growth hormone (hGH) and somatomedin C (SM-C) suppress the spontaneous release of GH in unanesthetized rats.

Abstract Proc. 64 th Annu. Meet. Endocrinol. Soc. 1982, 126.

61. Möller N., Jörgenson J.O., Abildgard N., Orskov L., Schmitz O., Christiansen J.S.:

Effect of growth hormone on glucose metabolism.

Horm. Res. (suppl.1) 1991, 36, 32-35.

62. Moore D.C., Tattoni D.S., Ruvalcaba R.H.A., Limbeck G.A., Kelly V.C.:

Studies of anabolic steroids VI. Effect of prolonged administration of oxandrolone on growth in children and adolescence with gonadal dysgenesis.

J. Pediatr. 1977, 90, 462-466.

63. Morabito F., Grugni G., Guzzaloni G., Moro D., Sartorio A., Ardizzi A.:

Endocrine and metabolic aspects of GH deficiency in adulthood.

Acta Medica Auxol. 1991, 23, 2, 155-172.

64. Naeraa R.W., Eiken M., Legarth E.G., Nielsen J.:

Prediction of final height in Turner's Syndrome - a comparative study.

Acta Paediatr. Scand. 1990, 79, 776-783.

65. Naeraa R.W., Nielsen J., Pedersen I.L., Sorensen K.:

Effect of Oxandrolone on growth and final height in Turner's syndrome.

Acta Paediatr. Scand. 1990, 79, 784-789.

66. Nilsson K.O., Wattsgard K., Albertsson-Wikland K., Aronson S., Gustafsson J., Hagenäs L., Häger A., Ivarsson S.A., Moell C., Ritzen M., Tuvemo T., Westgren U., Westphal O.:

Growth promoting treatment in Turner syndrome: three year experience in Sweden, preliminary results.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 215-219.

67. Park E., Bailey J.D., Cowell C.A.:

Growth and maturation of patients with Turner's syndrome.

Pediatr. Res. 1983, 17, 1-7.

68. Pasquino A.M., Boscherini B.:

Effect of low-dose estrogen on growth in Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 181-184.

69. Perheentupa J.:

Effect of gonadal steroids on growth and adult height in Turner syndrome.

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 31, 379-391.

70. Perheentupa J, Lenko H.L., Nevalainen I., Niittymaki M., Soderholm A., Taipale V.:

Hormonal therapy in Turner's Syndrome: growth and psychological aspects.

XIV Intern. Congr. of Pediatr. 1974, Buenos Aires (ed). Panamericans, 121-126.

71. Pletti M., Rybakowa M.:

24-hour growth hormone secretion profiles in children with intrauterine growth retardation (IUGR).

Endokrynol. Pol., 1990, 41, 3, 247-259.

72. Plotnick L.P., Thompson R.G., Kowarski A., Lacerda L., Migeon C.J., Blizzard R.M.,:

Circadian variation of integrated concentration of growth hormone in children and adults.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 24, 1-6.

73. Polychronakos C., Letarte J., Coilu R., Ducharme J.R.:

Carbohydrate intolerance in children and adolescents with Turner syndrome.

J. Pediatr. 1980, 96, 6, 1009-1014.

74. Raiti S., Moore W.V., Van Vliet G., Kaplan S.L.:

Growth-stimulating effects of human growth hormone therapy in patients with Turner syndrome.

J. Pediatr. 1986, 109, 944-949.

75. Ranke M.B., Blum W.F., Bierich J.R.:

Growth hormone secretion and somatomedin C/IGF I levels in Turner syndrome and in patients with idiopathic growth hormone deficiency.

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 20, 249-257.

76. Ranke M.B., Pfluger M., Rosendahl W., Stubbe P., Enders H., Bierich J.R., Majewski F.:

Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature.

Eur. J. Pediatr. 1983, 141, 81-88.

77. Ranke M.B., Rosenfeld R.G.:

Turner's Syndrome and growth-promoting therapies. International Workshop Frankfurt 25-26 May, 1990.

Oxford Clin. Communicat., England 1990.

78. Romer T.E., Ginalska-Malinowska M.:

Postępy w rozpoznawaniu somatotropinowej niedoczynności przysadki.

Pediatr. Pol. 1993, LXVIII, 12, 7-16.

79. Rongen-Westerlaken C., Wit J.M.:

Growth hormone therapy in Turner syndrome: the Dutch experience.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth

promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 225-229.

80. Rongen-Westerlaken C., Wit J.M., Drop S.L., Otten B.J., Oostdijk W., Delemarre V.D., Waal H.A., Gons M.H., Bot A., Van Den Brande J.L.:

Methionyl human growth hormone in Turner's syndrome.

Arch. Dis. Child. 1988, 63, 1211-1217.

81. Rose S.R., Ross J.L., Uriarte M., Barnes K.M., Cassorla F.G., Cutler G.B.:

The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency.

N. Engl. J. Med. 1988, 319, 201-207.

82. Rosenblum A.L., Frias J.L. :

Oxandrolone for growth promotion in Turner syndrome.

Am. J. Dis. Child. 1973, 125, 385-387.

83. Rosenfeld R.G.:

Update on growth hormone therapy for Turner's syndrome.

Acta Paediatr. Scand. (suppl.) 1989, 356, 103-108.

84. Rosenfeld R.G. and The Genentech Collaborative Study of GH in Turner Syndrome:

Long-term effects of growth hormone and oxandrolone on height in Turner syndrome: five year result.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford

1991, 221-224.

85. Rosenfeld R.G., Attie K.M., Johanson A.J.:

Adult height is improved with growth hormone therapy with or without oxandrolone in Turner syndrome.

Pediatr. Res. 1991, 29, 4.

86. Rosenfeld R.G., Hintz R.L., Johanson A.J., Brasel J.A., Burstein S., Chernausek S.D., Clabots T., Frane J., Gotlin R.W., Kuntze J., Lippe B.M., Mahoney P.C., Moore W.V., New M.I., Saenger P., Stoner E., Sybert V.:

Methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome: preliminary results of a prospective randomized trial.

J. Pediatr. 1986, 109, 936-943.

87. Rosenfeld R.G., Hintz R.L., Johanson A.J., Sherman B., Brasel J.O., Burstein S., Chernausek S., Compton P., Frane J., Gotlin R.W., Kuntze J., Lippe B.M., Mahoney P.C., Moore W.V., New M.I., Saenger P., Sybert V.:

Three - year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome.

J. Pediatr. 1988, 113, 393-400.

88. Ross J.L., Cutler G.B.:

Estrogen therapy in Turner syndrome.

[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 29, 361-369.

89. Ross J.L., Long L.M., Loriaux D.L., Cutler G.B.:

Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome.

J. Pediatr. 1985, 106, 2, 202-206.

90. Rudman D., Goldsmith M., Kutner M., Blackston D.:

Effect of growth hormone and oxandrolone singly and together on growth rate in girls with X chromosome abnormalities.

J. Pediatr. 1980, 96, 1, 132-133

91. Rybakowa M., Król W., Krzyżanowska T.:

Wpływ oksandrolonu na wysokość ciała i dojrzewanie szkieletowe w niektórych zaburzeniach wzrostu u dzieci.

Pediatr. Pol. 1975, L, 6-10.

92. Rybakowa M., Sołtysik - Wilk E., Piątkowska E., Surówka K.:

Wzrost i wiek kostny dziewcząt z dysgenезją gonad leczonych oksandrolonem i sterydami płciowymi.

Folia Med. Cracov. 1986, XXVII, 3-4.

93. Rybakowa M., Sołtysik-Wilk E., Starzyk J., Starzyk B.,

Głonek G.:

Oxandrolone (Ox) therapy in girls with gonadal dysgenesis.

Endokrynol. Pol. 1990, 41, 3, 211-219.

94. Saenger P., Dimartino-Nardi J.:

Effect of growth hormone therapy on osteocalcin rhythms in Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 131-138.

95. Saenger P., Markowitz M.E., Gasparini F., Gundberg C., Sherman B.M. :
Serum osteocalcin in Turner syndrome.
[w:] Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. (eds.), Turner Syndrome, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1990, 26, 327-336.
96. Salomon F., Cuneo R., Sonksen P.H. :
Growth hormone and protein metabolism.
Horm. Res. (suppl.) 1991, 36, 41-43.
97. Sawicki F. :
Elementy statystyki dla lekarzy.
Warszawa PZWL 1987, 55-59.
98. Sieradzki J. :
Problemy badania rytmiczności zjawisk (na przykładzie biorytmów hormonów).
Pol. Tyg. Lek. 1983, 10, 293-295.
99. Singer-Granick C., Lee P.A., Foley T.P., Becker D.J. :
Growth hormone therapy for patients with Turner's syndrome.
Horm. Res. 1986, 24, 246-250.
100. Sippeli W.G., Partsch C.J., Steinkamp H. :
Biosynthetic growth hormone (Genotropin) therapy in girls with the Ullrich-Turner-syndrome (UTS).
[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford

1991, 237-240.

101. Spiliotis B.E., August G.P., Hung W., Sonis W., Mendelson W.,
Bercu B.B.:

Growth hormone neurosecretory dysfunction: a treatable cause of
short stature.

J. Am. Med. Assoc. 1984, 251, 2223-2230.

102. Stahnke N.:

Human growth hormone treatment in short children without growth
hormone deficiency.

N. Engl. J. Med. 1984, 310, 925-926.

103. Stahnke N., Stubbe P., Keller E., Zeisel H.J.:

Effects and side effects of GH plus oxandrolone in Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth
promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford
1991, 241-247.

104. Stanescu V., Pitis M., Ionescu V., Bona C.:

Histochemical and cytoenzymological studies on growing cartilage in
Turner's syndrome.

Acta Histochem. 1965, 20, 309-330.

105. Stanhope R., Buchanan C.R., Fenn G.C., Preece M.A.,:

Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the
treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty.

Arch. Dis. Child. 1988, 63, 501-505.

106. Stanuch H., Mruk K., Trąbka J., Szybiński Z., Telesz E.,
Silberring J.:
Analiza numeryczna biorytmów w endokrynologii.
Endokrynol. Pol. 1983, 34, 321-324.
107. Sybert V.P.:
Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy.
J. Pediatr. 1984, 104, 365-369.
108. Sybert V.P.:
Mosaicism in Turner syndrome.
Growth Genet. Horm. 1990, 6, 4, 4-9.
109. Takano K., Hizuka N., Shizume K.:
Growth hormone treatment in Turner's syndrome.
Acta Paediatr. Scand. (suppl.) 1986, 325, 58-63.
110. Takano K., Hizuka N., Shizume K.:
Treatment of Turner's syndrome with methionyl human growth hormone.
Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1987, 16, 129-136.
111. Takano K., Shizume K., Hibi I.:
GH treatment in Turner syndrome: the result of multicentric study in
Japan.
[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth
promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford
1991, 249-255.
112. Tanaka T., Hibi I., Shizume K.:

GH secretion capacity in Turner syndrome and its influence on the effect of GH treatment.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 41-45.

113. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Takaishi M.:

Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. Part I.

Arch. Dis. Child. 1966, 41, 454-471.

114. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Takaishi M.:

Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. Part II.

Arch. Dis. Child. 1966, 41, 613-635.

115. Thorner M.O., Rogol A.D., Blizzard R.M., Klingensmith G.J., Najjar J., Misra R., Burr I., Chao G., Martha P., McDonald J., Pezzoli S., Chitwood J., Furlanetto R., River J, Vale W., Smith P., Brook C.:

Acceleration of growth rate in growth hormone - deficient children treated with Human Growth Hormone - Releasing Hormone.

Pediatr. Research 1988, 24, 2-7.

116. Toublanc J.E., Job J.C., Rappaport R., Colle M., Battin J., Rochiccioli P., Girard F.:

The French experience of treatment of Turner syndrome with growth hormone (GH) versus GH + oxandrolone.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth

promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 231-236.

117. Turner H.H.:

A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus.

Am. Endocrinol. 1938, 23, 566-574.

118. Ulloa - Aguirre A., Blizzard R.M., Garcia - Rubi E., Rogol A.D., Link K., Christie C.M., Johnson M.L., Veldhuis J.D.:

Testosterone and oxandrolone, a nonaromatizable androgen, specifically amplify the mass and rate of growth hormone (GH) secreted per burst without altering GH secretory burst duration or frequency or the GH half - life.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990, 71, 846-854.

119. Ulrich O.:

"Uber typische Kombinationsbilder multipler Abartung".

Z. Kinderheilk 1930, 49, 271-276.

120. Urban M.D., Lee P.A., Dorst J.P., Plotnick L.P., Migeon C.J.:

Oxandrolone therapy in patients with Turner syndrome.

J. Pediatr. 1979, 94, 823-827.

121. Van Buul - Offers S., Ueda I., Van den Brande J.L.:

Biosynthetic Somatomedin-C (Sm-C/IGF-I) increases the length and weight of snell dwarf mice.

Pediatr. Res. 1986, 20, 825-827.

122. Van Es A., Massarano A.A., Wit J.M., Hindmarsh P.C., Kamp G.A., Brook C.G., Preece M.A., Matthews D.R.:

24-Hour growth hormone secretion in Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 29-33.

123. Vetter U.:

Extracellular matrix and skeletal growth.

Abstract International Symposium Endocrinology and Development.

Athens 1990 for Lilly.

124. Waśko R., Sobieszczyk S., Kozak A.:

Circadian rhythm of growth hormone secretion in Turner's syndrome.

Endokrynol. Pol. 1985, 36, 9-17.

125. Wierman M.E., Beardsworth D.E., Crawford J.D.:

The effects of adrenal androgens on skeletal maturation and growth.

J. Clin. Invest. 1986, 77, 121-125.

126. Willgerodt H., Keller E., Zeisel H.J., Stach B., Junghans P., Jung K., Willgerodt J., Blum W.F.:

The influence of treatment with rhGH and oxandrolone on procollagen III peptide and protein metabolism, studied by means of ¹⁵N tracer kinetics, in girls with Turner syndrome.

[w:] Ranke M., Rosenfeld R. (eds.), Turner Syndrome: Growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991, 145-150.

127. Willoughby J.O., Menadue M., Zeegers P., Wise P.H.,
Oliver J.R.:
Effects of human growth hormone on the secretion of rat growth
hormone.
J. Endocrinol. 1980, 86, 165-169.
128. Wilton P.:
Growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome - a review
of the literature.
Acta Paediatr. Scand. 1987, 76, 193-200.
129. Wiśniewski A., Romer T.E., Rybakowa M., Starzyk J.:
Leczenie niedoboru wzrostu w Zespole Turnera.
Pamiętnik Sesji Endokrynologii Pediatricznej, Włocławek Maj 1992.
130. Wiśniewski A., Romer T.E.
Niedobór wzrostu u chorych z zespołem Turnera: skuteczność leczenia
rhGH w zależności od dawki.
Pediatr. Pol. 1993, LXVIII, 12, 17-22.
131. Zadik Z., Chalew S.A, Raiti S., Kowarski A.A.:
Do short children secrete insufficient growth hormone?
J. Pediatr. 1985, 76, 355-360.
132. Zaleska B.:
Rytm biologiczne w medycynie.
Pol. Tyg. Lek. 1977, 32, 11.

IX. T A B E L E

Objaśnienia do tabel i rycin:

ampl. piku	- amplituda piku GH
AUC	- (Area Under the Curve) - pole pod krzywą GH w teście nocnym
AUC/h	- pole pod krzywą GH przeliczone na 1 godz. testu nocnego
BMI	- (Body Mass Index) - wskaźnik masy ciała
czas max. piku	- czas wystąpienia maksymalnego piku GH w teście nocnym
GV	- (Growth Velocity) - tempo wzrostu
D GV	- przyrost tempa wzrostu
H-SDS	- (Height Standard Deviation Score) - skorelowane odchylenie standardowe wzrostu w odniesieniu do standardów zdrowych dzieci
H-SDSt	- skorelowane odchylenie standardowe wzrostu w odniesieniu do standardów populacji turnerowskiej
Lp	- liczba pojedyncza pacjenta
LPG	- (Lyon-Preece-Grant method) - metoda określająca przewidywany wzrost końcowy dla dziewcząt z ZT
max.	- maksymalny
MC	- masa ciała
NS	- (Non Statistical) - statystycznie nieznamienne
PAH	- (Predicted Adult Height) - przewidywany wzrost końcowy obliczany metodą Bayley-Pinneau
T-HT	- prognoza wzrostu końcowego obliczona na podstawie wzrostów rodziców
T-SDS	- odchylenie standardowe wzrostu końcowego obliczonego metodą T-HT
W CH	- wiek chronologiczny
WK	- wiek kostny określony wg standardów Greulich'a i Pyle'a
D WK	- przyrost wieku kostnego
WW/WK	- wskaźnik wiek wzrostowy/wiek kostny
wzr.	- wzrost
% nadw.	- procent nadwagi obliczony dla masy ciała należnej dla wzrostu

Oznaczenia 0, 1, 2, 3, 4 na końcu skrótów GV, Δ GV, H-SDSt, LPG, PAH, W CH, WK, Δ WK, WW/WK oznaczają wartość danego wskaźnika:

- 0 - przed leczeniem
- 1 - po 1/2 roku leczenia
- 2 - po 1 roku leczenia
- 3 - po 1,5 roku leczenia
- 4 - po 2 latach leczenia

Tab. I. Grupy badanych dzieci

	I (ZT)		II (IUGR)		III (SN)	
	45,X	inne	♀	♂	♀	♂
Liczba przypadków < 9 rż (a)	11	1	1	7	2	3
Liczba przypadków > 9 rż (b)	3	5	1	7	3	13
Razem	20		16		21	

Tab. II. Grupy pacjentów z ZT

A. Grupy pacjentów z ZT leczonych hGH i Ox

Grupa	Liczba przypadków [n]	Kariotyp 45,X inny	Wiek chron. [lata]	Wiek kostny [lata]	Dawka leku
I (hGH)	20	14 6	9.5 *	7.6 *	20-40 IU/m ² /tydz.
IV (Ox)	22	14 8	11.6 *	9.8 *	0.05-0.1 mg/kg/dz.

test T-Studenta, * p < 0.05

B. Grupy pacjentów z ZT leczonych Ox i nieleczonych

Grupa	Liczba przypadków [n]	Kariotyp 45,X inny	Wiek chron. [lata]	Wiek kostny [lata]	Dawka leku
IV (Ox)	15 z 22	8 7	18.2	Zakoncz.	0.05-0.1 mg/kg/dz.
V (nielecz)	15	7 8	23.4	Zakoncz.	nielezione

Tab. III. Grupa I. Indywidualne dane auksologiczne pacjentek z ZT przed leczeniem.

Ini- cjały	Lp	W CH [lata]	Wzrost [cm]	H-SDS	H-SDSt	WK [lata]	WW/WK	MC [kg]	BMI [cm/kg]	% nadw.	GV [cm/rok]	wzi .matki [cm]	wzi .ojca [cm]	śr. wzr. i.rodz. [cm]	T-HT [cm]	T-SDS
Grupa I a (< 9 rż)																
B.E.	1	4.50	91.60	-2.70	-0.54	2.50	1.10	14.20	6.45	0.00	4.90	155.00	165.00	160.00	153.50	-1.45
C.A.	2	4.54	98.20	-1.29	0.95	2.50	1.46	15.10	6.50	-5.40	6.09	163.50	186.00	174.75	168.25	1.01
L.K.	3	5.81	101.90	-2.04	-0.08	3.50	1.21	14.10	7.23	-17.00	4.67	160.00	173.00	166.50	160.00	-0.37
N.A.	4	6.07	102.90	-2.11	-0.12	6.00	1.21	17.10	6.02	-3.29	4.28	157.00	182.00	169.50	163.00	0.13
P.M.	5	6.21	98.60	3.11	-1.10	3.00	1.25	15.00	6.57	-8.00	4.39	150.80	164.00	157.40	150.90	-1.88
N.K.	6	6.59	97.50	-3.64	-1.48	3.00	1.69	14.30	6.82	-10.62	3.84	156.00	164.00	160.00	153.50	-1.45
S.N.	7	7.44	113.20	-1.55	0.82	7.00	0.86	26.90	4.21	30.58	3.96	159.00	170.00	164.50	158.00	-0.70
W.R.	8	7.61	106.40	-2.92	-0.70	4.00	1.23	19.50	5.46	17.84	6.07	158.00	170.00	164.50	157.50	-0.78
O.A.	9	7.76	109.10	-2.34	-0.27	7.83	0.68	21.80	5.00	13.54	3.80	160.00	166.50	163.25	156.75	-0.91
B.K.	10	8.03	104.90	-3.53	0.71	6.50	0.72	16.60	6.32	-7.78	3.10	148.00	176.00	162.00	155.50	-1.12
T.A.	11	8.42	116.00	-1.96	0.56	7.83	0.82	30.00	3.87	39.53	4.60	155.00	170.00	162.50	156.00	-1.03
Pa.M.	12	8.88	109.90	-3.41	-1.03	6.00	0.91	19.10	5.75	-2.10	3.96	160.00	176.00	168.00	161.50	-0.12
M	***	6.82	104.18	***	-0.19	4.97	1.06	18.64	5.85	3.94	4.47	156.86	171.87	164.37	157.87	-0.72
SD	1.44	7.13	0.79	0.81	2.09	2.50	0.32	5.22	1.04	17.54	0.89	4.29	7.06	4.76	4.76	0.79
R	4.5	91.6	-3.6	-1.5	7.8	7.8	0.7	14.1	3.9	-17.0	3.1	148.0	164.0	157.0	150.9	-1.9
	8.9	116.0	-1.3	1.0	7.8	7.8	1.7	30.0	7.2	39.5	6.1	163.0	186.0	174.7	168.2	1.0
Grupa I b (> 9 rż)																
M.M.	13	9.53	107.10	-4.45	-1.96	7.83	0.64	17.50	6.12	-7.00	3.27	157.00	175.00	166.00	159.50	-0.45
W.M.	14	9.77	111.50	-3.92	-1.36	6.83	0.82	20.10	5.55	0.00	3.33	158.00	178.00	168.00	161.50	-0.12
M.J.	15	10.46	120.80	-2.97	-0.07	8.83	0.81	22.00	5.49	-8.34	0.00	158.00	174.00	166.00	159.50	-0.45
W.B.	16	11.51	124.50	-3.48	-0.08	11.00	0.66	23.00	5.41	-9.10	4.46	159.00	170.00	163.00	156.50	-0.95
K.A.	17	11.52	125.00	-3.43	0.00	9.00	0.89	34.30	3.64	36.11	5.46	159.00	182.00	170.50	164.00	0.30
B.J.	18	11.86	122.90	-4.25	-0.60	7.83	0.98	28.30	4.34	15.51	4.20	160.00	170.00	165.00	158.50	-0.62
F.J.	19	12.19	129.50	-3.60	0.38	10.50	0.84	41.40	3.13	50.50	3.75	158.00	174.00	166.00	159.50	-0.45
K.M.	20	13.86	139.00	-3.50	1.04	12.00	0.88	43.40	3.20	32.72	3.70	158.00	174.00	166.00	159.50	-0.45
M	***	11.34	122.54	***	-0.33	9.23	0.8	28.75	4.61	13.80	3.52	158.00	174.71	166.36	159.86	-0.39
SD	1.41	9.95	0.48	0.96	1.78	1.78	0.11	9.90	1.18	23.43	1.59	1.29	4.27	2.36	2.36	0.39
R	9.5	107.1	-4.4	-2.0	6.8	6.8	0.6	17.5	3.1	-9.1	0.0	156.0	170.0	163.0	156.5	-0.9
	13.9	139.0	-3.0	1.0	12.0	12.0	1.0	43.4	6.1	50.5	5.5	160.0	182.0	170.0	164.0	0.3

Różnice statystyczne (test T-Studenta) zaznaczono: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Tab. IV. Grupa II. Indywidualne dane auksologiczne pacjentów z IUGR.

Ini- cjały	Lp	W CH [lata]	Wzrost [cm]	H-SDS	WK [lata]	WW/WK	MC [kg]	BMI [cm/kg]	% nadwagi	GV [cm/rok]	wzr. matki [cm]	wzi.ojca [cm]	śr.wzi.rodz. [cm]	T-HT [cm]	T-SDS
Grupa II a (< 9 rż)															
S.M.	1	4.11	82.50	-4.56	2.00	0.75	10.70	7.71	-8.73	1.64	160.00	160.00	160.00	166.50	-1.23
S.K.	2	4.97	102.40	-1.21	3.00	1.39	12.40	8.26	-25.30	6.20	170.00	168.00	169.00	175.50	0.12
O.K.	3	6.11	94.20	-3.84	2.50	1.26	9.40	10.02	-45.80	4.26	164.00	170.00	167.00	160.50	-0.28
W.W.	4	7.58	109.40	-2.57	5.00	1.05	16.30	6.71	-3.70	3.75	153.00	164.00	158.50	165.00	-1.46
P.Z.	5	7.61	114.20	-1.74	5.00	1.18	14.10	8.10	-23.50	3.43	153.00	164.00	158.50	165.00	-
L.D.	6	7.83	113.00	-2.15	4.50	1.28	18.30	6.17	-7.58	6.38	151.00	164.00	157.50	164.00	-1.61
K.D.	7	7.88	110.60	-2.62	4.00	1.36	18.10	6.11	-5.27	6.07	150.00	166.00	158.00	164.50	-
Ki.P	8	8.84	106.30	-4.11	4.00	0.84	17.40	6.11	-2.25	4.29	150.00	166.00	158.00	164.50	-1.53
		***	***		***	*	*	**							
M		6.87	104.07	-2.85	3.75	1.14	14.59	7.40	-15.27	4.50	158.00	165.33	161.67	166.00	-1.00
SD		1.63	10.85	1.20	1.13	0.24	3.46	1.39	15.15	1.64	8.02	3.50	5.02	5.06	0.73
R		4.1	82.5	-1.2	2.0	0.7	9.4	6.1	-45.8	1.6	150.0	160.0	157.5	160.5	-1.6
		8.8	114.2	-4.6	5.0	1.4	18.3	10.0	-2.2	6.4	170.0	170.0	169.0	175.5	0.1
Grupa II b (> 9 rż)															
L.P.	9	9.13	115.00	-2.76	7.50	0.83	17.00	6.76	-19.81	3.80	153.00	168.50	160.75	167.25	-1.12
Si.M.	10	10.19	121.10	-2.69	6.00	1.19	20.60	5.88	-9.65	3.88	153.00	168.50	160.75	167.25	-1.12
D.P.	11	11.69	128.50	-2.62	9.00	1.06	26.00	4.94	0.00	4.64	153.00	168.50	160.75	167.25	-1.12
O.D.	12	11.97	127.10	-3.03	10.50	0.78	24.60	5.17	-1.99	4.26	150.00	166.00	158.00	164.50	-1.53
W.M.	13	12.04	112.40	-6.26	8.00	0.73	20.00	5.62	2.56	2.73	150.00	166.00	158.00	164.50	-1.53
O.M.	14	12.63	130.90	-2.95	11.00	0.81	36.30	3.61	33.00	2.50	148.00	165.50	156.75	163.25	-1.72
K.P.a)	15	12.94	128.70	-3.54	9.00	1.06	21.80	5.90	-15.39	3.87	154.00	176.00	165.00	171.50	-0.48
S.K.a)	16	15.07	138.50	-4.62	14.00	0.74	30.00	4.62	-3.85	6.75	154.00	176.00	165.00	171.50	-0.48
		***	***		***	*	*	**							
M		11.96	125.27	-3.56	9.37	0.90	24.54	5.31	-1.89	4.05	151.25	169.00	160.12	166.62	-1.21
SD		1.78	8.62	1.27	2.46	0.18	6.22	0.96	16.07	1.31	2.75	4.85	3.65	3.65	0.55
R		9.1	112.4	-6.3	6.0	0.7	17.0	3.6	-19.8	2.5	148.0	165.0	156.7	163.2	-1.7
		15.0	138.5	-2.6	14.0	1.2	36.3	6.8	33.0	6.7	154.0	176.0	165.0	171.5	-0.5

a) - pokwitanie II stopień wg skali Tanner'a

Różnice statystyczne (test T-Studenta) zaznaczono: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Tab. V. Grupa III. Indywidualne dane auksologiczne pacjentów SN.

Ini- cjały	Lp	W CH [lata]	Wzrost [cm]	H-SDS	WK [lata]	WW/WK	MC [kg]	BMI [cm/kg]	% nadw.	GV [cm/rok]	Wzi.matki [cm]	Wzi.ojca [cm]	Śr.wzi.rodz. [cm]	T-HT [cm]	T-SDS
Grupa III a (< 9 rż)															
S.Z.	3	1.21	59.00	-3.50	0.12	2.08	4.00	15.13	-22.00	7.20	148.00	175.00	162.25	171.75	-0.44
S.A.	1	4.20	81.70	-4.85	1.50	1.00	9.90	8.25	-10.00	4.67	155.50	176.00	168.00	174.50	-0.03
D.L.	5	5.70	102.40	-2.06	3.00	1.39	14.00	7.31	-17.65	3.48	160.00	175.00	169.50	176.00	0.20
G.M.	2	6.99	96.50	-4.39	3.50	0.96	15.90	6.07	4.60	3.26	164.00	175.00	164.00	157.50	-0.78
T.M.	4	7.94	92.60	-5.61	2.50	1.20	14.20	6.52	-5.37	3.50	164.00	175.00	164.00	157.50	-0.78
	M	**	**		***		***		*						*
	SD	5.21	86.44	-4.08	2.12	1.33	11.60	8.66	-10.08	4.42	158.30	172.50	165.94	169.94	-0.26
	R	2.64	17.10	1.36	1.34	0.45	4.79	3.71	10.45	1.65	6.74	5.69	3.38	8.48	0.43
		1.2	59.0	-5.6	0.1	1.0	4.0	6.1	-22.0	3.3	148.0	164.0	162.2	157.5	-0.8
		7.9	102.4	-2.1	3.5	2.1	15.9	15.1	4.6	7.2	164.0	176.0	169.5	176.0	0.2
Grupa III b (> 9 rż)															
K.M.	17	9.53	114.00	-3.35	7.00	0.85	22.20	5.13	11.00	3.90	155.00	164.00	159.50	166.00	-1.31
S.M.	14	10.12	118.00	-2.89	8.50	0.78	24.00	4.81	13.89	7.20	150.00	164.00	157.00	163.50	-1.68
H.M.	23	11.30	128.20	-2.39	4.50	1.88	25.00	5.13	-3.10	3.50	148.30	176.00	162.00	168.65	-0.91
S.K.	20	11.40	128.00	-2.49	10.00	0.84	27.60	4.41	17.65	5.87	156.00	167.00	161.50	168.00	-1.01
S.J.	29	11.46	125.50	-3.19	8.00	1.00	20.80	6.29	-6.17	2.50	156.00	176.00	166.00	159.50	-0.45
R.M.	26	12.00	128.00	-2.92	12.00	0.70	28.50	4.49	10.89	4.00	148.00	168.00	158.00	164.50	-1.53
T.M.	15	12.27	133.00	-2.35	11.00	0.85	30.80	4.32	2.84	4.56	160.00	168.00	164.00	170.50	-0.63
J.R.a)	21	12.75	128.30	-4.49	10.50	0.80	22.30	5.75	-13.57	5.21	155.00	160.00	157.20	151.00	-1.87
S.P.	16	13.00	133.20	-2.90	9.00	1.04	27.20	4.90	-3.55	3.70	159.00	161.00	160.00	166.50	-1.23
G.L.	22	13.04	122.80	-5.70	6.50	1.15	23.50	5.25	0.00	2.77	154.00	176.00	165.00	158.50	-0.62
Hy.M.	24	13.82	137.20	-3.29	10.00	1.00	29.00	4.73	-4.29	3.59	148.30	176.00	162.00	168.65	-0.91
C.B.	18	13.90	138.20	-3.25	9.50	1.08	25.30	5.46	-18.39	4.70	159.00	180.00	169.50	176.00	0.20
M.M.	25	14.08	135.50	-3.92	11.50	0.85	29.70	4.56	0.68	3.60	160.00	165.00	162.50	169.00	-0.86
B.P.	19	14.34	140.50	-3.53	9.00	0.84	31.90	4.40	-2.45	3.24	158.00	164.00	161.00	167.50	-1.08
M.G.	28	15.01	130.50	-5.79	9.00	0.98	38.00	3.43	44.49	3.61	158.00	164.00	161.00	167.50	-1.08
W.R.b)	27	15.15	151.00	-2.79	13.00	0.98	51.70	2.98	40.00	9.60	165.00	175.00	170.00	176.50	0.27
	M	**	**		***		***		*						*
	SD	12.70	130.74	-3.46	9.31	0.98	28.59	4.75	5.62	4.47	155.44	169.33	162.35	166.29	-0.91
	R	1.66	8.93	1.04	2.16	0.27	7.55	0.81	17.19	1.81	5.03	6.51	3.99	6.50	0.61
		9.5	114.0	-5.8	4.5	0.7	20.8	3.0	-18.4	2.5	148.0	161.0	157.0	158.0	-1.9
		15.1	151.0	-2.4	13.0	1.9	51.7	6.3	44.5	7.2	165.0	180.0	170.0	176.0	0.2

a) - pokwitanie II stopień wg skali Tannera

b) - pokwitanie III stopień wg skali Tannera

Różnice statystyczne (test T-Studenta) zaznaczono: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Tab. VI. Grupa I, II, III. Porównanie średnich wartości danych auksologicznych pacjentów.

W	CH	wzrost [lata]	H-SDS [cm]	WK	WW/WK [lata]	MC	BMI [kg]	% nadwagi [cm/kg]	GV [cm/rok]	wzr. matki [cm]	wzr. ojca [cm]	śr. wzr. rodz. [cm]	T-HT [cm]	T-SDS
Grupa I (ZT)														
M	8.63	111.52	-3.01	6.67	0.96	22.68	5.35	7.88 *a	4.09	157.28	172.92	165.10	*** a	-0.60
SD	2.66	12.29	0.88	2.88	0.28	8.81	1.24	20.12	1.27	3.48	6.20	4.08	4.08	0.68
R	5	92	-4	3	1	14	3	-17	0	148	164	157	151	-2
	14	139	-1	12	2	43	7	51	6	164	186	175	168	1
Grupa II (IUGR)														
M	9.41	114.67	-3.20	6.56	1.02	19.56	6.36	-8.58 *b	4.28	155.30	166.80	161.05	*** b	-1.08
SD	3.11	14.47	1.25	3.44	0.24	7.07	1.58	16.59	1.45	7.10	4.27	4.37	4.33	0.64
R	4	83	(-6)	2	0.73	9	4	(-46)	2	148	160	157	161	(-2)
	15	139	(-1)	14	1.39	36	10	33	7	170	176	169	176	0
Grupa III (SN)														
M	10.91	120.19	-3.61	7.60	1.06	24.55	5.68	1.88	4.46	156.15	170.00	163.10	*** b	-0.77
SD	3.76	22.19	1.12	3.70	0.35	10.11	2.48	17.04	1.73	5.46	6.33	4.07	6.87	0.63
R	1	59	-6	0	1	4	3	-22	3	148	160	157	151	-2
	15	151	-2	13	2	52	15	44	10	165	180	170	177	0

Różnice statystyczne (analiza wariancji) zaznaczono literami a, b poziom istotności statystycznej: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001
 *** a, *** b - różnice wynikają z obecności chłopców w grupie II i III.

Tab. VII. Grupa I. Średnie max wyrzutów GH i stężenia GH w standardowych testach stymulacyjnych.

	Max. pik GH Klonidyna [ng/ml]	Śr. stęż.GH Klonidyna [ng/ml]	Max.pik GH Klonidyna po Mestranolu [ng/ml]	Śr. stęż.GH Klonidyna po Mestranolu [ng/ml]	Max.pik GH Insulina [ng/ml]	Śr. stęż.GH Insulina [ng/ml]	Max.pik GH GRF [ng/ml]	Max.pik GH Test nocny [ng/ml]	Śr. stęż.GH Test nocny [ng/ml]
Grupa Ia (< 9 rż)									
M	9.5	6.84	20.12	10.82	15.59	7.03	52.32	27.78	5.79
SD	6.56	4.91	8.87	4.46	7.17	3.33	45.85	13.89	3.25
R	1.3-24.1	1.2-16.7	5.2-30.8	3.9-14.2	4.3-24.9	1.9-13.9	25.7-34.0	7.0-52.3	2.4-11.9
Grupa Ib (> 9 rż)									
M	7.12	4.60	19.61	9.34	21.80	14.09	14.00	22.71	5.38
SD	5.41	3.93	13.34	5.50	17.10	13.5	0.00	10.09	3.41
R	0.4-14.6	0.2-12.5	4.9-43.6	3.4-18.2	7.8-54.0	2.3-37.4	14.0-14.0	13.7-41.4	2.3-11.3
Grupa I (razem)									
M	8.5	5.90	19.87	10.15	18.01	9.78	44.66	25.39	5.59
SD	6.06	4.54	10.80	4.76	11.96	9.13	43.25	12.16	3.23
R	0-24	0-17	5-44	3-18	4-54	2-37	14-121	7-52	2-12

Tab. VIII. Grupa I. Indywidualne wyniki testu nocnego i stężenie IGF-I w surowicy krwi u pacjentek z ZT.

Lp	Inicjacja	Max.pik [ng/ml]	Czas max pik [min]	Śr. stęż GH [ng/ml]	AUC [ng/ml/24h]	AUC/h [ng/ml/h]	Częstość pików [n]	Śr. pik [ng/ml]	Ampl. pik [ng/ml]	Czas trwania pik [min]	Odstęp między pikami [min]	Pole pik [ng/ml/pik]	IGF-I [ng/ml]
Grupa Ia													
1	B.E.	22.79	450.00	7.54	3197.25	278.02	6.00	13.80	10.74	65.00	102.00	532.88	182.8
2	C.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	158.4
3	L.K.	52.35	90.00	11.93	7051.59	613.18	7.00	21.33	19.31	64.29	115.00	1007.37	106.2
4	N.A.	6.98	90.00	2.41	878.98	76.43	2.00	6.68	5.68	120.00	180.00	439.49	273.1
5	P.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	143.2
6	N.K.	40.60	30.00	9.02	5206.06	452.70	6.00	18.60	16.70	75.00	126.00	867.68	-
7	S.N.	26.80	210.00	3.54	2079.66	180.84	3.00	15.44	14.94	60.00	120.00	693.22	-
8	W.R.	28.20	210.00	2.97	1380.00	120.00	2.00	17.33	16.33	60.00	90.00	690.00	283.5
9	O.A.	14.58	90.00	3.25	1599.30	139.07	3.00	8.85	7.85	80.00	210.00	533.10	234.1
10	B.K.	37.20	420.00	6.82	4108.81	357.29	4.00	22.45	21.30	82.50	120.00	1027.20	-
11	T.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Pa.M.	20.44	180.00	4.59	2294.01	199.48	5.00	9.67	8.21	54.00	112.50	458.80	215.0
M		27.78	196.67	5.79	3088.41	268.56	4.22	14.91	13.45	73.42	136.61	694.42	192.33
SD		13.89	148.58	3.25	2028.26	176.37	1.86	5.60	5.52	19.97	38.77	226.76	62.77
R		7	30	2.4	879	76	2	6.7	5.7	54	90	439	106
		52	458	11.9	7052	613	7	22.4	21.3	120	210	1027	283
Grupa Ib													
13	M.M.	19.30	450.00	4.24	2329.80	202.59	4.00	14.03	13.03	60.00	120.00	582.45	426.9
14	W.M.	29.16	270.00	9.91	5047.80	438.94	6.00	23.30	20.29	60.00	126.00	841.30	160.4
15	M.J.	31.37	270.00	5.61	3278.47	285.08	2.00	23.44	22.42	120.00	240.00	1639.24	389.6
16	W.B.	41.39	60.00	11.35	6810.49	592.22	6.00	24.75	22.97	70.00	138.00	1135.08	251.3
17	K.A.	15.20	30.00	2.80	1155.92	100.51	2.00	12.01	10.90	105.00	300.00	577.96	-
18	B.J.	14.90	420.00	2.34	1199.07	104.27	4.00	7.11	6.41	60.00	120.00	299.77	-
19	F.J.	13.74	180.00	3.14	1304.53	113.44	2.00	11.93	10.78	120.00	210.00	652.27	302.4
20	K.M.	16.61	30.00	3.63	1564.62	136.05	3.00	12.36	11.08	70.00	240.00	521.54	361.9
M		22.71	213.75	5.38	2836.34	246.64	3.62	16.11	14.73	83.12	186.75	781.20	315.42
SD		10.09	167.75	3.41	2090.95	181.82	1.68	6.69	6.25	27.11	69.71	424.55	98.39
R		13.7	30	2.3	1156	100	2	7.1	6.4	60	120	300	160
		41.4	450	11.3	6810	592	6	24.7	23	120	300	1639	427

Tab. IX. Grupa II. Indywidualne wyniki testu nocnego u pacjentów z IUGR

Lp	Inicjały	Max.pik [ng/ml]	Czas max piku [min]	Śr. stęż GH [ng/ml]	AUC [ng/ml/24h]	AUC/h [ng/ml/h]	Częstość pików [n]	Śr. pik [ng/ml]	Ampl. piku [ng/ml]	Czas trwania piku [min]	Odstęp między pikami [min]	Pole piku [ng/ml/pik]
Grupa II a (< 9 Iż)												
1	S.M.	16.52	240.00	6.18	3043.15	264.62	7.00	12.35	10.33	51.43	95.00	434.74
2	S.K.	12.30	390.00	2.77	1046.81	91.03	3.00	7.62	6.59	80.00	225.00	348.94
3	O.K.	9.70	420.00	2.57	1110.05	96.53	5.00	5.64	4.63	66.00	135.00	222.01
4	W.W.	46.51	210.00	8.49	5014.25	436.02	4.00	19.59	17.72	82.50	150.00	1253.56
5	P.Z.	6.20	690.00	2.86	656.37	57.08	5.00	5.04	3.27	42.00	135.00	131.27
6	L.D.	25.00	300.00	4.45	2114.45	183.86	3.00	17.30	15.66	80.00	135.00	704.82
7	K.D.	28.00	420.00	5.13	2878.41	250.30	3.00	19.84	18.79	90.00	165.00	959.47
8	Ki.P.	35.40	480.00	7.77	4828.30	419.85	3.00	26.33	25.26	130.00	195.00	1609.43
M		22.45	393.75	5.03	2586.47	224.91	4.12	14.21	12.78	77.74	154.37	708.03
SD		13.88	152.50	2.30	1678.10	145.92	1.46	7.76	7.80	26.78	40.39	527.24
R		6.2	210	2.6	656.4	57	3	5	3.3	42	95	131
		46.5	690	8.5	5014.2	436	7	26	25.3	130	225	1609
Grupa II b (> 9 Iż)												
9	L.P.	46.60	420.00	7.32	4643.89	403.82	6.00	19.45	18.58	60.00	108.00	773.98
10	Sl.M.	12.30	150.00	3.07	1429.68	124.32	2.00	8.65	7.57	135.00	210.00	714.84
11	D.P.	18.30	270.00	2.45	1026.00	89.22	3.00	8.20	7.20	60.00	210.00	342.00
12	O.D.	27.90	180.00	4.30	2264.28	196.89	2.00	22.85	21.83	90.00	150.00	1132.14
13	W.M.	11.70	240.00	2.51	1073.87	93.38	3.00	7.23	6.23	80.00	210.00	357.96
14	O.M.	50.42	150.00	5.67	3120.43	271.34	3.00	19.48	18.25	80.00	315.00	1040.14
15	K.P. a)	19.30	150.00	5.01	2165.04	188.26	7.00	8.83	6.47	51.43	110.00	309.29
16	S.K. a)	31.88	450.00	8.82	4868.44	423.34	5.00	20.77	18.62	90.00	172.50	973.69
M		27.30	251.25	4.89	2573.95	223.82	3.87	14.43	13.09	80.80	185.68	705.50
SD		14.84	122.06	2.31	1515.01	131.74	1.88	6.73	6.76	26.28	67.30	333.94
R		11.7	150	2.4	1026	80.9	2	7.2	6.2	51	108	309
		50.4	450	8.8	4868	423	7	22.8	21.8	135	315	1132

a) - pokwitanie II stopień wg skali Tannera

Tab. X. Grupa III. Indywidualne wyniki testu nocnego u pacjentów SN

Lp	Inicjały	Max.pik [ng/ml]	Czas max piku [min]	Śr.stęż GH [ng/ml]	AUC [ng/ml/24h]	AUC/h [ng/ml/h]	Częstość pików [n]	Śr. pik [ng/ml]	Ampl. piku [ng/ml]	Czas trwania piku [min]	Odstęp między pikami [min]	Pole piku [ng/ml/pik]
Grupa IIIa (< 9 rż)												
1	S.Z.	19.60	60.00	5.35	2043.14	177.66	5.00	10.71	8.09	72.00	97.50	408.63
2	S.A.	36.40	120.00	8.57	4286.04	372.70	3.00	21.63	18.55	110.00	165.00	1428.68
3	D.L.	19.00	90.00	4.36	2264.69	196.93	4.00	12.79	11.30	97.50	130.00	566.17
4	G.M.	51.70	300.00	11.96	7135.03	620.44	3.00	44.47	40.75	110.00	135.00	2378.34
5	T.M.	15.37	450.00	7.98	1722.59	149.79	7.00	11.91	6.44	42.86	95.00	246.08
M		28.41	204.00	7.64	3490.30	303.50	4.40	20.30	17.03	86.47	124.50	1005.58
SD		15.35	166.22	2.98	2271.48	197.52	1.67	14.18	14.05	28.90	29.07	892.99
R		15.4	60	4.4	178	178	3	10.7	6.4	43	95	246
		51.7	450	12	7135	620	7	44.5	40.7	110	165	2378
Grupa IIIb (> 9 rż)												
6	K.M.	66.60	180.00	10.72	6618.02	575.48	5.00	27.05	25.82	66.00	112.50	1323.60
7	S.M.	16.60	180.00	3.23	1798.43	156.39	4.00	10.10	9.23	82.50	130.00	449.61
8	H.M.	16.90	150.00	4.06	1868.72	162.50	4.00	9.86	8.31	82.50	130.00	467.18
9	S.K.	15.40	330.00	3.98	1945.16	169.14	5.00	8.99	7.59	72.00	135.00	389.03
10	S.J.	34.20	420.00	9.11	5668.78	492.94	6.00	21.58	20.15	70.00	126.00	844.80
11	R.M.	31.40	150.00	9.01	4120.00	358.30	4.00	18.11	14.62	97.50	150.00	1030.11
12	T.M.	29.37	120.00	7.23	2851.63	247.97	5.00	18.12	12.65	66.00	105.00	570.33
13	J.R. a)	57.66	180.00	10.38	5859.36	509.51	3.00	26.61	24.07	130.00	180.00	1953.12
14	S.P.	43.50	270.00	5.14	3298.46	286.82	1.00	43.50	42.97	210.00	999.99	3298.46
15	G.L.	17.80	150.00	4.99	2681.37	233.16	5.00	11.72	10.37	72.00	172.50	536.27
16	Hy.M.	17.30	150.00	5.09	2950.46	225.26	5.00	12.11	10.75	84.00	127.50	518.09
17	C.B.	23.70	240.00	5.31	3016.86	262.34	4.00	17.45	16.29	82.50	150.00	754.21
18	M.M.	34.68	270.00	4.65	2757.20	239.76	1.00	34.68	33.80	150.00	999.99	2757.20
19	B.P.	19.20	0.00	3.58	1682.00	146.30	4.00	10.70	9.41	75.00	150.00	420.63
20	M.G.	23.80	330.00	3.69	1756.60	152.75	2.00	21.00	19.65	105.00	300.00	878.30
21	W.R. b)	31.30	270.00	11.05	6556.51	570.13	3.00	28.23	26.55	130.00	300.00	2185.50
M		29.96	211.87	6.32	3464.35	299.30	381	19.99	18.26	98.44	162.04	1148.53
SD		15.05	101.27	2.79	1755.66	153.45	1.47	9.95	10.19	39.13	61.97	911.56
R		15.4	0	3.2	1682	146	1	9	7.6	66	105	389
		66.6	420	11	6618	575	6	43.5	43	210	300	3298

a) - pokwitanie II stopień wg skali Tanner'a
b) - pokwitanie III stopień wg skali Tanner'a

Tab. XI. Grupa I, II, III. Średnie wartości testu nocnego w trzech grupach pacjentów.

Max.pik [ng/ml]	Czas_max piku [min]	Śr.stęż GH [ng/ml]	AUC [ng/ml/24h]	AUC/h [ng/ml/h]	Częstość pików [n]	Śr. pik [ng/ml]	Ampl. piku [ng/ml]	Czas trwania piku [min]	Odstęp między pikami [min]	Pole piku [ng/ml/pik]
Grupa I a (ZT < 9 rż)										
27.78	196.67	5.79	3088.41	268.56	4.22	14.91	13.45	73.42	136.61	694.42
Grupa I b (ZT > 9 rż)										
22.71	213.75	5.38	2836.34	246.64	3.62	16.11	14.73	83.12	186.75	781.20
Grupa II a (IUGR < 9 rż)										
22.45	393.75	5.03	2586.47	224.91	4.12	14.21	12.78	77.74	154.37	708.03
Grupa II b (IUGR > 9 rż)										
27.30	251.25	4.89	2573.95	223.82	3.87	14.43	13.09	80.80	185.68	705.50
Grupa III a (SN < 9 rż)										
28.41	204.00	7.64	3490.30	303.50	4.40	20.30	17.03	86.47	124.50	1005.58
Grupa III b (SN > 9 rż)										
29.96	211.87	6.32	3464.35	299.30	381	19.99	18.26	98.44	162.04	1148.53

Nie znaleziono różnic znaczących statystycznie pomiędzy parametrami.
Dla przejrzystości tabeli pominięto odchylenia standardowe i zakresy wartości.

Tab. XII. Grupa I, II, III. Średnie wartości testu nocnego w trzech grupach pacjentów.

	Max. pik [ng/ml]	Czas. max. piku [min]	Śr. stęż. GH [ng/ml]	AUC [ng/ml/24h]	AUC/h [ng/ml/h]	Częstość pików [n]	Śr. pik [ng/ml]	Ampl. piku [ng/ml]	Czas trwania piku [min]	Odstęp między pikami [min]	Pole piku [ng/ml/pik]
Grupa I (ZT)											
M	25.39	204.71a	5.59	2969.79	258.24	3.94	15.47	14.05	77.99	157.03	735.26
SD	12.16	153.06	3.23	1996.63	173.62	1.75	5.97	5.72	23.37	60.93	326.43
R	7	30	2	879	76	2	7	6	54	90	300
	52	450	12	7052	613	7	25	23	120	300	1639
Grupa II (IUGR)											
M	24.88	322.50b	4.96	2580.21	224.37	4.00	14.32	12.94	79.27	170.03	706.77
SD	14.10	152.38	2.23	1544.44	134.30	1.63	7.02	7.05	25.68	56.01	426.34
R	6	150	2	656	57	2	5	3	42	95	131
	50	690	9	5014	436	7	26	25	135	315	1609
Grupa III (SN)											
M	29.59	210.00a	6.64	3470.53	300.30	3.95	20.06	17.97	95.59	152.16	1114.49
SD	14.75	115.02	2.82	1828.61	159.60	1.50	10.70	10.85	36.64	57.00	886.90
R	15	0	3	1682	146	1	9	6	43	95	246
	67	450	12	7135	620	7	44	43	210	300	3298

Różnice statystyczne (analiza wariancji): a różne od b, p = 0.0279

Tab. XV. Grupa I, IV. Porównanie średnich wartości cech auxjologicznych przed i w czasie leczenia hGH (Grupa I) i Ox (Grupa IV)

	W CHO [lata]	H-SDS				WKO [lata]	WK [lata]	WW/WK	GV [cm/rok]	Δ GV [cm/rok]	PAH [cm]	LPG [cm]									
		0	2	4	4																
Grupa I																					
M	**	9.45	-0.32	0.28	*	0.68	1.57	*	0.85	0.85	4.09	6.82	6.13	2.73	1.88	142.95	155.36	146.67	140.70	145.84	148.37
SD		2.60	0.89	0.75	0.90	2.88	0.57	0.62	0.26	0.14	0.71	1.27	3.25	2.60	3.32	3.16	5.6	4.82	5.77	5.17	6.65
R		5	-2	-2	3	3	1	2	0.5	0.6	0.6	1	0	-3	-4	133	135	140	130	133	132
		14	2	1	12	4	3	4	2	1.2	1	6	13	8	9	154	153	154	170	153	156
Grupa IV																					
M	**	11.65	-0.25	0.05	*	0.36	1.16	*	0.83	0.80	3.6	5.62	5.09	2.11	1.60	142.78	144.18	142.38	141.51	143.77	145.53
SD		1.95	0.79	0.76	0.48	1.84	0.39	0.58	0.09	0.07	0.09	1.8	2.09	2.74	1.73	5.05	4.04	3.34	5.53	4.92	3.29
R		8	-2	-1	6	1	1	1	0.6	0.7	0.6	2	1	-5	-2	132	138	134	132	136	136
		15	1	2	15	2	3	3	1	1	7	10	9	9	5	154	150	152	152	154	149

Różnice statystyczne (test T-Studenta) zaznaczono: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Tab. XVI. Grupa V. Indywidualne dane auksologiczne nieleczonych pacjentek z ZT, które zakończyły wzrastanie.

Lp	Ini- cjały	W CH [lata]	Wzrost końcowy [cm]	H-SDSt wzrostu końcowego	H-SDS wzrostu końcowego	LPGO [cm]	Średni wzrost rodziców [cm]	T-HT [cm]	T-SDS
1	D.J.	19.03	144.90	0.13	-3.12	142.42	166.50	160.00	-0.37
2	P.I.	19.11	143.80	-0.03	-3.30	141.22	175.00	168.50	1.05
3	G.M.	19.12	132.70	-1.67	-5.76	130.06	157.00	150.50	-1.95
4	M.K.	19.83	133.00	-1.62	-5.36	134.16	-	-	-
5	Z.K.	20.48	133.70	-1.52	-6.50	129.52	-	-	-
6	D.K.	20.66	146.50	0.37	-3.37	141.55	-	-	-
7	M.D.	21.56	143.90	-0.01	-3.37	144.43	167.50	161.00	-0.20
8	C.D.	21.87	147.00	0.44	-3.45	144.10	-	-	-
9	L.A.	24.35	140.50	-0.52	-3.87	137.45	-	-	-
10	G.E.	25.42	137.80	-0.92	-4.37	137.45	174.50	168.00	0.97
11	K.K.	25.42	138.80	-0.77	-4.62	131.08	168.00	161.50	-0.12
12	O.Z.	25.60	141.30	-0.40	-4.12	139.65	161.50	155.00	-1.20
13	S.M.	27.92	140.10	-0.58	-4.20	136.23	158.00	151.50	-1.78
14	K.I.	29.68	137.50	-0.96	-4.20	140.68	166.50	160.00	-0.37
15	W.E.	31.00	142.70	-0.19	-3.10	142.70	169.00	162.00	0.05
M		23.40	140.28	-0.55	-4.18	138.18	166.35	159.80	-0.39
SD		3.98	4.69	0.69	1.02	5.03	6.08	6.06	1.01
R		19	133	-2	-7	130	157	151	-2
		31	147	0	-3	144	175	169	1

Tab. XVII. Grupa I. Korelacje wyników leczenia hGH (LPG i H-SDSt) z danymi auksologicznymi przed leczeniem u pacjentek z ZT.

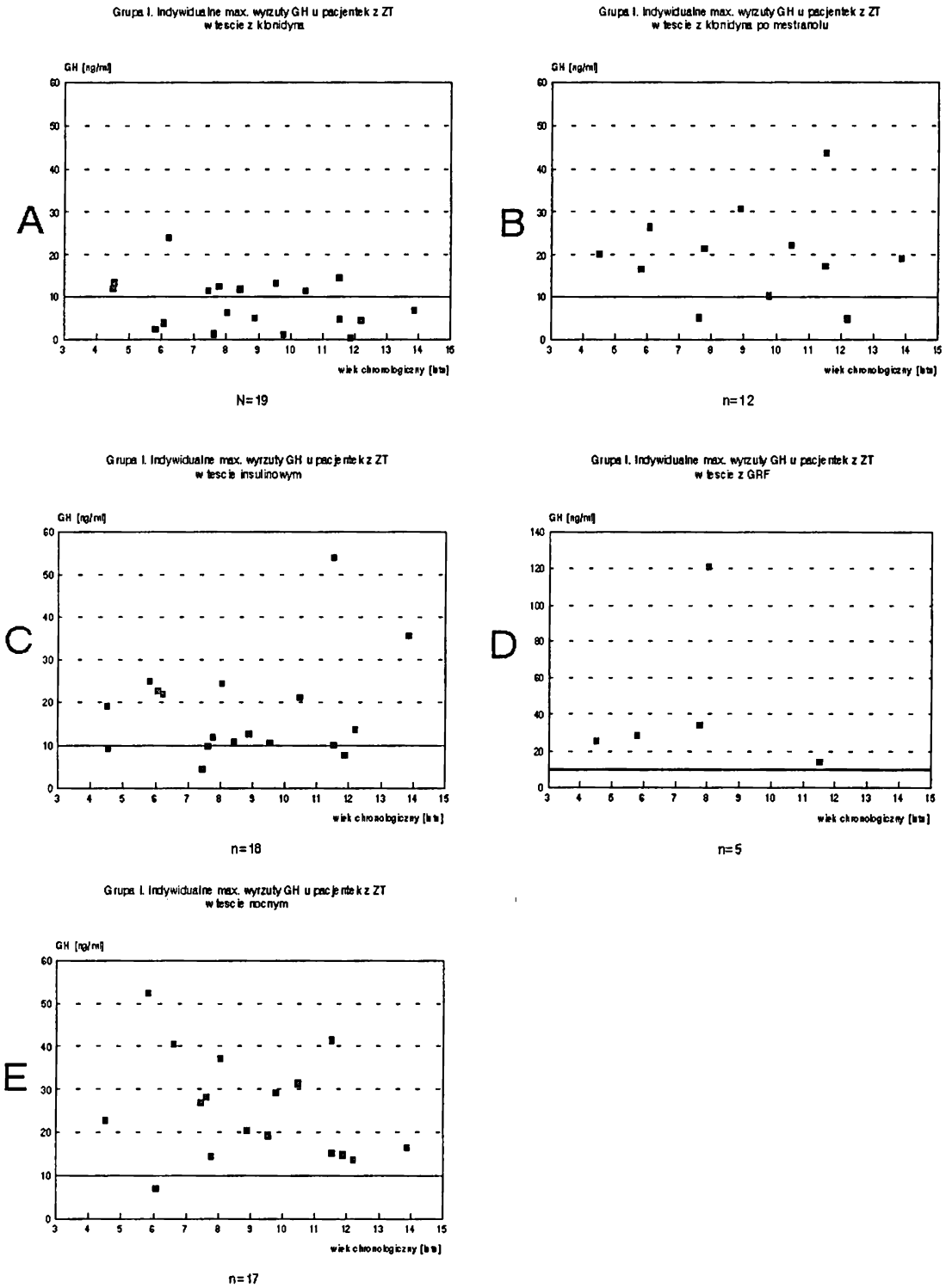
	LPG				H-SDSt			
	1	2	3	4	1	2	3	4
LPGo	** +0.9373	* +0.7867	NS	NS	** +0.9205	NS	NS	NS
H-SDSto	** +0.8972	** +0.8566	* +0.7197	NS	** +0.9747	* +0.7893	* +0.7235	NS

Poziom istotności statystycznej zaznaczono:

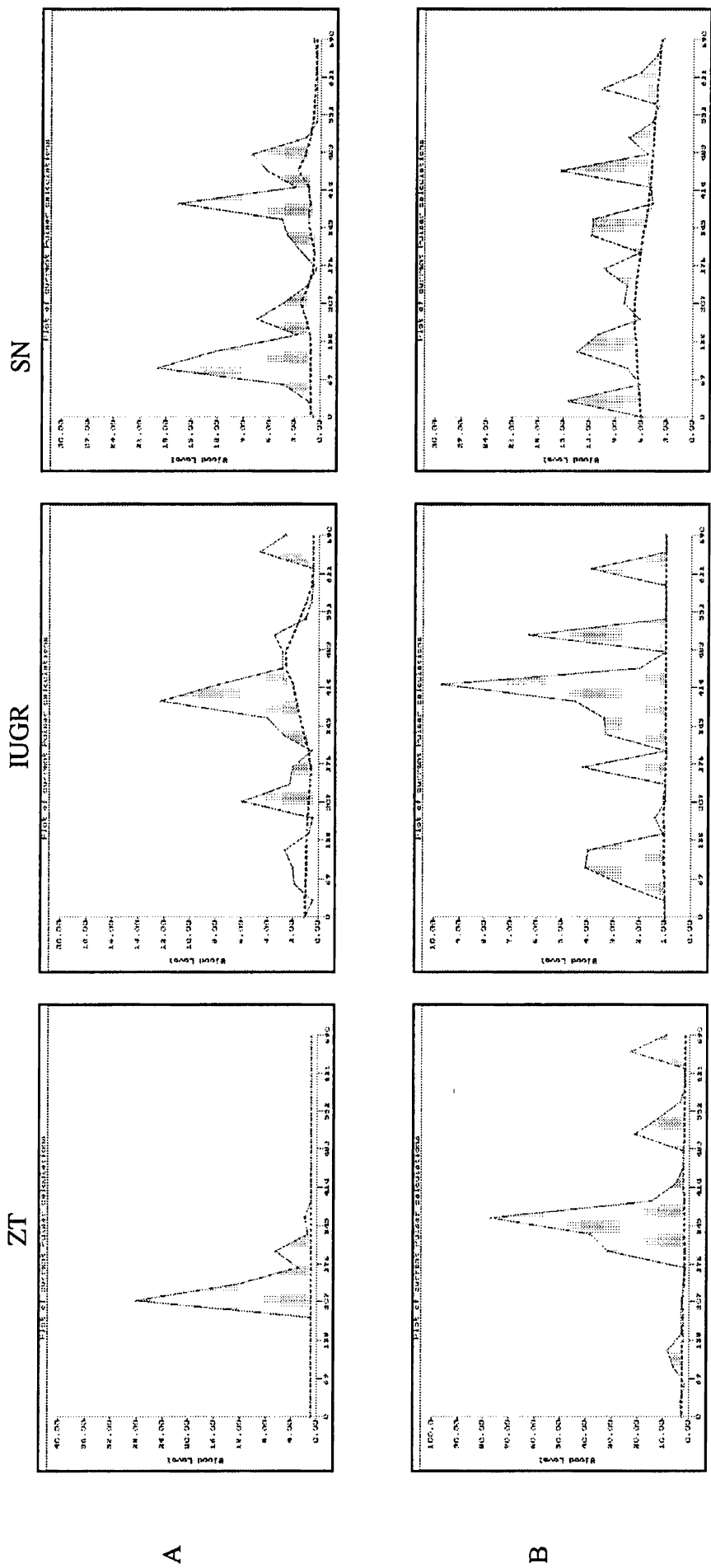
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, NS - brak istotności statystycznej

X. R Y C I N Y

Ryc. 1. Grupa I. Indywidualne maksymalne wyrzuty GH w standardowych testach stymulacyjnych u pacjentek z ZT.

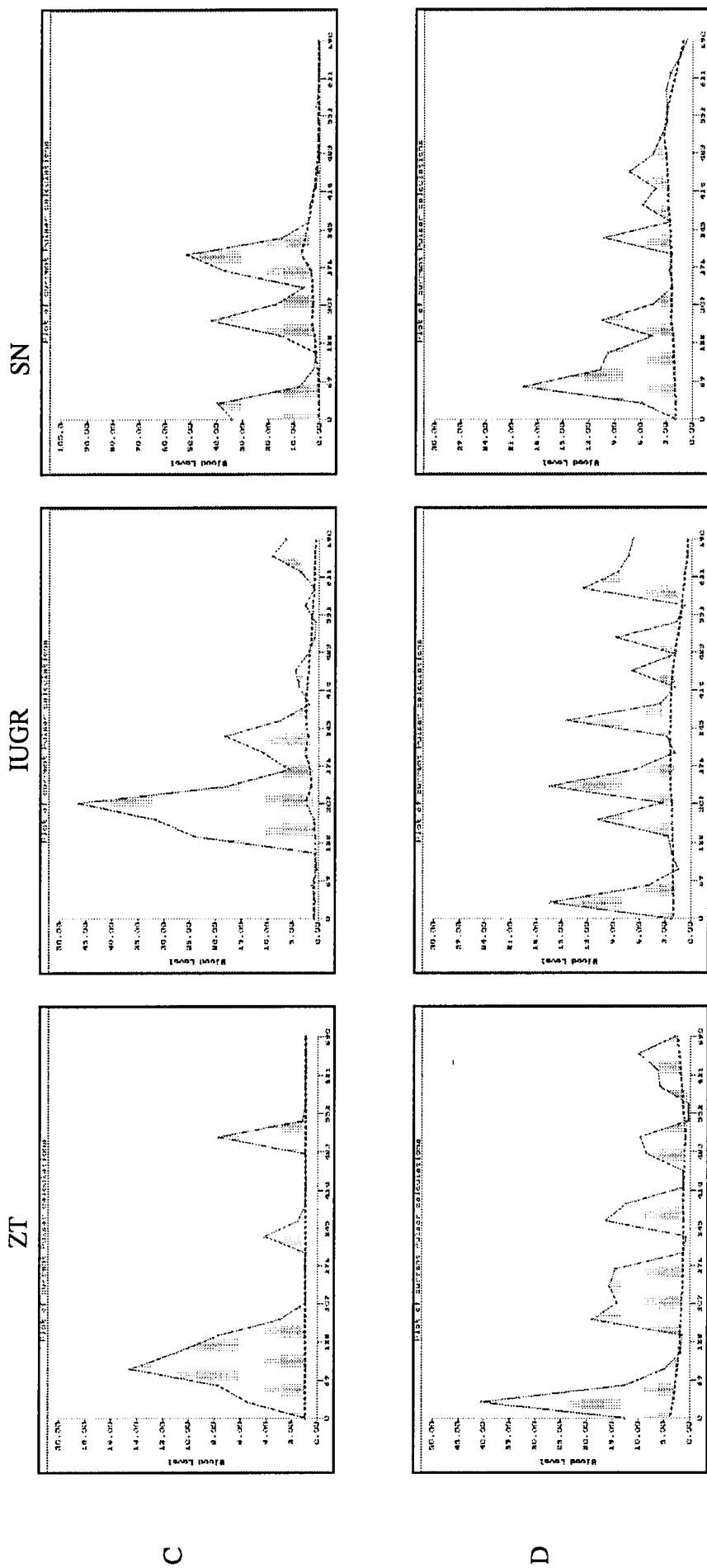


Ryc. 2. Wybrane indywidualne 12-godzinne nocne profile GH u pacjentów z ZT, IUGR i SN (< 9 lat)



A Niskie średnie stężenie GH, mała częstość pików
 B Niskie średnie stężenie GH, duża częstość pików

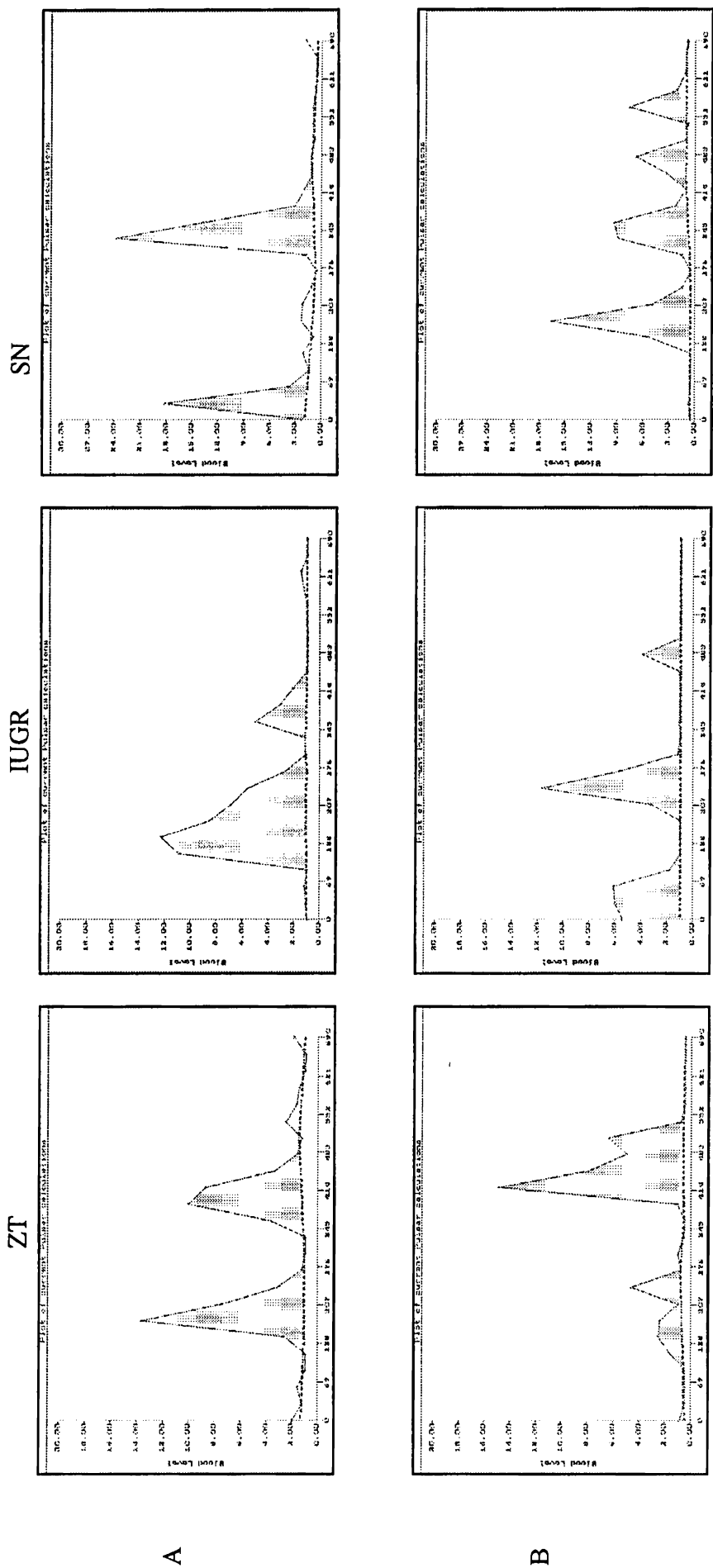
Ryc. 3. Wybrane indywidualne 12-godzinne nocne profile GH u pacjentów z ZT, IUGR i SN (< 9 lat)



C Duże średnie stężenie GH, mała częstość pików

D Duże średnie stężenie GH, duża częstość pików

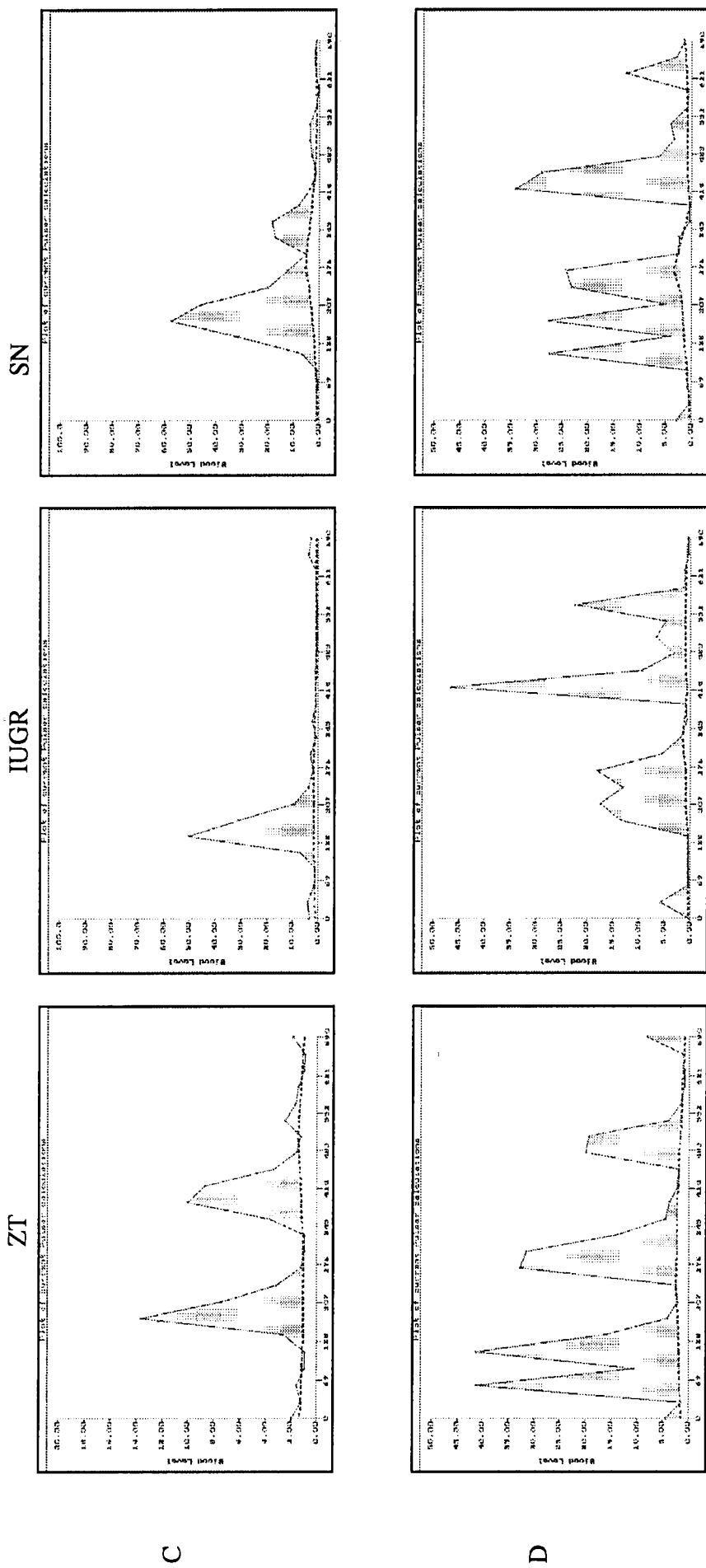
Ryc. 4. Wybrane indywidualne 12-godzinne nocne profile GH u pacjentów z ZT, IUGR i SN (> 9 lat)



A Niskie średnie stężenie GH, mała częstość pików

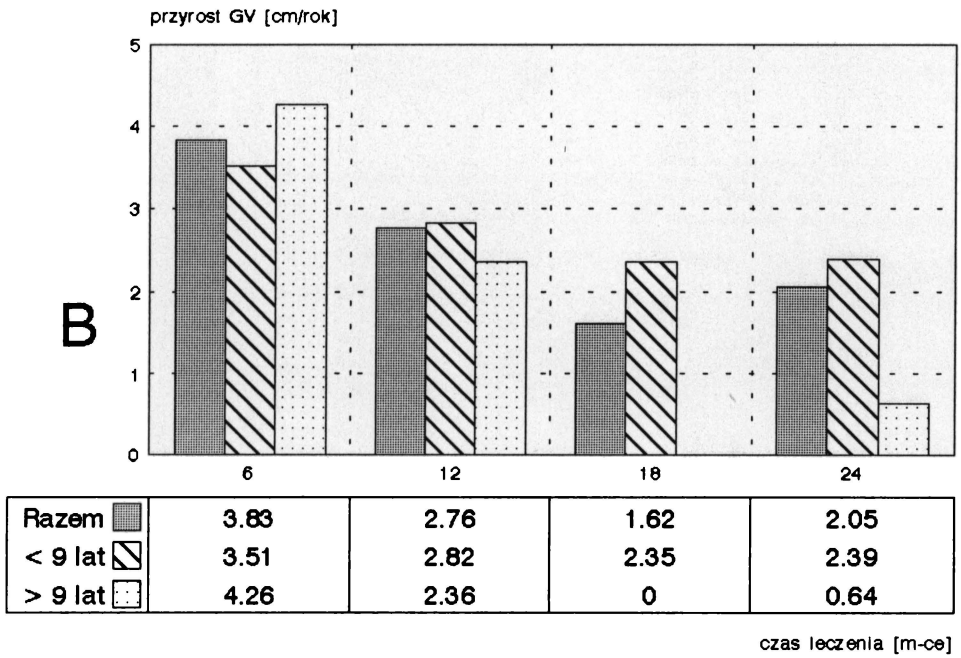
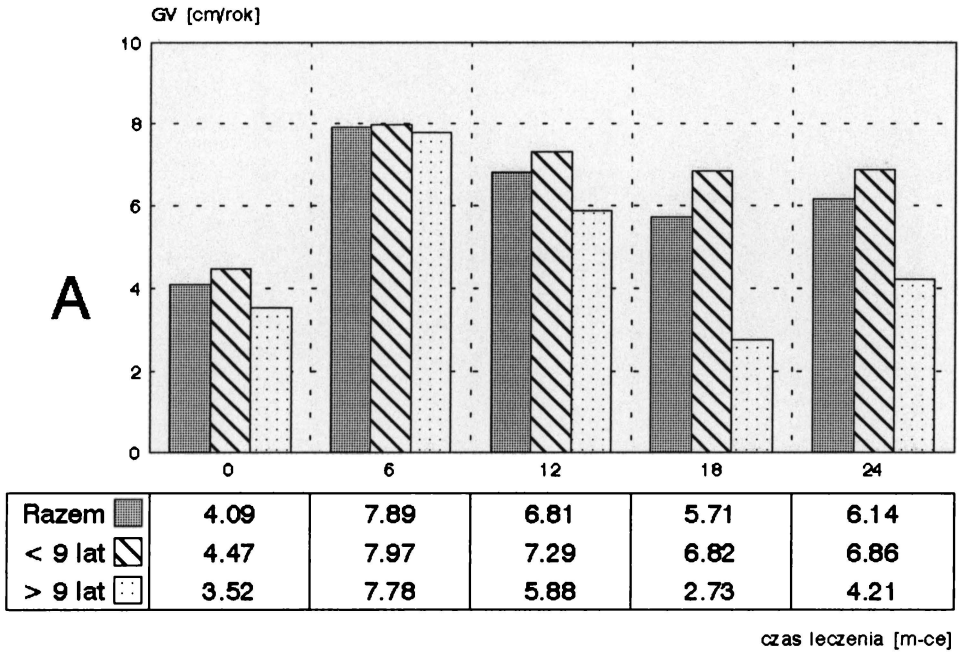
B Niskie średnie stężenie GH, duża częstość pików

Ryc. 5. Wybrane indywidualne 12-godzinne nocne profile GH u pacjentów z ZT, IUGR i SN (> 9 lat)

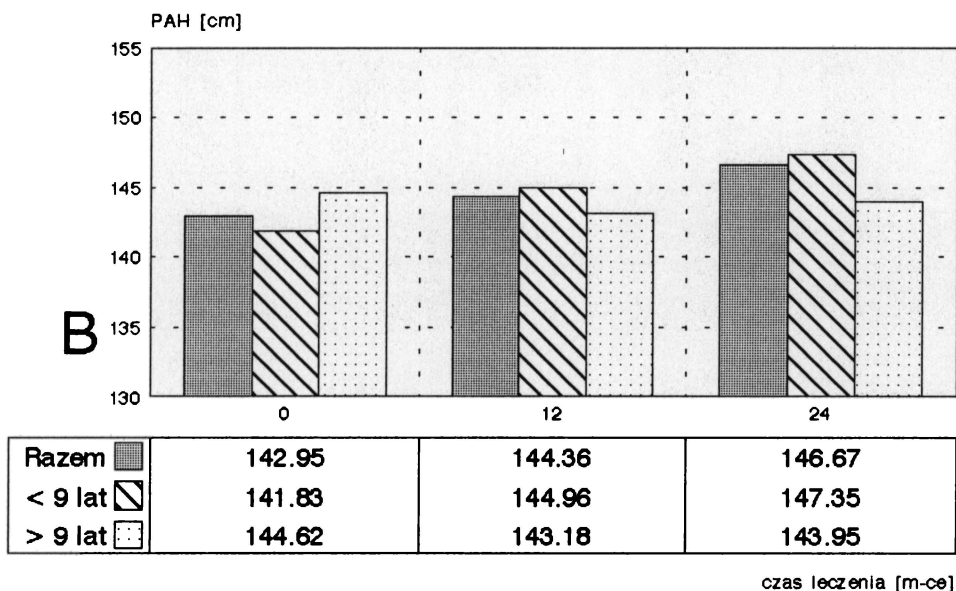
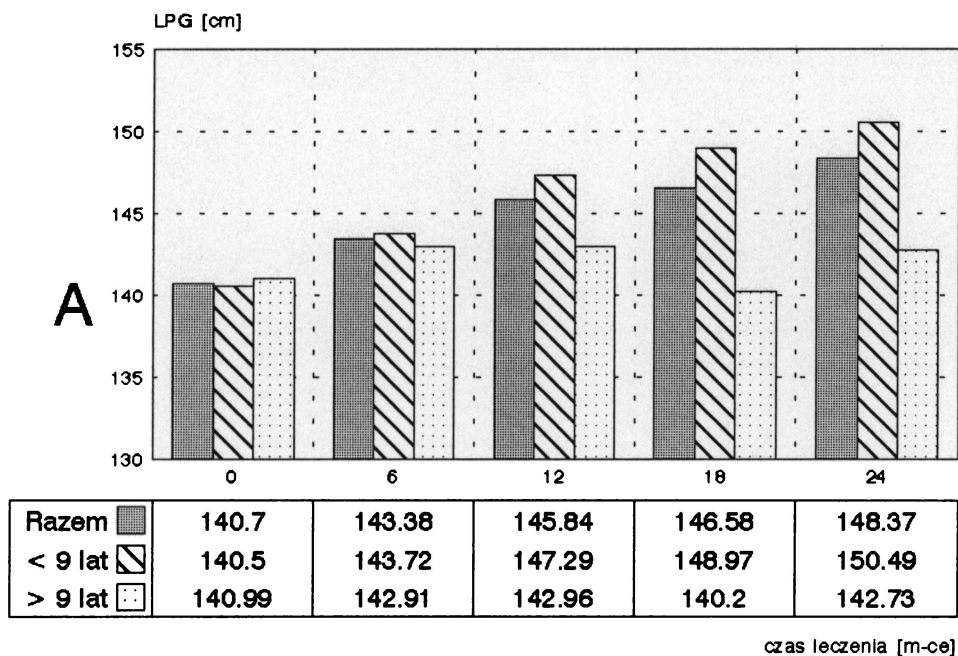


- C Duże średnie stężenie GH, mała częstość pików
- D Duże średnie stężenie GH, duża częstość pików

Ryc. 6. Grupa I. Tempo wzrostu (A) i przyrosty tempa wzrostu (B) u pacjentek z ZT w kolejnych 6-miesięcznych okresach leczenia hGH.



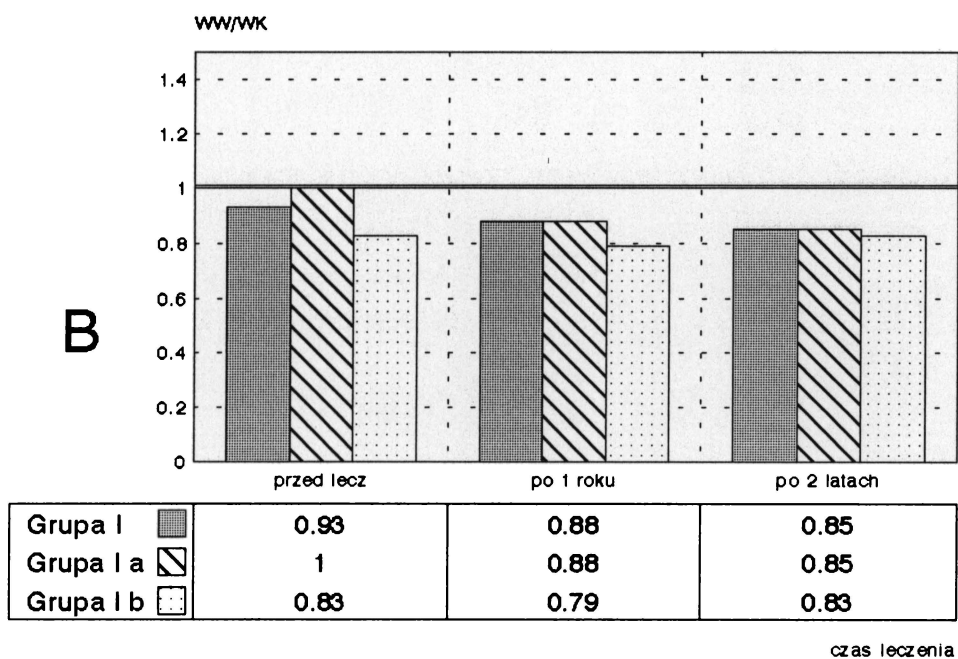
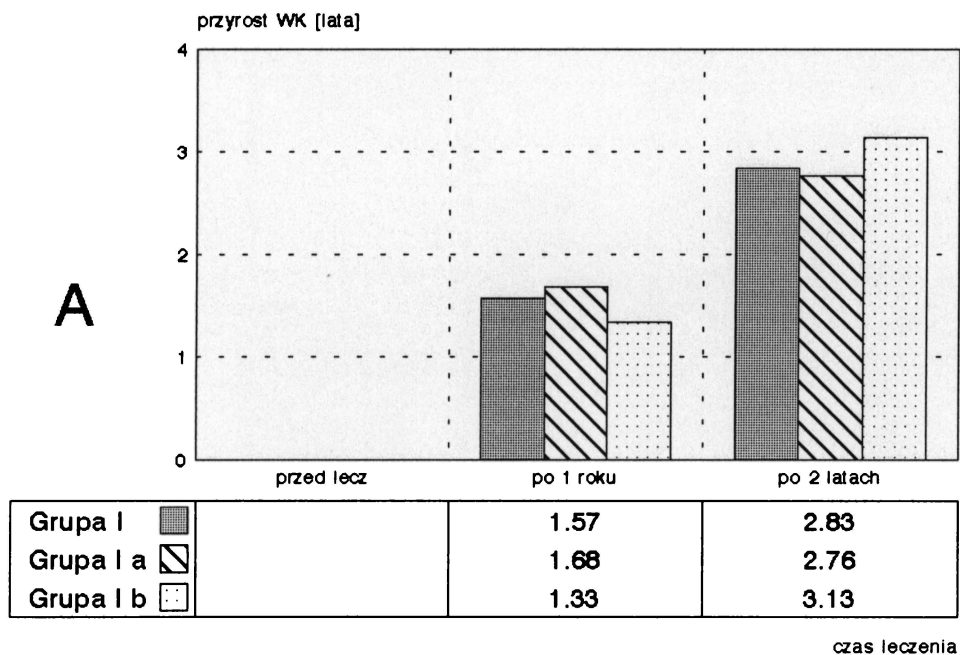
Ryc. 7. Grupa I. Prognoza LPG (A) i PAH (B) u pacjentek z ZT w kolejnych 6-miesięcznych okresach leczenia hGH.



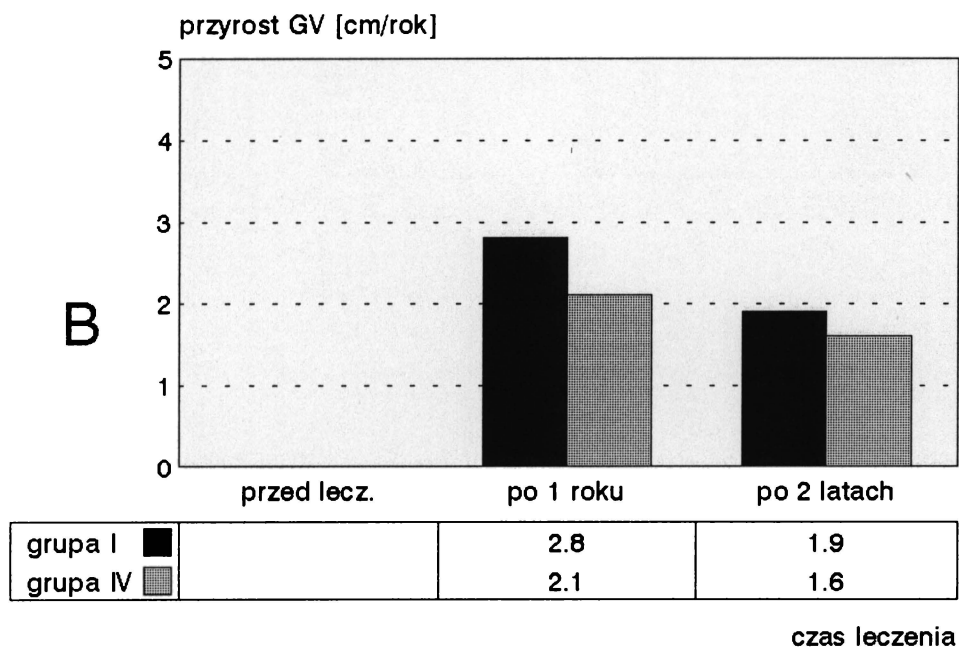
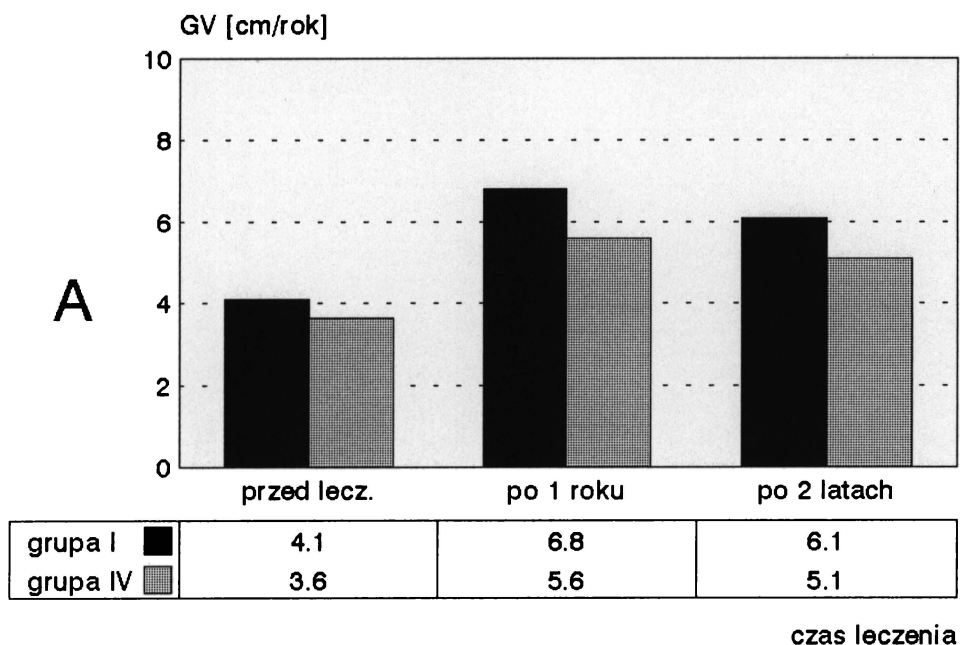
Wiek chr. rozpoczęcia leczenia (lata):

Razem - 9.45, < 9 lat - 7.8, > 9 lat - 11.7

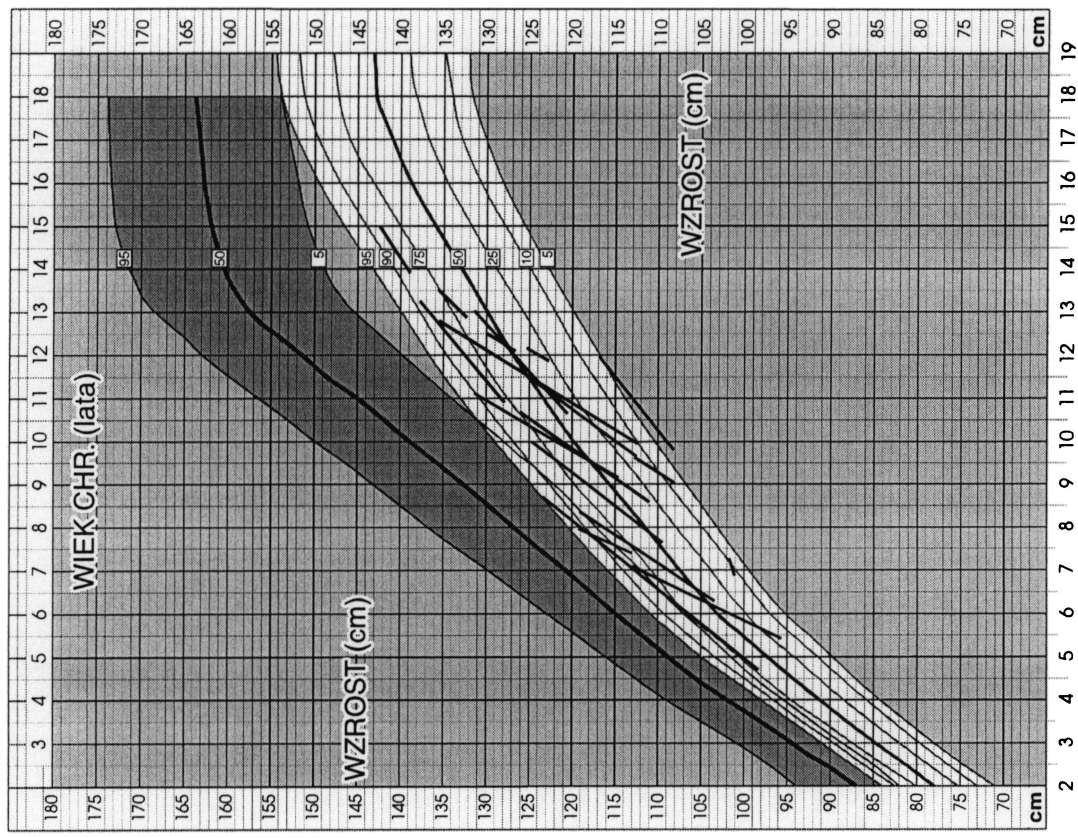
Ryc. 8. Grupa I. Przyrost WK (A) i wskaźnik WW/WK (B) u pacjentek z ZT w okresie 2 letniego leczenia hGH.



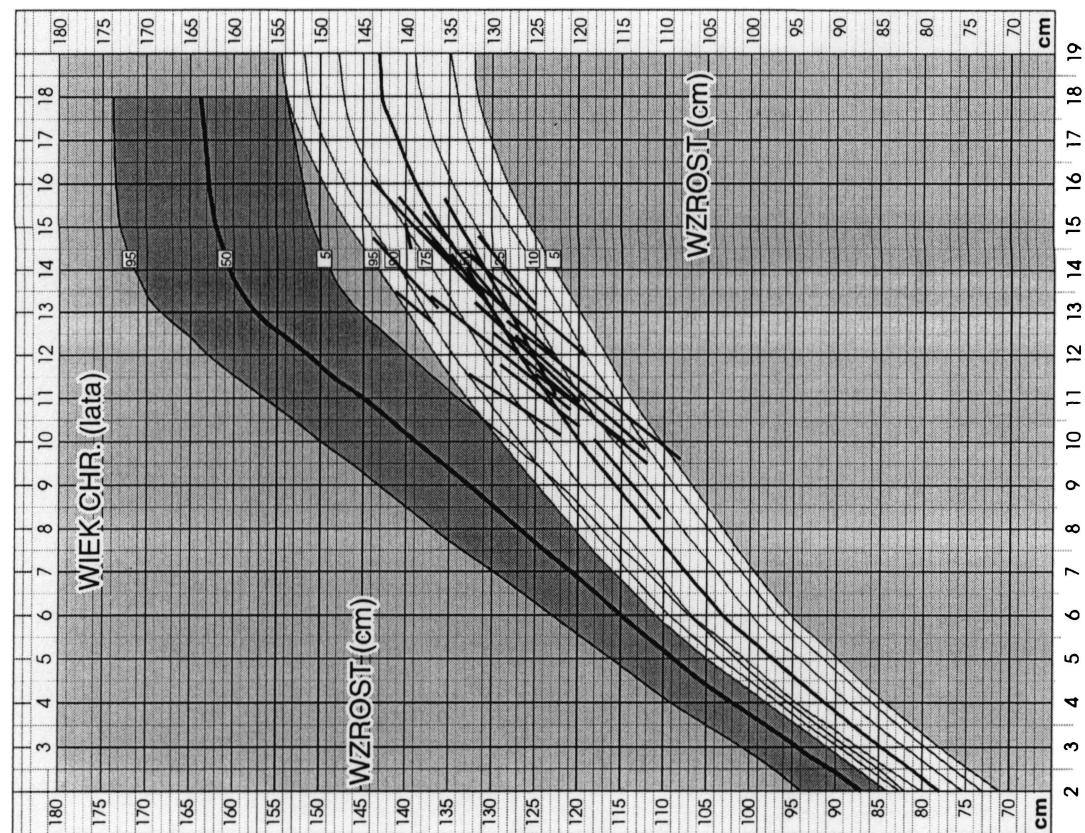
Ryc. 9. Grupa I, IV. Tempo wzrostu (A) i przyrosty tempa wzrostu (B) u pacjentek z ZT w okresie 2-letniego leczenia hGH (Grupa I) i Ox (Grupa IV).



Ryc. 10. Gupa I, IV. Indywidualne krzywe wzrostowe pacjentek z ZT w okresie leczenia hGH (Grupa I) (A) i Ox (Grupa IV) (B).



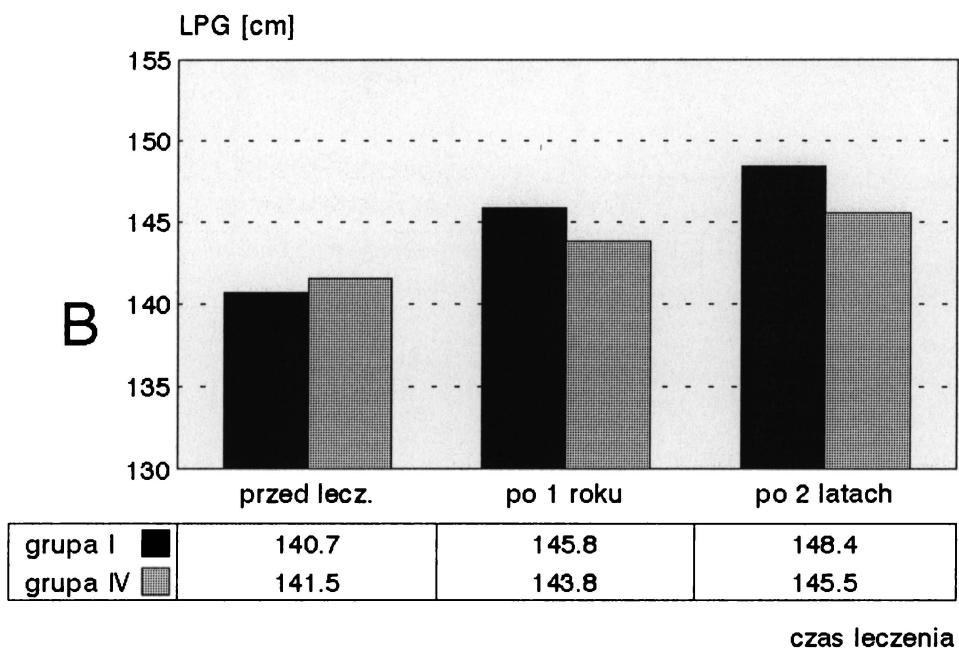
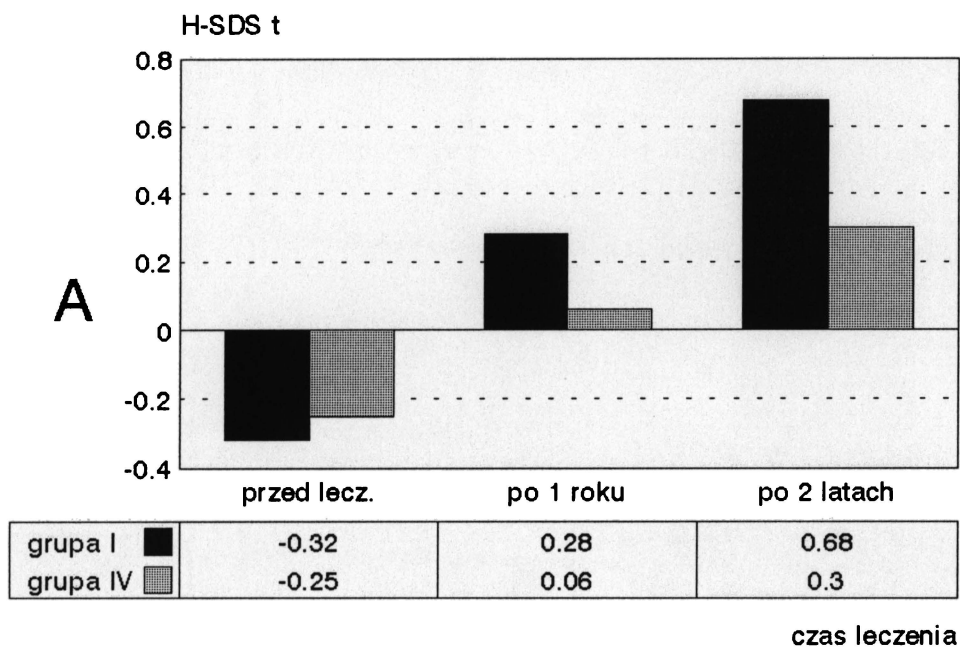
A



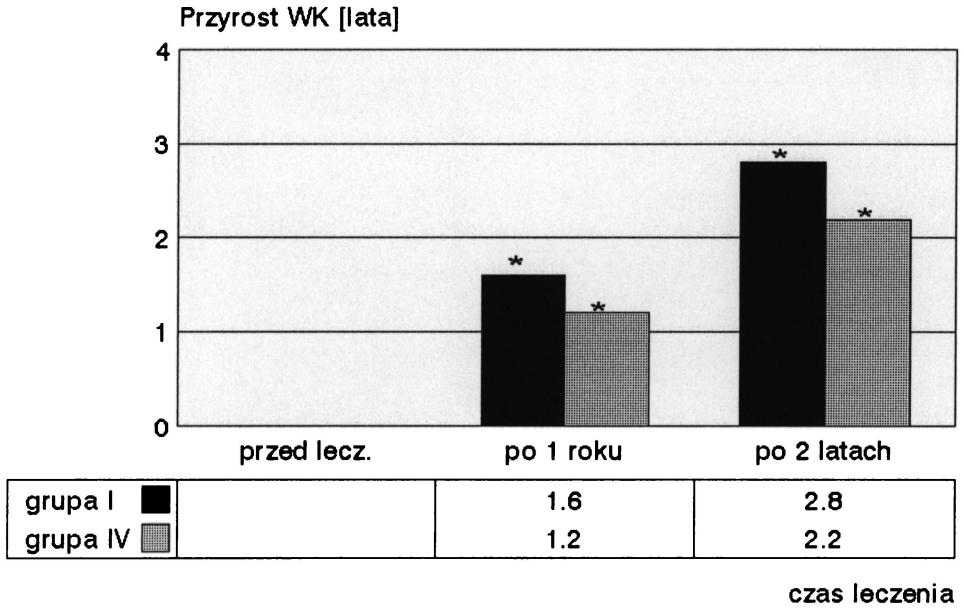
B

- zdrowe dziewczęta
 - nieleczone dziewczęta z Zespołem Turnera

Ryc. 11. Grupa I, IV. H-SDSt (A) i LPG (B) w okresie 2-letniego leczenia hGH (Grupa I) i Ox (Grupa IV).

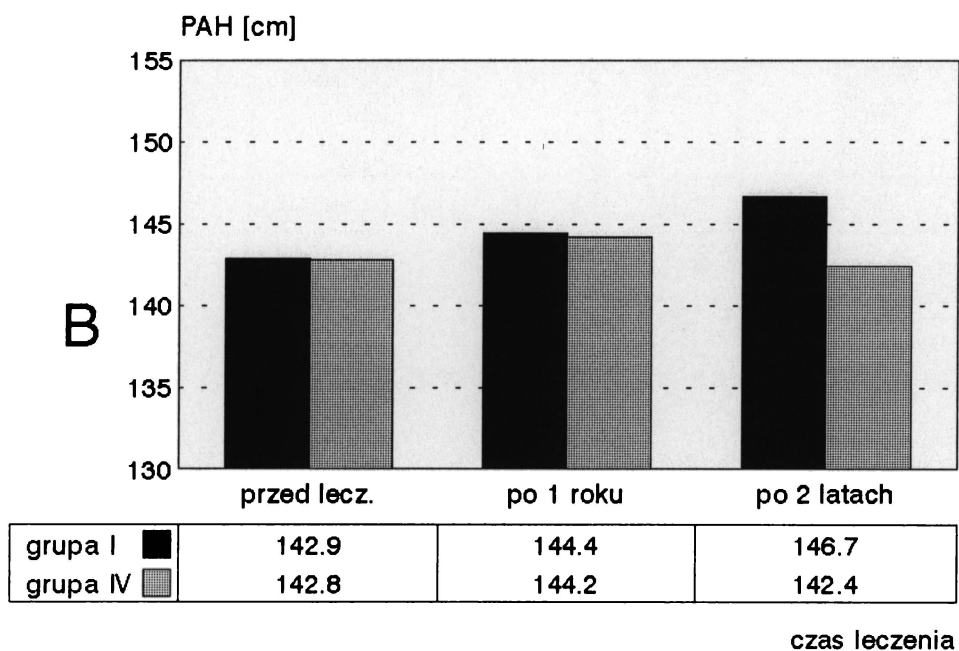
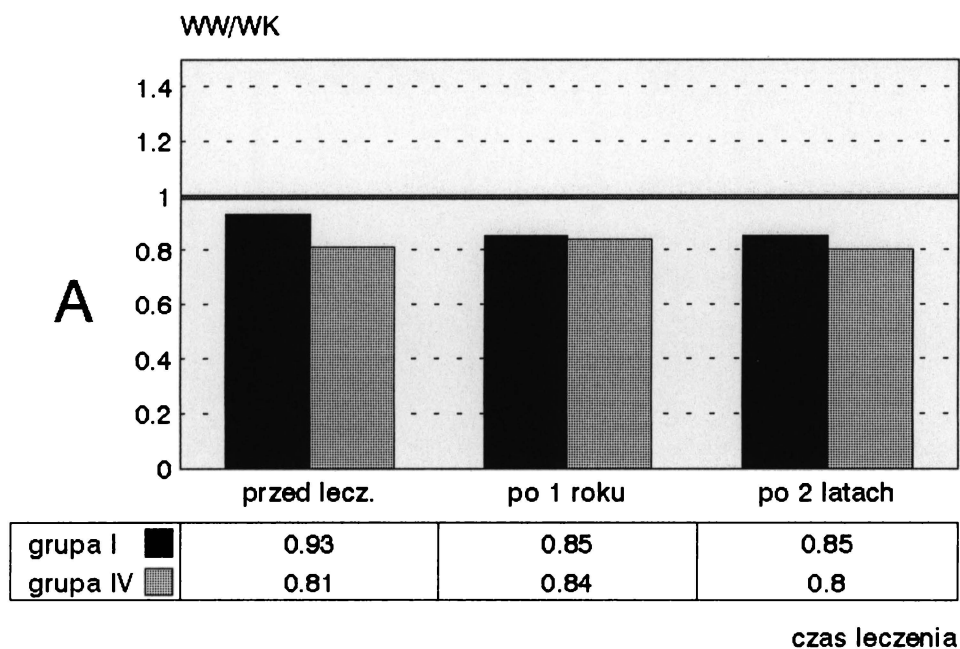


Ryc. 12. Grupa I, IV. Przyrost wieku kostnego w okresie 2-letniego leczenia hGH (Grupa I) i Ox (Grupa IV).

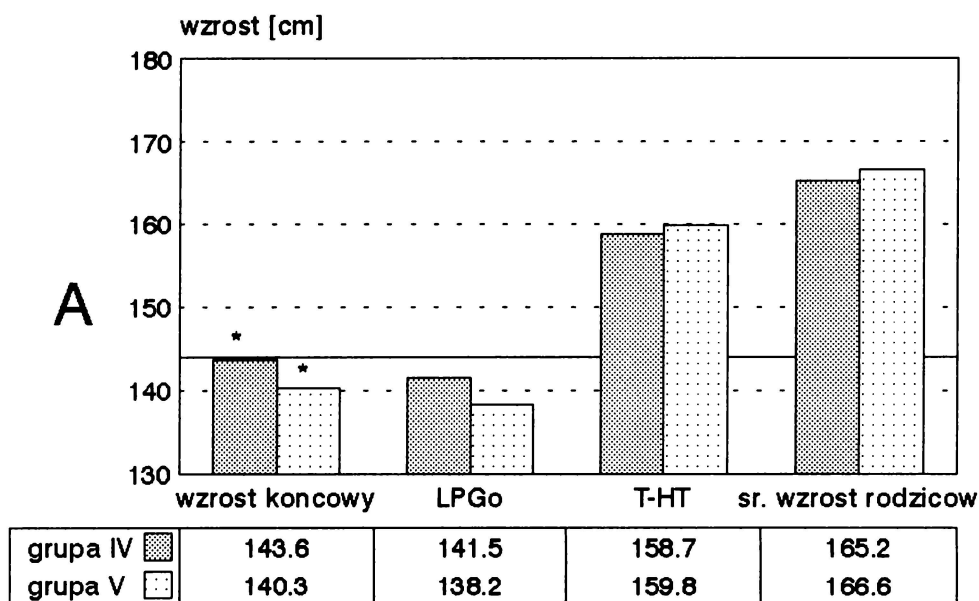


Test T-Studenta, * p < 0.05

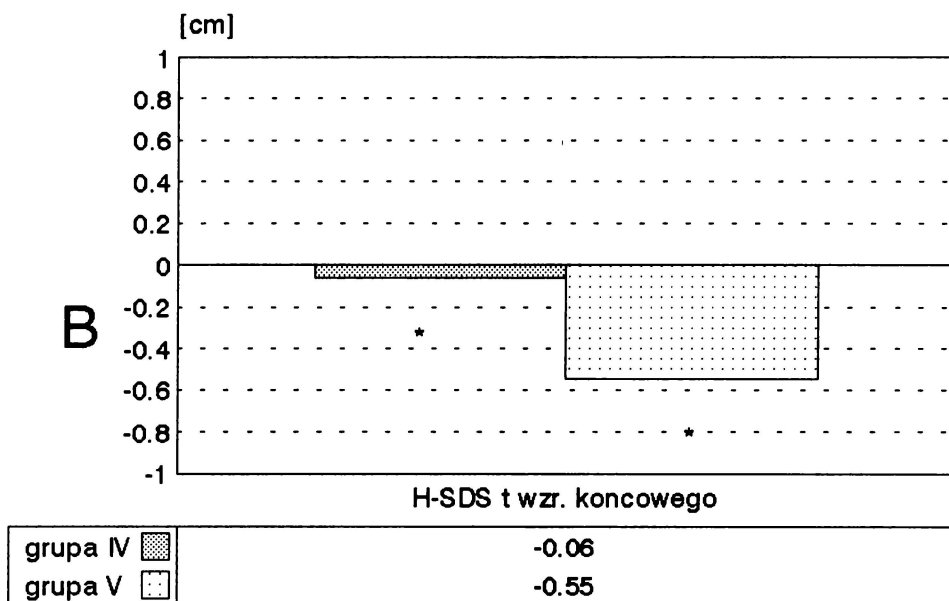
Ryc. 13. Grupa I, IV. WW/WK (A) i PAH (B) w okresie 2-letniego leczenia hGH (Grupa I) i Ox (Grupa IV).



Ryc. 14. Grupa IV, V. Porównanie parametrów wzrostu końcowego oraz cech auksologicznych leczonych Ox (Grupa IV) i nieleczonych pacjentek z ZT (Grupa V).

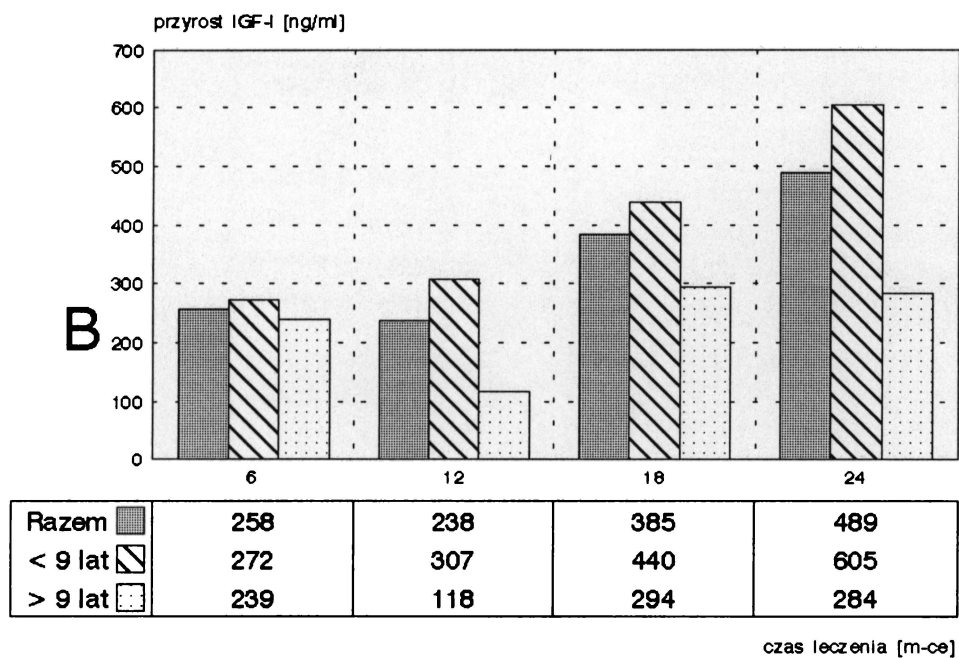
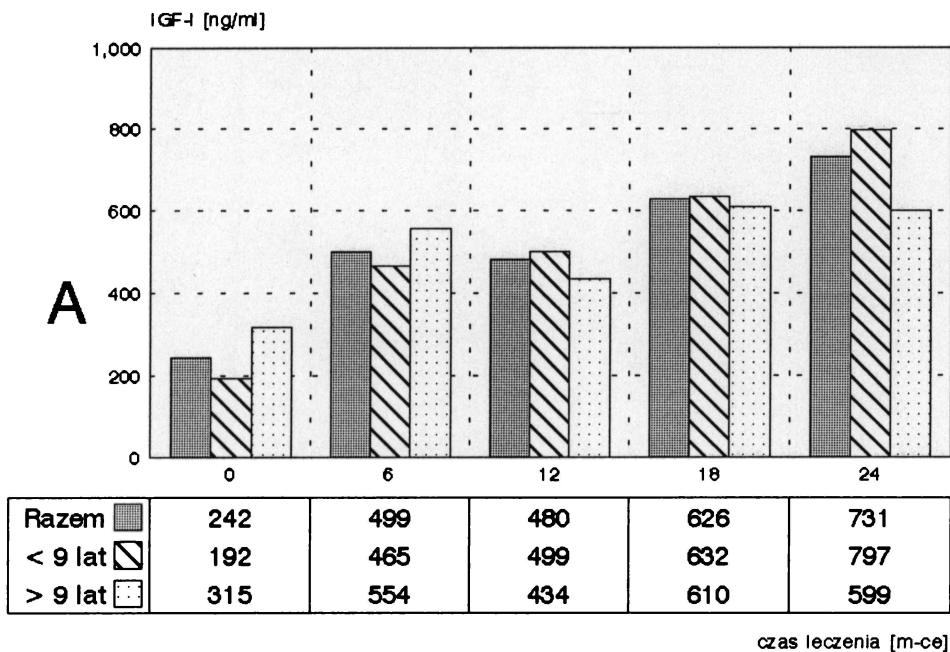


Test T-Studenta, * p = 0.044

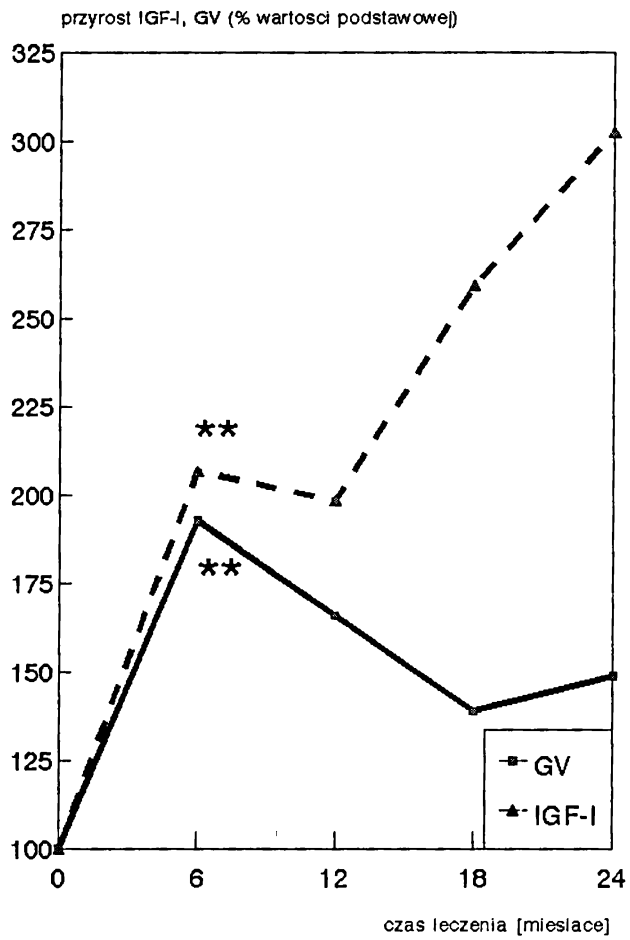


Test T-Studenta, * p = 0.043

Ryc. 15. Grupa I. Stężenie IGF-I (A) i przyrost stężenia IGF-I (B) u pacjentek z ZT w kolejnych 6-miesięcznych okresach leczenia hGH.



Ryc. 16. Grupa I. Przyrosty IGF-I i tempa wzrostu (% wartości podstawowej) u pacjentek z ZT w kolejnych 6-miesięcznych okresach leczenia hGH.



Poziom istotności statystycznej korelacji
zaznaczono:

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$