

# Επιστημονικό υπόβαθρο του iGRO

Το iGRO είναι ένα διαδραστικό εργαλείο που μπορεί να βοηθήσει τους ιατρούς να αξιολογήσουν τις εκβάσεις ανάπτυξης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυξητική ορμόνη (GH). Στις σελίδες αυτές παρέχεται μια επισκόπηση των εννοιών και της επιστημονικής βάσης του iGRO.

## 1. Η έννοια της πρόβλεψης της ανάπτυξης

Η αλλαγή στην ταχύτητα αύξησης του ύψους που επάγεται από τη θεραπεία με αυξητική ορμόνη μπορεί να εμφανίσει σημαντικές διακυμάνσεις σε παιδιά με αναπτυξιακές διαταραχές. Αυτή η διακύμανση στην ανάπτυξη αντικατοπτρίζει ένα ευρύ φάσμα βαθμού απαντητικότητας στην αυξητική ορμόνη και εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς κατά την αρχική αξιολόγηση και την ευαισθησία του στη θεραπεία.<sup>1</sup> Εάν δεν ληφθούν υπόψη αυτές οι διαφορές, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να καταλήξουν να λάβουν ανεπαρκή ή αναίτια υψηλή δόση της αυξητικής ορμόνης και μπορεί επίσης να μην επιτύχουν το αναμενόμενο μεσογονεϊκό ύψος (MPH) ή να μην εντοπιστούν συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις ή περιπτώσεις ανεπαρκούς συμμόρφωσης.<sup>2</sup>

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, η αποτελεσματικότερη θεραπευτική στατηγική για κάθε άτομο μπορεί να αποτελέσει για τους ιατρούς σημαντική πρόκληση.<sup>1</sup> Η εφαρμογή μοντέλων πρόβλεψης της ανάπτυξης μπορεί να βοηθήσει στη διαδικασία λήψης αυτών των αποφάσεων.<sup>2</sup>

## Βασική ορολογία

**Αλγόριθμος:** μια μαθηματική περιγραφή μεταβλητών που σχετίζονται με την ανταπόκριση.<sup>3</sup>

**Ανταπόκριση:** η αλλαγή σε μια παράμετρο που επάγεται από τη θεραπεία. Αυτή συνήθως εξαρτάται από τη δόση που χρησιμοποιείται και μπορεί να προσδιοριστεί ποσοτικά μέσω μιας καμπύλης δόσης-ανταπόκρισης.<sup>3</sup>

**Βαθμός απαντητικότητας (Responsiveness):** η εγγενής δυνατότητα ενός ατόμου να αναπτυχθεί ως αποτέλεσμα της λήψης αυξητικής ορμόνης. Αυτή αξιολογείται μέσω της σύγκρισης της προβλεπόμενης ανταπόκρισης, βάσει των βιολογικών χαρακτηριστικών, ενός παιδιού με την πραγματική ανταπόκρισή του στην αυξητική ορμόνη. Μια ανταπόκριση που είναι μικρότερη από την αναμενόμενη υποδεικνύει ότι ο ασθενής ανταποκρίνεται σε μικρότερο βαθμό στην αυξητική ορμόνη σε σύγκριση με άλλα παιδιά της ίδιας ηλικίας και με τα ίδια βιολογικά χαρακτηριστικά.<sup>3</sup>

**Δείκτης απαντητικότητας (IoR):** Ο βαθμός της ικανότητας ενός ατόμου να ανταποκριθεί στην αυξητική ορμόνη.<sup>3</sup>

$$IoR = \frac{\text{(Πραγματική ταχύτητα αύξησης ύψους - Προβλεπόμενη ταχύτητα αύξησης ύψους)}}{\text{Τυπική απόκλιση (SD) σφάλματος της προβλεπόμενης ανταπόκρισης}}$$

**Αναμενόμενο μεσογονεϊκό ύψος:** το προβλεπόμενο ύψος ενός παιδιού με βάση το ύψος των γονέων του. Ο υπολογισμός του μεσογονεϊκού ύψους (MPH) παρέχει μια εκτίμηση του φυσιολογικού γενετικού δυναμικού του ατόμου και υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Βαθμολογία τυπικής απόκλισης (SDS) αναμενόμενου ύψους} = \frac{\text{SDS ύψους πατέρα} + \text{SDS ύψους μητέρας}}{1,61^4}$$

## 2. iGRO: το εργαλείο για την εξατομικευμένη βελτιστοποίηση της ανταπόκρισης (individualised Growth Response Optimisation)

Το iGRO χρησιμοποιεί επικυρωμένους αλγορίθμους πρόβλεψης της ανάπτυξης, οι οποίοι βασίζονται σε δεδομένα από τη μεγαλύτερη βάση δεδομένων παιδιών που έχουν λάβει αυξητική ορμόνη, την KIGS - Διεθνή βάση δεδομένων της Pfizer.<sup>5-11</sup> Η KIGS περιλαμβάνει δεδομένα ανάπτυξης από περίπου 83.000 παιδιά, τα οποία έχουν συγκεντρωθεί σε ένα διάστημα 25 ετών.<sup>2</sup> Το iGRO παρέχει προβλέψεις ανάπτυξης χρησιμοποιώντας τα χαρακτηριστικά των ασθενών που καταγράφονται συνήθως στην κλινική πρακτική ρουτίνας (Πίνακας 1). Τα τρέχοντα διαθέσιμα μοντέλα περιλαμβάνουν αλγορίθμους προεφηβικής και εφηβικής ανάπτυξης σε παιδιά με ιδιοπαθή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (IGHD), παιδιά με σύνδρομο Turner και βραχύσωμα παιδιά που είχαν γεννηθεί μικρά για την ηλικία κύησης τους (SGA). Η εγκυρότητα αυτών των μοντέλων έχει αποδειχθεί σε μεγάλες κοόρτες ασθενών που έλαβαν ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη και η επιστημονική βάση του iGRO είναι καθιερωμένη στην επιστημονική βιβλιογραφία.<sup>5-12</sup> Πλήρεις λεπτομέρειες για τα μοντέλα του iGRO και πώς αναπτύχθηκαν και επικυρώθηκαν, θα βρείτε παρακάτω.

**Πίνακας 1.** Σύνολο δεδομένων αρχικής αξιολόγησης και πρόσθετες μεταβλητές που απαιτούνται για τους αλγορίθμους πρόβλεψης της ανάπτυξης του iGRO για το πρώτο έτος θεραπείας με αυξητική ορμόνη.

### Ελάχιστο σύνολο μεταβλητών που απαιτούνται κατά τη διάρκεια των προεφηβικών ετών<sup>5-8</sup>

- Ημερομηνία γέννησης
- Φύλο
- Αρχική διάγνωση
- Βάρος κατά τη γέννηση
- Ύψος γονέων
- Ύψος
- Βάρος
- Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας
- Δόση αυξητικής ορμόνης

### Πρόσθετες μεταβλητές που απαιτούνται κατά τη διάρκεια των προεφηβικών ετών

- Μόνο για παιδιά με IGHD (προαιρετικά)<sup>5,8</sup>
  - Μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση
  - Ηλικία κύησης
- Μόνο για κορίτσια με σύνδρομο Turner<sup>6,10</sup>
  - Κατάσταση θεραπείας με oxandrolone
  - Αριθμός ενέσεων ανά εβδομάδα

### Μόνο για προβλέψεις συνολικής εφηβικής ανάπτυξης<sup>9,10</sup>

- Εφηβική κατάσταση και ηλικία έναρξης
- Οστική ηλικία κατά την έναρξη της εφηβείας
- Ύψος κατά την έναρξη της εφηβείας
- Φύλο

GH - αυξητική ορμόνη, IGHD- Ιδιοπαθής ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.

### 3. Μεθοδολογία ανάπτυξης αλγορίθμων<sup>5-11</sup>

Για τη δημιουργία των αλγορίθμων πρόβλεψης της ανάπτυξης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα ασθενών από τη βάση δεδομένων KIGS. Για την ένταξη των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω κριτήρια:

- Ασθενείς που λάμβαναν 6–7 ενέσεις ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης την εβδομάδα.
- IGHD: μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση κάτω από 10 µg/l (σε τουλάχιστον δύο τυπικές δοκιμασίες) και κατάλληλο μέγεθος κατά τη γέννηση.
- Σύνδρομο Turner: διάγνωση επιβεβαιωμένη με ανάλυση καρυότυπου.
- SGA: SDS (τυπική απόκλιση) βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης κάτω από -1,28, ηλικία κύησης τουλάχιστον 30 εβδομάδες και μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση πάνω από 5 µg/l.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών από τα οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα για την ανάπτυξη των αλγορίθμων μπορούν να βρεθούν στις αρχικές δημοσιεύσεις. Οι ασθενείς καθορίζονταν ως ασθενείς εφηβικής ηλικίας εάν ο μέσος όγκος των όρχεων ήταν πάνω από 3 ml για τα αγόρια και εάν η ανάπτυξη των μαστών ήταν ίση ή μεγαλύτερη του σταδίου B2 (Tanner) για τα κορίτσια ή σε περίπτωση φαρμακευτικής επαγωγής της ήβης. Οι συντελεστές που σχετίζονται με την ταχύτητα αύξησης του ύψους ή τη συνολική αύξηση ύψους κατά την εφηβεία προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

#### 3.1 IGHD

##### Ανάπτυξη σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας με IGHD<sup>5</sup>

Οι αλγόριθμοι πρόβλεψης αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας δεδομένα που ελήφθησαν από 593 ασθενείς προεφηβικής ηλικίας με IGHD.

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση προγνωστικών δεικτών της ταχύτητας αύξησης ύψους στο πρώτο, δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος σε ασθενείς με IGHD. Προσαρμογή από Ranke *et al.*<sup>5</sup> με την άδεια της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας. Η άδεια εξασφαλίστηκε μέσω του Copyright Clearance Center, Inc.

Παράμετρος	Ταξινόμηση				
	Πρώτο έτος (n = 593)		Δεύτερο έτος (n = 573)	Τρίτο έτος (n = 335)	Τέταρτο έτος (n = 180)
	+ Μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση	- Μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση			
Μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση (ln µg/l)	1 (-ve)	-	-	-	-
Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας (έτη)	2 (-ve)	2 (-ve)	3 (-ve)	3 (-ve)	4 (-ve)
Ύψος - MPH (SDS)	3 (-ve)	1 (-ve)	-	-	-
Σωματικό βάρος (SDS)	4 (+ve)	5 (+ve)	2 (+ve)	2 (+ve)	1 (+ve)
Δόση αυξητικής ορμόνης (ln IU/kg/εβδομάδα)	5 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	3 (+ve)
Βάρος κατά τη γέννηση (SDS)	6 (+ve)	3 (+ve)	-	-	-
Ταχύτητα αύξησης ύψους κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους (cm/έτος)	-	-	1 (+ve)	1 (+ve)	2 (+ve)

GH - αυξητική ορμόνη, IGHD - ιδιοπαθής ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ln - φυσικός λογάριθμος, MPH - μεσογονεϊκό ύψος, SDS - βαθμολογία τυπικής απόκλισης, +ve - η μεταβλητή σχετίζεται θετικά με την ανταπόκριση, -ve - η μεταβλητή σχετίζεται αρνητικά με την ανταπόκριση.

#### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS πρώτου έτους

Διαπιστώθηκε ότι η μέγιστη τιμή της αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση, η ηλικία, το σωματικό βάρος και η δόση της αυξητικής ορμόνης κατά την έναρξη της θεραπείας, η διαφορά ανάμεσα στο ύψος και το μεσογονεϊκό ύψος, καθώς και το βάρος κατά τη γέννηση, σχετίζονται ανεξάρτητα από την ταχύτητα αύξησης ύψους κατά το πρώτο έτος (Πίνακας 2). Το μοντέλο εξηγεί το 61% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση [SD] σφάλματος 1,46 cm). Εξαιρώντας τη μέγιστη τιμή της αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση, το μοντέλο εξακολουθεί να εξηγεί το 45% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 1,72 cm).

#### Αλγόριθμοι πρόβλεψης KIGS δεύτερου, τρίτου και τέταρτου έτους

Η θεραπεία συνεχίστηκε για 4 έτη σε τουλάχιστον 180 ασθενείς. Τα δεδομένα αυτών των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των αλγορίθμων πρόβλεψης για το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος θεραπείας. Η ηλικία, η δόση αυξητικής ορμόνης, το σωματικό βάρος κατά την έναρξη της περιόδου ανάπτυξης και η ταχύτητα αύξησης του ύψους κατά το προηγούμενο έτος ήταν οι μεταβλητές που σχετίζονταν με την ταχύτητα αύξησης του ύψους κατά το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος (Πίνακας 2). Τα μοντέλα για το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος θεραπείας εξηγούν το 40%, 37% και 30% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση, αντίστοιχα (τυπική απόκλιση σφάλματος 1,19 cm, 1,05 cm και 0,95 cm).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην προβλεπόμενη και την παρατηρούμενη ανάπτυξη κατά την επαλήθευση των αλγορίθμων χρησιμοποιώντας δεδομένα από τρεις κοόρτες ασθενών προεφηβικής ηλικίας με IGHD που λάμβαναν αυξητική ορμόνη. Αυτές αποτελούνται από:

- 237 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στην KIGS αλλά δεν χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των αλγορίθμων
- 33 ασθενείς από μια κλινική στο Tübingen της Γερμανίας
- 29 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στην OZGROW, την Εθνική Βάση Δεδομένων Ανάπτυξης της Αυστραλίας.<sup>13</sup>

Το μοντέλο ανταπόκρισης τέταρτου έτους διαπιστώθηκε επίσης ότι παρέχει ακριβείς προβλέψεις για το πέμπτο έως όγδοο προεφηβικό έτος θεραπείας με αυξητική ορμόνη, σε ένα υποσύνολο ασθενών της βάσης δεδομένων KIGS (n = 48).

## Ανάπτυξη σε προεφηβικούς ασθενείς πολύ μικρής ηλικίας με IGHD<sup>8</sup>

Η ανταπόκριση στην αυξητική ορμόνη κατά το πρώτο έτος θεραπείας είναι συνήθως μεγαλύτερη στους νεότερους ασθενείς (ηλικίας < 3 ετών) σε σχέση με τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.<sup>8</sup> Συνεπώς, αναπτύχθηκαν επίσης αλγόριθμοι πρόβλεψης για ασθενείς πολύ μικρής ηλικίας χρησιμοποιώντας δεδομένα που ελήφθησαν από 265 παιδιά (180 αγόρια, 85 κορίτσια) με IGHD ηλικίας από 0 έως 3 ετών.<sup>8</sup>

### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS πρώτου έτους

Αναπτύχθηκαν δύο μοντέλα πρόβλεψης για το πρώτο έτος θεραπείας. Για το μοντέλο A, διαπιστώθηκε ότι η διαφορά ανάμεσα στο ύψος και το μεσογονεϊκό ύψος, η ηλικία, το σωματικό βάρος, το βάρος κατά τη γέννηση και η δόση της αυξητικής ορμόνης σχετίζονται με την ταχύτητα αύξησης ύψους κατά το πρώτο έτος (Πίνακας 3). Το μοντέλο αυτό εξηγεί το 45% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 2,3 cm). Το Μοντέλο B βασίστηκε στις ίδιες παραμέτρους με το μοντέλο A, αλλά περιελάμβανε επίσης τη μέγιστη τιμή της αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση ως προγνωστικό δείκτη (Πίνακας 3). Το μοντέλο αυτό εξηγεί το 54% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 2,1 cm). Παρότι στα μοντέλα A και B χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιοι προγνωστικοί δείκτες με τα υπόλοιπα μοντέλα πρόγνωσης για παιδιά προεφηβικής ηλικίας με IGHD, η σειρά της σπουδαιότητας τους διέφερε. Συγκεκριμένα, η συνεισφορά της δόσης αυξητικής ορμόνης ήταν υψηλότερη σε αυτήν την ομάδα μικρότερης ηλικίας.

**Πίνακας 3.** Ταξινόμηση προγνωστικών δεικτών της ταχύτητας αύξησης ύψους (HV) πρώτου έτους σε ασθενείς με ιδιοπαθή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (IGHD). Προσαρμογή από Ranke *et al.*<sup>8</sup> με την άδεια της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας. Η άδεια εξασφαλίστηκε μέσω του Copyright Clearance Center, Inc.

Παράμετρος	Ταξινόμηση	
	Μοντέλο A	Μοντέλο B
Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας (έτη)	1 (-ve)	1 (-ve)
Δόση αυξητικής ορμόνης (λογάριθμος IU/kg/εβδομάδα)	2 (+ve)	3 (+ve)
Βάρος κατά τη γέννηση (SDS)	3 (+ve)	6 (+ve)
Ύψος – MPH (SDS)	4 (-ve)	5 (-ve)
Σωματικό βάρος (SDS)	5 (+ve)	4 (+ve)
Μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στην διέγερση (λογάριθμος μg/l)	–	2 (-ve)

MPH - μεσογονεϊκό ύψος, SDS - βαθμολογία τυπικής απόκλισης, +ve - η μεταβλητή σχετίζεται θετικά με την ανταπόκριση, -ve - η μεταβλητή σχετίζεται αρνητικά με την ανταπόκριση.

### Συνολική εφηβική ανάπτυξη σε παιδιά με IGHD

Ο βαθμός της ανάπτυξης κατά τη διάρκεια της εφηβείας αντιστοιχεί στο 25% περίπου του συνολικού μεταγεννητικού ύψους και είναι μεγαλύτερος στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια.<sup>9</sup> Τα δεδομένα για τη δημιουργία των αλγορίθμων πρόβλεψης της συνολικής εφηβικής ανάπτυξης ελήφθησαν από 303 ασθενείς (180 αγόρια, 123 κορίτσια) με IGHD.<sup>8</sup> Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με αυξητική ορμόνη για τουλάχιστον 5 έτη, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 2 προεφηβικών ετών και τουλάχιστον 2 ετών κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Η συνολική εφηβική ανάπτυξη ορίστηκε ως η διαφορά (σε cm) ανάμεσα στο ύψος κατά την έναρξη της εφηβείας και το ανάστημα κοντά στην ενηλικίωση.

### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS συνολικής εφηβικής ανάπτυξης

Διαπιστώθηκε ότι το φύλο, η ηλικία κατά την έναρξη της εφηβείας, η διαφορά ανάμεσα στο ύψος και το μεσογονεϊκό

**Πίνακας 4.** Ταξινόμηση προγνωστικών δεικτών για τη συνολική εφηβική ανάπτυξη σε ασθενείς με IGHD. Προσαρμογή από Ranke *et al.*<sup>9</sup> με την άδεια της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας. Η άδεια εξασφαλίστηκε μέσω του Copyright Clearance Center, Inc.

Παράμετρος	Ταξινόμηση
Άρρεν	1 (+ve)
Ηλικία κατά την έναρξη της εφηβείας (έτη):	2 (-ve)
Ύψος – MPH κατά την έναρξη της εφηβείας (SDS)	3 (-ve)
Μέση δόση αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της εφηβείας (mg/kg/ημέρα)	4 (+ve)

GH - αυξητική ορμόνη, IGHD - ιδιοπαθής ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, MPH - μεσογονεϊκό ύψος, SDS - βαθμολογία τυπικής απόκλισης, +ve - η μεταβλητή σχετίζεται θετικά με την ανταπόκριση, -ve - η μεταβλητή σχετίζεται αρνητικά με την ανταπόκριση.

ύψος και η μέση δόση αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της εφηβείας σχετίζονται ανεξάρτητα με την ταχύτητα αύξησης ύψους κατά τη διάρκεια της εφηβείας (Πίνακας 4). Το μοντέλο εξηγεί το 70% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 4,2 cm).

Οι αλγόριθμοι επαληθεύτηκαν σε 36 ασθενείς από το Πανεπιστημιακό Παιδιατρικό Νοσοκομείο του Tübingen στη Γερμανία. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην προβλεπόμενη και την πραγματική ανάπτυξη.

### Συνολική εφηβική ανάπτυξη σε ασθενείς με IGHD – ενημέρωση για προσθήκη οστικής ηλικίας<sup>10</sup>

Οι αλγόριθμοι πρόβλεψης της ανάπτυξης που περιλαμβάνουν την οστική ηλικία ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας δεδομένα που ελήφθησαν από 576 ασθενείς (355 αγόρια, 221 κορίτσια) με IGHD.<sup>10</sup> Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με αυξητική ορμόνη για τουλάχιστον 5 έτη, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 2 ετών πριν την έναρξη της εφηβείας.

### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS συνολικής εφηβικής ανάπτυξης

Διαπιστώθηκε ότι η ηλικία κατά την έναρξη της εφηβείας, η καθυστέρηση της οστικής ηλικίας κατά την έναρξη της εφηβείας, η διαφορά ανάμεσα στο ύψος και το μεσογονεϊκό ύψος κατά την έναρξη της εφηβείας και η μέση δόση αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της εφηβείας είναι προγνωστικοί δείκτες της συνολικής εφηβικής ανάπτυξης (Πίνακας 5). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα σε εφήβους με ή χωρίς επαγόμενη/συντηρούμενη εφηβεία. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι παράμετροι ανταπόκρισης από το πρώτο προεφηβικό έτος της θεραπείας με αυξητική ορμόνη δεν αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της συνολικής εφηβικής ανάπτυξης. Το μοντέλο εξηγεί το 66% και 65% της μεταβλητότητας στην εφηβική ανάπτυξη για τους άνδρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα (τυπική απόκλιση σφάλματος 4,5 cm και 3,8 cm).

**Πίνακας 5.** Ταξινόμηση προγνωστικών δεικτών για τη συνολική εφηβική ανάπτυξη σε ασθενείς με IGHD. Προσαρμογή από Ranke *et al.*<sup>10</sup> κατόπιν σχετικής άδειας. ©2011, Karger Publishers, Βασιλεία, Ελβετία.

Παράμετρος	Ταξινόμηση
Ηλικία κατά την έναρξη της εφηβείας (έτη):	1 (-ve)
Καθυστέρηση οστικής ηλικίας κατά την έναρξη της εφηβείας (έτη):	2 (+ve)
Ύψος – MPH κατά την έναρξη της εφηβείας (SDS)	3 (-ve)
Μέση δόση αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της εφηβείας (mg/kg/ημέρα)	4 (+ve)

GH - αυξητική ορμόνη, IGHD - ιδιοπαθής ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, MPH - μεσογονεϊκό ύψος, SDS - βαθμολογία τυπικής απόκλισης, +ve - η μεταβλητή σχετίζεται θετικά με την ανταπόκριση, -ve - η μεταβλητή σχετίζεται αρνητικά με την ανταπόκριση.

Οι αλγόριθμοι επαληθεύτηκαν σε 63 ασθενείς με IGHD (44 αγόρια, 19 κορίτσια) που περιλαμβάνονταν στην KIGS.

## 3.2 Σύνδρομο Turner

### Ανάπτυξη σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας με σύνδρομο Turner<sup>6</sup>

Οι αλγόριθμοι πρόβλεψης αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας δεδομένα που ελήφθησαν από 686 ασθενείς προεφηβικής ηλικίας με σύνδρομο Turner.

#### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS πρώτου έτους

Διαπιστώθηκε ότι η δόση της αυξητικής ορμόνης, η ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας, το SDS του σωματικού βάρους, η χρήση θεραπείας με oxandrolone, η διαφορά ανάμεσα στο ύψος και το μεσογονεϊκό ύψος, και ο αριθμός των εβδομαδιαίων ενέσεων σχετίζονται ανεξάρτητα με την ταχύτητα αύξησης ύψους κατά το πρώτο έτος (**Πίνακας 6**). Το μοντέλο αυτό εξηγεί το 46% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 1,26 cm).

#### Αλγόριθμοι πρόβλεψης KIGS για το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος

Η θεραπεία συνεχίστηκε σε τουλάχιστον 294 ασθενείς για 4 έτη. Τα δεδομένα αυτών των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των αλγορίθμων πρόβλεψης για το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος θεραπείας. Η ταχύτητα αύξησης του ύψους κατά το προηγούμενο έτος, η δόση αυξητικής ορμόνης, η ηλικία και το SDS του βάρους κατά την έναρξη της αντίστοιχης περιόδου ανάπτυξης καθώς και η θεραπεία με oxandrolone ήταν οι μεταβλητές που σχετίζονταν με την ταχύτητα αύξησης του ύψους κατά το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος (**Πίνακας 6**). Τα μοντέλα για το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος θεραπείας εξηγούν το 32%, 29% και 30% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση, αντίστοιχα (τυπική απόκλιση σφάλματος, 1,09 cm, 0,99 cm και 1,01 cm).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην προβλεπόμενη και την παρατηρούμενη ανάπτυξη κατά την επαλήθευση των αλγορίθμων χρησιμοποιώντας δεδομένα από δύο κοόρτες ασθενών

**Πίνακας 6.** Ταξινόμηση προγνωστικών δεικτών της ταχύτητας αύξησης ύψους για το πρώτο, δεύτερο, τρίτο και τέταρτο έτος σε ασθενείς με σύνδρομο Turner. Προσαρμογή από Ranke *et al.*<sup>6</sup> με την άδεια της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας. Η άδεια εξασφαλίστηκε μέσω του Copyright Clearance Center, Inc.

Παράμετρος	Ταξινόμηση			
	Πρώτο έτος (n = 686)	Δεύτερο έτος (n = 681)	Τρίτο έτος (n = 293)	Τέταρτο έτος (n = 291)
Δόση αυξητικής ορμόνης (ln IU/kg/εβδομάδα)	1 (+ve)	2 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)
Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας με αυξητική ορμόνη (έτη)	2 (-ve)	3 (-ve)	5 (-ve)	2 (-ve)
Σωματικό βάρος (SDS)	3 (+ve)	5 (+ve)	3 (+ve)	5 (+ve)
Θεραπεία με oxandrolone	4 (+ve)	4 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Ύψος – MPH (SDS)	5 (-ve)	–	–	–
Αριθμός ενέσεων ανά εβδομάδα	6 (+ve)	–	–	–
Ταχύτητα αύξησης ύψους κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους (cm/έτος)	–	1 (+ve)	1 (+ve)	1 (+ve)

GH - αυξητική ορμόνη, ln - φυσικός λογάριθμος, MPH - μεσογονεϊκό ύψος, SDS - βαθμολογία τυπικής απόκλισης, +ve - η μεταβλητή σχετίζεται θετικά με την ανταπόκριση, -ve - η μεταβλητή σχετίζεται αρνητικά με την ανταπόκριση.

με σύνδρομο Turner που ελάμβαναν αυξητική ορμόνη. Αυτές αποτελούνταν από:

- 76 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στην KIGS αλλά δεν χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των αλγορίθμων.
- 81 ασθενείς από μία κλινική στο Tübingen της Γερμανίας.

Το παρακάτω μοντέλο ανταπόκρισης διαπιστώθηκε επίσης ότι παρέχει ακριβείς προβλέψεις για το πέμπτο έως όγδοο προεφηβικό έτος θεραπείας με αυξητική ορμόνη, σε ένα υποσύνολο ασθενών της βάσης δεδομένων KIGS (n = 291).<sup>3</sup>

### Συνολική εφηβική ανάπτυξη σε κορίτσια με σύνδρομο Turner<sup>10</sup>

Οι αλγόριθμοι πρόβλεψης αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας δεδομένα που ελήφθησαν από 419 ασθενείς με σύνδρομο Turner.

#### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS συνολικής εφηβικής ανάπτυξης

Διαπιστώθηκε ότι η ηλικία κατά την έναρξη της εφηβείας, η καθυστέρηση της οστικής ηλικίας κατά την έναρξη της εφηβείας, η διαφορά ανάμεσα στο ύψος και το μεσογονεϊκό ύψος κατά την έναρξη της εφηβείας και η μέση δόση αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της εφηβείας βρέθηκαν ότι αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της συνολικής εφηβικής ανάπτυξης (**Πίνακας 7**). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με αυθόρμητη ή επαγόμενη εφηβεία. Το μοντέλο αυτό εξηγεί το 68% της μεταβλητότητας στην εφηβική ανάπτυξη (τυπική απόκλιση σφάλματος 2,9 cm).

Οι αλγόριθμοι επαληθεύτηκαν σε 44 ασθενείς με σύνδρομο Turner που περιλαμβάνονταν στην KIGS.

## 3.3 SGA

### Ανάπτυξη σε βραχύσωμα παιδιά προεφηβικής ηλικίας που γεννήθηκαν με SGA<sup>7</sup>

Οι αλγόριθμοι πρόβλεψης αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας δεδομένα που ελήφθησαν από 613 ασθενείς προεφηβικής ηλικίας (408 αγόρια, 205 κορίτσια) που γεννήθηκαν με SGA.

**Πίνακας 7.** Ταξινόμηση προγνωστικών δεικτών για τη συνολική εφηβική ανάπτυξη σε ασθενείς με σύνδρομο Turner. Προσαρμογή από Ranke et al.<sup>10</sup> κατόπιν σχετικής άδειας. ©2011, Karger Publishers, Βασιλεία, Ελβετία.

Παράμετρος	Ταξινόμηση
Ηλικία κατά την έναρξη της εφηβείας (έτη):	1 (-ve)
Καθυστέρηση οστικής ηλικίας κατά την έναρξη της εφηβείας (έτη):	2 (+ve)
Ύψος – MPH κατά την έναρξη της εφηβείας (SDS)	3 (-ve)
Μέση δόση αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της εφηβείας (mg/kg/ημέρα)	4 (+ve)

GH - αυξητική ορμόνη, MPH - μεσογονεϊκό ύψος, SDS - βαθμολογία τυπικής απόκλισης, +ve - η μεταβλητή σχετίζεται θετικά με την ανταπόκριση, -ve - η μεταβλητή σχετίζεται αρνητικά με την ανταπόκριση.

### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS πρώτου έτους

Διαπιστώθηκε ότι η δόση της αυξητικής ορμόνης, η ηλικία κατά την έναρξη, το SDS του βάρους κατά την έναρξη και το SDS του μεσογονεϊκού ύψους σχετίζονται ανεξάρτητα με την ταχύτητα αύξησης ύψους κατά το πρώτο έτος (**Πίνακας 8**). Το μοντέλο εξηγεί το 52% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 1,3 cm).

### Αλγόριθμοι πρόβλεψης δεύτερου έτους KIGS

Δεδομένα από 385 ασθενείς που ελάμβαναν διαχρονική θεραπεία για 2 έτη, χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη δύο μοντέλων πρόβλεψης για το δεύτερο έτος θεραπείας. Το μοντέλο A βασίστηκε στους ίδιους τέσσερις προγνωστικούς δείκτες με το μοντέλο του πρώτου έτους, ενώ στο μοντέλο B χρησιμοποιήθηκαν τρεις παράμετροι, συμπεριλαμβανομένης της ταχύτητας αύξησης του ύψους κατά το προηγούμενο έτος θεραπείας. Για το μοντέλο A, η ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας, η δόση αυξητικής ορμόνης, το SDS του βάρους μετά από 1 έτος αυξητικής ορμόνης και το SDS του μεσογονεϊκού ύψους ήταν οι μεταβλητές που σχετίζονταν με την ταχύτητα αύξησης του ύψους κατά το δεύτερο έτος (**Πίνακας 8**). Το μοντέλο αυτό εξηγεί το 30% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 1,1 cm). Για το μοντέλο B, η ταχύτητα αύξησης του ύψους κατά το πρώτο έτος θεραπείας, η ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας και η δόση αυξητικής ορμόνης ήταν οι μεταβλητές που σχετίζονταν με την ταχύτητα αύξησης του ύψους κατά το δεύτερο έτος (**Πίνακας 8**). Το μοντέλο αυτό εξηγεί το 34% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 1,1 cm).

**Πίνακας 8.** Ταξινόμηση προγνωστικών δεικτών της ταχύτητας αύξησης ύψους κατά το πρώτο και δεύτερο έτος σε παιδιά που γεννήθηκαν με SGA. Προσαρμογή από Ranke et al.<sup>7</sup> με την άδεια της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας. Η άδεια εξασφαλίστηκε μέσω του Copyright Clearance Center, Inc.

Παράμετρος	Ταξινόμηση		
	Πρώτο έτος (n = 613)	Δεύτερο έτος (n = 385)	
		Μοντέλο A	Μοντέλο B
Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας (έτη)	2 (-ve)	1 (-ve)	2 (-ve)
Δόση αυξητικής ορμόνης (mg/kg/ημέρα)	1 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Σωματικό βάρος (SDS)	3 (+ve)	3 (+ve)	-
MPH (SDS)	4 (+ve)	4 (+ve)	-
Ταχύτητα αύξησης ύψους κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους (cm/έτος)	-	-	1 (+ve)

GH - αυξητική ορμόνη, MPH - μεσογονεϊκό ύψος, SDS - βαθμολογία τυπικής απόκλισης, SGA - μικρό για την ηλικία κύησης, +ve - η μεταβλητή σχετίζεται θετικά με την ανταπόκριση, -ve - η μεταβλητή σχετίζεται αρνητικά με την ανταπόκριση.

Οι αλγόριθμοι επαληθεύτηκαν σε μια ομάδα ασθενών (68 για το μοντέλο του πρώτου έτους και 43 για το μοντέλο του δεύτερου έτους) που περιλαμβάνονταν στην KIGS αλλά δεν είχαν χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη των αλγορίθμων. Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις προβλεπόμενες και παρατηρούμενες ανταποκρίσεις.

### Συνολική ανάπτυξη σε βραχύσωμους ασθενείς που γεννήθηκαν με SGA<sup>11</sup>

Παρόλο που έχουν αναπτυχθεί ήδη μοντέλα πρόβλεψης της ανάπτυξης για τα πρώτα 2 προεφηβικά έτη σε βραχύσωμους ασθενείς που έχουν γεννηθεί με SGA,<sup>7</sup> απαιτούνται μοντέλα που επιτρέπουν την πρόβλεψη της ανάπτυξης μέχρι και το τελικό ύψος. Για την ανάπτυξη ενός νέου μοντέλου πρόβλεψης για το τρίτο προεφηβικό έτος χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που ελήφθησαν από 317 βραχύσωμα παιδιά που γεννήθηκαν με SGA (72% αγόρια).

### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS τρίτου έτους

Διαπιστώθηκε ότι η ταχύτητα αύξησης του ύψους κατά το προηγούμενο έτος θεραπείας, η ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας, το σωματικό βάρος, το μεσογονεϊκό ύψος και η δόση αυξητικής ορμόνης σχετίζονται με την ανταπόκριση της ανάπτυξης κατά το τρίτο έτος θεραπείας (**Πίνακας 9**). Το μοντέλο αυτό εξηγεί το 33% της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση (τυπική απόκλιση σφάλματος 1,0 cm).

Το μοντέλο επαληθεύτηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από 34 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στην KIGS αλλά δεν χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των αλγορίθμων.

### Αλγόριθμος πρόβλεψης KIGS τέταρτου έτους

Η θεραπεία συνεχίστηκε και ολόκληρο το τέταρτο έτος σε 182 ασθενείς (62% αγόρια), αλλά οι αριθμοί ήταν πολύ λιγότεροι για την ανάπτυξη αλγορίθμου πρόβλεψης για το τέταρτο προεφηβικό έτος της θεραπείας με αυξητική ορμόνη. Ωστόσο, όταν εφαρμόστηκε το μοντέλο πρόβλεψης τέταρτου έτους για παιδιά με IGHD στους εν λόγω ασθενείς που γεννήθηκαν με SGA,<sup>5,11</sup> δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην προβλεπόμενη και την παρατηρούμενη ανάπτυξη χρησιμοποιώντας αυτό το μοντέλο, γεγονός που υποδεικνύει ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε βραχύσωμους ασθενείς που γεννήθηκαν με SGA.

### Αλγόριθμος KIGS συνολικής εφηβικής ανάπτυξης

Συνολικά 59 βραχύσωμοι ασθενείς που γεννήθηκαν με SGA (35 αγόρια, 24 κορίτσια) και που είχαν λάβει θεραπεία για τουλάχιστον 5 έτη, και τουλάχιστον 2 έτη πριν την έναρξη της

**Πίνακας 9.** Ταξινόμηση προγνωστικών δεικτών της ανάπτυξης κατά το τρίτο έτος για βραχύσωμους ασθενείς που γεννήθηκαν SGA. Προσαρμογή από Ranke *et al.*<sup>11</sup> κατόπιν σχετικής άδειας. ©2011, άδεια από την BioMed Central.

Παράμετρος	Ταξινόμηση
Ταχύτητα αύξησης ύψους κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους (cm/έτος)	1 (+ve)
Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας με αυξητική ορμόνη (έτη)	2 (-ve)
Βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας με αυξητική ορμόνη (SDS)	3 (+ve)
MPH (SDS)	4 (+ve)
Δόση αυξητικής ορμόνης (mg/kg/ημέρα)	5 (+ve)

GH - αυξητική ορμόνη, MPH - μεσογονεϊκό ύψος, SDS - βαθμολογία τυπικής απόκλισης, SGA - μικρό για την ηλικία κύησης, +ve - η μεταβλητή σχετίζεται θετικά με την ανταπόκριση, -ve - η μεταβλητή σχετίζεται αρνητικά με την ανταπόκριση.

εφηβείας, περιελήφθησαν σε μια ανάλυση της συνολικής εφηβικής ανάπτυξης. Ο αριθμός των ασθενών ήταν πολύ λιγότερος για την ανάπτυξη αλγορίθμου πρόβλεψης και, συνεπώς, χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος που είχε αναπτυχθεί ήδη για τη συνολική εφηβική ανάπτυξη σε παιδιά με IGHD. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην προβλεπόμενη και την παρατηρούμενη ανάπτυξη χρησιμοποιώντας αυτό το μοντέλο, γεγονός που υποδεικνύει ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε βραχύσωμους ασθενείς που γεννήθηκαν με SGA.

## 4. Βιβλιογραφικές αναφορές

- Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K *et al.* Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79: 257–70.
- Kaspers S, Ranke MB, Han D *et al.* Implications of a datadriven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11: 237–49.
- Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:1–11.
- Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45 Suppl 2:64–6.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P *et al.* Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174–83.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P *et al.* Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4212–18.
- Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT *et al.* Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125–31.
- Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K *et al.* Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1966–71.
- Ranke MB, Lindberg A, Martin DD *et al.* The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4748–53.
- Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:423–32.
- Ranke MB, Lindberg A. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:38.
- Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE *et al.* Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51–67.
- Cowell CT, Dietsch S, Greenacre P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *J Paediatr Child Health* 1996;32:86–93.

