

**POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE**



*lek. Marta Glińska*

**OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE  
LUDZKIM REKOMBINOWANYM HORMONEM WZROSTU (rhGH)  
NISKOROSŁYCH DZIECI URODZONYCH  
JAKO ZBYT MAŁE DO CZASU TRWANIA CIĄŻY (SGA)  
W POPULACJI Z SZEŚCIU OŚRODKÓW UNIWERSYTECKICH  
W POLSCE**

*Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu*

*Dyscyplina nauki medyczne*

*Promotor: dr hab. n. med. Elżbieta Petriczko*

**Szczecin 2023 r.**

*Serdeczne podziękowania składam  
Promotorce Pani dr hab. n. med. Elżbiecie Petriczko,  
za opiekę, wsparcie merytoryczne, wiarę w moje umiejętności i spokój  
okazywane w trakcie powstawania niniejszej pracy*

*Szczególne podziękowania składam Panu dr n. med. Piotrowi Baszukowi,  
bez którego wiedzy i pomocy okazywanej na każdym etapie,  
nie powstała by niniejsza praca*

*Podziękowania za wsparcie i cierpliwość  
składam na ręce mojego Męża — Krystiana,  
Rodziców — Lili i Marka,  
Siostry — Agaty  
oraz Teściów — Elżbiety i Andrzeja.*

*Przewód doktorski dedykuję mojemu Synowi.  
Maks, to dla Ciebie*

**Spis treści**

<b>1. Wykaz stosowanych skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Nota informacyjna .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Wstęp.....</b>	<b>9</b>
3.1. Epidemiologia niskorosłości w przebiegu SGA.....	9
3.2. Kwalifikacja do leczenia rhGH .....	12
3.3. Ocena odpowiedzi na leczenie rhGH .....	13
3.4. Czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie rhGH w grupie pacjentów SGA.....	13
3.5. Działania niepożądane związane z leczeniem rhGH.....	15
3.6. Rola insulinopodobnego czynnika typu 1 (IGF-1).....	16
3.7. Czynniki wpływające na stężenie IGF-1 .....	17
<b>4. Cele pracy.....</b>	<b>19</b>
<b>5. Materiały i metody .....</b>	<b>20</b>
5.1. Materiał.....	20
5.2. Grupa badana .....	22
5.3. Metody.....	23
5.4. Normy stężenia IGF-1 w populacji włoskiej (wg Bedogni i wsp.).....	24
5.5. Analiza statystyczna.....	25
<b>6. Wyniki .....</b>	<b>26</b>
6.1. Wyniki z pierwszej publikacji pt. „Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland” .....	26
6.1.1. Odpowiedź na leczenie w całej grupie badanej .....	26
6.1.2. Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów z niecharakterystycznymi cechami dysmorfii .....	26
6.1.3. Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów z FAS.....	27
6.1.4. Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów z SRS .....	27
6.1.5. Porównanie kryteriów odpowiedzi na leczenie.....	28
6.1.6. Dawka hormonu wzrostu .....	28
6.1.7. Stężenie IGF-1.....	28
6.1.8. Ocena wieku kostnego.....	28

---

6.2. Wyniki z drugiej publikacji pt. „Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland” .....	29
6.2.1. Stężenie IGF-1 w stosunku do normy lokalnej lub populacyjnej (włoskiej).....	29
6.2.2. Stężenie IGF-1 w grupie pacjentów ze złą odpowiedzią na leczenie ( $\Delta$ Ht SDS <0,3) .....	29
6.2.3. Pacjenci ze zredukowaną dawką rhGH z powodu podwyższonego stężenia IGF-1 w zależności od normy lokalnej lub populacyjnej.....	29
<b>7. Wnioski .....</b>	<b>30</b>
7.1. Odpowiedź na leczenie hormonem wzrostu dzieci urodzonych jako SGA w populacji sześciu ośrodków akademickich .....	30
7.2. Trudności w interpretacji stężenia IGF-1 w trakcie terapii rhGH dzieci SGA w populacji sześciu ośrodków uniwersyteckich.....	31
<b>8. Publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej .....</b>	<b>32</b>
<b>9. Streszczenie .....</b>	<b>68</b>
9.1. Streszczenie w języku polskim .....	68
9.2. Streszczenie w języku angielskim .....	70
<b>10. Bibliografia do rozprawy doktorskiej.....</b>	<b>73</b>
<b>11. Oświadczenia współautorów .....</b>	<b>78</b>
<b>12. Spis tabel.....</b>	<b>92</b>

## 1. Wykaz stosowanych skrótów

- AGA — (ang. *appropriate for gestational age*) — prawidłowo rozwinięty w odniesieniu do wieku ciążowego
- AH — asymetryczna hipotrofia
- ALS — (ang. *acid labile subunit*) — kwasolabilna podjednostka
- FAS — (ang. *fetal alcohol syndrome*) — płodowy zespół alkoholowy
- GH — (ang. *growth hormone*) — hormon wzrostu
- Ht — (ang. *height*) — wysokość ciała
- $\Delta$ Ht — różnica w wysokości ciała
- Ht0 — (ang. *height*) — wysokość ciała w momencie kwalifikacji do leczenia
- Ht12 — (ang. *height*) — wysokość ciała po 12 miesiącach terapii
- Ht24 — (ang. *height*) — wysokość ciała po 24 miesiącach terapii
- HV — (ang. *height velocity*) — tempo wzrastania
- $\Delta$ HV — różnica w tempie wzrastania
- HV0 — (ang. *height velocity*) — tempo wzrastania w momencie kwalifikacji do leczenia
- HV12 — (ang. *height velocity*) — tempo wzrastania po 12 miesiącach terapii
- HV24 — (ang. *height velocity*) — tempo wzrastania po 24 miesiącach terapii
- IGF-1 — (ang. *insulin-like growth factor 1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1
- IGFBP-3 — (ang. *insulin-like growth factor binding protein type 3*) — białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu typu 3
- IoR — (ang. *index of responsiveness*) — indeks reaktywności
- IU — (ang. *international unit*) — jednostka międzynarodowa
- IUGR — (ang. *intrauterine growth retardation/ restriction*) — zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu
- MPH — (ang. *mid parental height*) — średni wzrost rodziców
- n — (ang. *number*) — liczba
- PI — (ang. *ponderal index*) — wskaźnik wagowo-wzrostowy
- PWS — (ang. *Prader-Willi Syndrome*) — zespół Pradera-Williego
- rhGH — (ang. *recombinant human growth hormone*) — rekombinowany ludzki hormon wzrostu
- SD — (ang. *standard deviation*) — odchylenie standardowe
- SGA — (ang. *small for gestational age*) — zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego
- SH — symetryczna hipotrofia
- SMPT — System Monitorowania Programów Terapeutycznych
- SNP — somatotropinowa niedoczynność przysadki
- SRS — (ang. *Silver-Russel Syndrome*) — zespół Silvera-Russela
- WK — wiek kostny

## 2. Nota informacyjna

Niniejszą rozprawę doktorską pt. „Ocena odpowiedzi na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe do czasu trwania ciąży (SGA) w populacji z sześciu ośrodków uniwersyteckich w Polsce” stanowi cykl dwóch artykułów oryginalnych, których jestem pierwszą autorką. Artykuły opublikowano w międzynarodowych czasopismach. Wskaźnik cytowań (ang. *Impact Factor* — IF) dla cyklu wymienionych prac (wg *Thomson Reuters Journal Citation Reports*) wynosi 7,8 oraz 280 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Rozprawę doktorską stanowią następujące publikacje:

1. Marta Glińska, Mieczysław Walczak, Beata Wikiera, Beata Pyrzak, Anna Majcher, Monika Paluchowska, Aneta Gawlik, Aleksandra Antosz, Marcin Kusz, Artur Bossowski, Karolina Stożek, Anna Wędrychowicz, Jerzy Starzyk, Elżbieta Petriczko Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096>; IF 3,9; MNiSW 140 pkt.
2. Marta Glińska, Mieczysław Walczak, Beata Wikiera, Beata Pyrzak, Anna Majcher, Monika Paluchowska, Aneta Gawlik, Aleksandra Antosz, Marcin Kusz, Artur Bossowski, Karolina Stożek, Anna Wędrychowicz, Jerzy Starzyk, Elżbieta Petriczko, Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; IF 3,9; MNiSW 140 pkt.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. (§5.2) do pracy zostały dołączone oświadczenia kandydata oraz pozostałych współautorów publikacji określające indywidualny wkład w powstawanie prac stanowiących rozprawę doktorską.



### 3. Wstęp

#### 3.1. Epidemiologia niskorosłości w przebiegu SGA

Problem niskorosłości stanowi jeden z głównych obszarów zainteresowań pediatrii i endokrynologii dziecięcej. Wraz z postępowaniem nauki i poszerzeniem możliwości diagnostycznych wprowadzono nowe terapie poprawiające wzrastanie w wybranych grupach pacjentów. Badania nad hormonem wzrostu (ang. *growth hormone*, GH) oraz jego klinicznym zastosowaniem w leczeniu zaburzeń wzrastania obejmują ponad 100 lat. Początek leczenia preparatem GH pochodzenia ludzkiego przypada na lata 1958–1985. Wówczas m.in. stwierdzono, że leczenie GH przynosi korzyści również w populacji pediatrycznej. Od roku 1985, w momencie pojawienia się nowych możliwości, w tym genetyki molekularnej, technologii rekombinacyjnej i inżynierii genetycznej, leczenie rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (ang. *recombinant human growth hormone*, rhGH) stało się standardem terapii niskorosłości[1]. Obecnie leczenie rhGH uważane jest za bezpieczne, ale każdorazowo wymaga ścisłego monitorowania w trakcie prowadzenia terapii.

Istnieje kilka grup chorych, którzy po przeprowadzeniu szczegółowej diagnostyki mogą być kwalifikowani do terapii rhGH. W Polsce są to chorzy z (1) somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP); (2) przewlekłą chorobą nerek; (3) dziewczynki z zespołem Turnera; (4) chorzy z zespołem Pradera-Williego oraz (5) dzieci urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ang. *small for gestational age*, SGA; *intrauterine growth restriction*, IUGR).

Szacuje się, że na całym świecie około 3–10% dzieci rodzi się z niską masą urodzeniową. Hipotrofię definiuje się jako urodzeniową masę ciała <10 centyla dla wieku ciążowego, co dla donoszonego noworodka urodzonego w terminie odpowiada mniej więcej masie ciała <2 500 g. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, w Polsce w 2019 roku urodziło się około 21 000 noworodków z masą urodzeniową poniżej 2 500 g, co stanowiło 5,46% wszystkich żywych urodzeń [2].

Większość dzieci urodzonych z małą masą ciała przyspiesza wzrastanie i dorównuje normom populacyjnym w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy życia. Około 10% dzieci nie wykazuje efektu nadganiaania tzw. *catch-up growth* i wymaga dalszych interwencji diagnostycznych i terapeutycznych. Istnieją dowody na to, że zarówno niekorzystne środowisko wewnątrzmaciczne, jak i szybki przyrost masy ciała po urodzeniu u małych dzieci urodzonych jako SGA

przyczyniają się do zwiększenia ryzyka rozwoju chorób przewlekłych i niskiego wzrostu w dorosłości. W Polsce niskorosłość w przebiegu SGA od 2015 roku stanowi wskazanie do leczenia rhGH. Według danych Polskiego Rejestru Leczenia Hormonem Wzrostu, w 2021 roku 1 077 dzieci z rozpoznaniem SGA otrzymywało leczenie hormonem wzrostu. Liczba leczonych w 2023 roku wzrosła i wynosiła 1 298, a 256 chorym zakończono leczenie.

Istnieją dwie definicje SGA — pierwsza odnosi się do urodzeniowej masy ciała poniżej 10 centyla dla czasu trwania ciąży. Można ją dodatkowo rozszerzyć o niedostateczną długość ciała i obwodu głowy w stosunku do wieku ciążowego. Druga definicja, przyjęta w 2006 r. przez międzynarodowe towarzystwa endokrynologiczne — *International Society for Pediatric Endocrinology* oraz *Growth Hormone Research Society* — określa SGA jako masę i/lub długość poniżej 2 odchyłeń standardowych dla średniej dla wieku ciążowego i płci ( $<-2$  SD) [3].

SGA w 40–80% przypadków jest następstwem wewnątrzmacicznego opóźnienia i ograniczenia rozwoju (IUGR). Zgodnie z definicją mianem IUGR określa się niedostateczną masę i/lub długość ciała płodu i/lub noworodka w stosunku do oczekiwanych [4]. W celu oceny rozwoju płodu stosuje się określone markery ultrasonograficzne, które określa się przy okazji każdej kontrolnej wizyty prenatalnej. Obejmują one m. in. ocenę wymiaru dwuciemieniowego płodu, wymiaru poprzecznego mózdzku, obwodu głowy, brzucha czy długości kości udowej. Uzyskane pomiary wprowadza się do programów ułatwiających interpretację w oparciu o formuły matematyczne i odpowiednie bazy danych [5].

W trakcie wizyty prenatalnej należy także ocenić przepływy w tętnicach macicznych metodą Dopplera, które pokazują adaptację hemodynamiczną płodu oraz wydolność łożyska [5]. Większość przypadków wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania powstaje z powodu niewydolności łożyska, co skutkuje niewystarczającym transferem składników odżywczych i tlenu od matki do rozwijającego się płodu w czasie ciąży [6]. Konsekwencją ograniczonej podaży składników odżywczych jest zmniejszona proliferacja komórek płodowych. Sytuacja ta utrudnia wzrost komórek i tkanek płodu, w tym powoduje zmniejszenie podziału komórek w płytkach wzrostowych kości długich, co prowadzi do skrócenia długości kończyn [7, 8].

Dziecko urodzone z hipotrofią (zarówno z SGA, jak i IUGR) obciążone jest zwiększoną chorobowością od urodzenia. Wyróżnia się chorobowość wczesną, obejmującą okres noworodkowy, oraz późną. W kontekście leczenia hormonem wzrostu bardziej istotna wydaje się być chorobowość późna, obejmująca szereg zaburzeń, w tym:

1. zaburzenia wzrastania, niskorosłość;
2. choroby układu sercowo-naczyniowego;

3. skłonność do występowania zaburzeń lipidowych i gospodarki węglowodanowej (insulinooporność), co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju zespołu metabolicznego;
4. *adrenarche praecox* i szybko postępujące dojrzewanie;
5. subkliniczną niedoczynność tarczycy;
6. zaburzenia neurologiczne;
7. postępujące pogorszenie funkcji nerek i nadciśnienie tętnicze.

W swoim profilu działania hormon wzrostu, oprócz działania poprawiającego wzrastanie, wywiera korzystne działanie metaboliczne, w tym w zakresie profilu lipidowego, utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi, poprawy składu masy ciała i zwiększenia gęstości mineralnej kości [9]. Efekty te w przypadku grupy chorych z SGA są jednak przejściowe, obserwowane w trakcie prowadzenia terapii, a jedynym trwałym efektem leczenia rhGH jest poprawa ostatecznej wysokości ciała [10].

Dokładny patomechanizm niskorosłości u dzieci urodzonych jako SGA nie został jeszcze poznany [11]. Sam proces wzrastania jest skomplikowany, zależny od wielu czynników endo- i egzogennych. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu osi GH/IGF-1 u dzieci z IUGR mogą mieć różne przyczyny. Defekt może dotyczyć zarówno struktury hormonu wzrostu, mechanizmu jego uwalniania, jak i zdolności organizmu do przetwarzania sygnału postreceptorowego [12]. W niektórych przypadkach opisuje się występowanie odmiennej wersji cząsteczki hormonu wzrostu, znanej jako izoforma 20-kDa. Ta izoforma jest mniej aktywna biologicznie niż dominująca 22-kDa, którą stwierdza się u zdrowych dzieci. Ponadto, u dzieci urodzonych z ciąży powikłanej IUGR, istnieje podejrzenie, że proces wydzielania hormonu wzrostu może być zaburzony [13].

Skuteczność działania hormonu wzrostu zależy również od ilości dostępnych receptorów oraz ich zdolności do przetwarzania sygnałów. W przypadku niektórych dzieci z IUGR podejrzewa się, że organizm może być tylko częściowo wrażliwy na działanie hormonu wzrostu lub może występować oporność na działanie hormonu wzrostu czy IGF-1. Nieprawidłowość może występować na różnych etapach przekazywania sygnałów w organizmie [14].

Wpływ na wzrastanie mają również czynniki hormonalne: m.in. niedobór hormonu wzrostu, obniżone stężenie IGF-1 czy niedoczynność tarczycy.

Uwarunkowania genetyczne oraz fakt, że u znacznego odsetka dzieci urodzonych z SGA stwierdza się warianty genetyczne lub rozpoznaje konkretne zespoły genetyczne, często w swoim obrazie posiadające zaburzenia odżywiania i wzrastania, jeszcze bardziej utrudnia jednoznaczne określenie mechanizmów powstawania niskorosłości [15]. Wraz z postępem nauki oraz wzrostem dostępności panelowych badań genetycznych możliwa będzie bardziej

szczegółowa diagnostyka i dokładniejsze przewidywanie wzrastania u osób urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną.

### 3.2. Kwalifikacja do leczenia rhGH

W Polsce kwalifikacja do terapii hormonem wzrostu przebiega zgodnie z jednolitymi wytycznymi nadzorowanymi przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu.

Kryteria kwalifikacji obejmują: niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla wieku i płci oraz upośledzone tempo wzrastania  $<-1$  SD w odniesieniu do tempa wzrastania według norm populacji polskiej; wiek  $>4$  lat; stężenie GH  $\geq 10$  ng/ml, ustalone na podstawie wyników co najmniej dwóch spośród czterech testów stymulacji wydzielania hormonu wzrostu (testy z klonidyną, L-Dopą, arginina lub insulina); masa ciała lub długość przy urodzeniu  $<-2$  SD dla wieku ciążowego i płci zgodnie z normami populacyjnymi; wiek kostny (WK)  $<14$  lat u dziewcząt i WK  $<16$  lat u chłopców (oceniany metodą Greulich'a-Pyle'a); wykluczenie przeciwwskazań do terapii GH za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego obszaru podwzgórzowo-przysadkowego oraz wykluczenie innych przyczyn niskiego wzrostu. Wszystkie te kryteria muszą zostać spełnione.

Pacjenci z cechami dysmorficznymi w momencie kwalifikacji do leczenia rhGH poddawani są dodatkowym badaniom genetycznym. Diagnoza FAS jest stawiana na podstawie oceny klinicznej, charakterystycznych cech dysmorfii i historii nadużywania alkoholu przez matkę w czasie ciąży. W przypadku klinicznego podejrzenia zespołu Silvera-Russela (ang. *Silver-Russel syndrome*, SRS) przeprowadza się dedykowane badania genetyczne. Przed rozpoczęciem leczenia wszystkie dziewczęta o niskim wzroście muszą mieć wykonaną ocenę kariotypu. Należy pamiętać, że grupa pacjentów z SGA jest bardzo heterogenna i część pacjentów, pomimo stwierdzenia cech dysmorficznych, nie ma ostatecznie ustalonego rozpoznania genetycznego.

Pacjenci zakwalifikowani do programu leczenia rhGH zobowiązani są do uczestnictwa w wizytach kontrolnych — początkowo co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku leczenia, później co 6 miesięcy ( $\pm 3$  miesiące). Podczas wizyt przeprowadza się badania kontrolne wymagane w ramach programu (w tym pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne i ocenę wieku kostnego), a uzyskane dane raportuje się w dokumentacji pacjenta oraz w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) — centralnym rejestrze dedykowanym Programom Lekowym w Polsce.

Ogólne kryteria zakończenia terapii GH obejmują: złuszczenie głowy kości udowej; *pseudotumor cerebri*; cukrzycę; rozpoznanie lub nawrót choroby proliferacyjnej; brak zgody

pacjenta (lub prawnego opiekuna) na kontynuację leczenia lub niestosowanie się do zaleceń lekarza prowadzącego; niezadowolający efekt leczenia zdefiniowany jako różnica w tempie wzrastania  $<2$  cm/rok; wiek kostny  $>14$  lat u dziewczynki i wiek kostny  $>16$  lat u chłopca; znacznie pogorszone zaburzenia proporcji ciała; duże wrodzone wady wpływające na podstawowe funkcje życiowe; aberracje chromosomowe związane z podwyższonym ryzykiem chorób proliferacyjnych; podwyższone stężenie IGF-1 w stosunku do wieku i płci utrzymujące się  $>3$  miesięcy od czasowego zawieszenia terapii hormonem wzrostu.

### 3.3. Ocena odpowiedzi na leczenie rhGH

Do oceny skuteczności i efektów terapii hormonem wzrostu stosuje się obiektywne parametry uzyskiwane w trakcie wizyt kontrolnych. Najczęściej stosowane i w dostępnym piśmiennictwie wymieniane jako najbardziej miarodajne są pomiary wysokości ciała oraz ocena tempa wzrastania. Do wykonywania pomiarów powinno się używać tego samego sprzętu w trakcie każdej wizyty kontrolnej, tj. stadiometru posiadającego dokładność do jednego milimetra oraz posiadającego legalizację Głównego Urzędu Miar. Uzyskane wartości przekształca się w odchylenia standardowe (ang. *standard deviation*, SD) i analizuje.

Za dobrą odpowiedź na leczenie uznaje się różnicę w wysokości ciała wyrażoną w SD większą bądź równą 0,3 ( $\Delta\text{Ht SDS} \geq 0,3$ ) i/lub poprawę tempa wzrastania o min. 3 cm/rok ( $\Delta\text{HV} \geq 3$  cm/rok).

Niektórzy autorzy postulują wprowadzenie modeli predykcyjnych wzrastania. Przygotowano model dla pacjentów z rozpoznaniem SNP [16]. Dodatkowo podjęto próbę wprowadzenia nowego parametru — tzw. indeksu reaktywności (ang. *index of responsiveness*, IoR), który porównuje obserwowane tempo wzrastania w pierwszym roku terapii do przewidywanego tempa wzrastania oszacowanego na podstawie modelu przewidywań [17]. Ostatnio zaproponowano także modele przewidujące docelową wysokość po pierwszym roku leczenia [18]. Aktualnie brak jest opracowanego modelu dedykowanego dla polskiej populacji lub pacjentów z rozpoznaniem SGA, a ponieważ nie ustalono dokładnej wiarygodności proponowanych modeli predykcyjnych, do dnia dzisiejszego dokładne pomiary antropometryczne stanowią najlepszy sposób oceny leczenia [19].

### 3.4. Czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie rhGH w grupie pacjentów SGA

Przez lata prowadzenia terapii stwierdzono szereg czynników wpływających na odpowiedź na leczenie hormonem wzrostu [20]. Najlepiej udowodnionym czynnikiem

pozytywnie wpływającym na odpowiedź na leczenie jest wiek w momencie rozpoczęcia terapii [21]. Im młodsze dziecko w momencie rozpoczęcia leczenia z użyciem rhGH, tym większa szansa na wywołanie efektu *catch-up* i przyspieszenie wzrastania. Według polskich i europejskich wytycznych leczenie rhGH u dzieci urodzonych jako SGA można rozpocząć po ukończeniu 4. roku życia [3]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki proponuje się rozpoczęcie leczenia już po ukończeniu 2 roku życia [22].

Kolejnym udowodnionym czynnikiem jest stopień pokwitania, który jest bezpośrednio związany z wiekiem pacjenta. Najlepsze efekty obserwowane są u dzieci w okresie przedpokwitaniowym i na wczesnym etapie pokwitania (I i II stopień pokwitania wg skali Tannera) [23]. Niemniej udowodniono, że wprowadzenie hormonu wzrostu u pacjentów z zaawansowanym pokwitaniem w pierwszym roku leczenia wywołuje efekt nadgania i poprawia prognozę wysokości ciała po zakończeniu wzrastania [24].

Innym omawianym czynnikiem jest zaawansowanie wieku kostnego oraz jego różnica między wiekiem kalendarzowym pacjenta. Im większa różnica tym lepszy efekt leczenia [25]. Związane jest to m.in. z opóźnieniem zarastania chrząstek wzrostowych kości długich.

W piśmiennictwie zwraca się uwagę fakt, że dzieci urodzone z niską masą ciała statystycznie częściej prezentują objawy przedwczesnego lub przyspieszonego pokwitania oraz bardziej zaawansowany wiek kostny w stosunku do rówieśników urodzonych z prawidłową masą ciała (ang. *appropriate for gestational age*, AGA), co przekłada się na pogorszenie tempa wzrastania i pogłębia niskorosłość [26, 27].

Dawka hormonu wzrostu wpływa na odpowiedź na leczenie. Udowodniono, że pacjenci urodzeni jako SGA wymagają wyższej dawki hormonu od pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu w przebiegu SNP [28]. W Polsce dawka hormonu wzrostu jest ujednoczona w całym kraju i zgodnie z wytycznymi Programu Lekowego wynosi 0,48–1,29 IU/kg/tydz. (0,16–0,43 mg/kg/tydz.), optymalnie ok. 0,75 IU/kg/tydz. (0,25 mg/kg/tydz.) [29]. Dawka ta jest zgodna z europejskimi wytycznymi [30].

We wcześniejszych badaniach postulowano, że typ hipotrofii może wpływać na odpowiedź na leczenie hormonem wzrostu [31]. W zależności od pomiarów antropometrycznych i obliczonego PI (ang. *ponderal index*), noworodki z IUGR można podzielić na dwie grupy: z symetryczną hipotrofią (SH) lub z asymetryczną hipotrofią (AH). U podłoża każdego typu leży inny mechanizm — za SH zazwyczaj odpowiada szkodliwy czynnik obecny od początku ciąży (np. nadużywanie alkoholu, palenie, choroby matki), natomiast za AH — późna niewydolność łożyska lub warianty genetyczne [32]. Aktualnie uważa się, że typ hipotrofii nie wpływa na odpowiedź na leczenie rhGH [33].

Wybrane czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie rhGH

Czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie rhGH
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia
Stopień pokwitania
Zaawansowanie wieku kostnego
Dawka hormonu wzrostu
Rozpoznanie podstawowe
Uwarunkowanie genetyczne (np. oporność receptorowa na GH)
Stężenie IGF-1
Czas trwania terapii
Regularność podawania preparatu, <i>compliance</i>
Stopień odżywienia
Choroby towarzyszące (np. niedoczynność tarczycy, celiakia)
Pochodzenie etniczne
Czynniki socjoekonomiczne, psychologiczne

### 3.5. Działania niepożądane związane z leczeniem rhGH

Leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) może wiązać się z różnymi działaniami niepożądanymi. Do najczęściej wymienianych w kontekście populacji pediatrycznej należą odczyn miejscowy po podaży leku, bóle wzrostowe kończyn, ból głowy, możliwe pogłębienie się wady postawy (w tym skoliozy), jałowa martwica kości, *pseudotumor cerebri* czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej lub lipidowej [34]. W celu zapobiegania rozwojowi poważnych powikłań każdy chory ma obowiązkowo wykonywany szereg badań kontrolnych, ujętych w Programie Lekowym [29].

Jako efekt działania hormonu wzrostu obserwuje się także podwyższenie stężenia IGF-1 w surowicy krwi. Z jednej strony świadczy to o skuteczności leczenia, gdyż GH poprzez IGF-1 stymuluje chrząstki wzrostowe do podziału, jednak z drugiej strony istnieją badania sugerujące zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnie do zbyt wysokiego stężenia

IGF-1 [35, 36]. Zgodnie z najnowszą wiedzą leczenie rhGH oraz przejściowo podwyższone stężenie IGF-1 uważa się za bezpieczne, a stwierdzony związek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej obserwowano w grupie pacjentów, u których leczenie GH zostało zastosowane po zakończonym leczeniu pierwszej choroby nowotworowej [36, 37]. Niemniej, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, podwyższone stężenie IGF-1 powyżej normy dla wieku i płci przez okres dłuższy niż 3 miesiące stanowi wskazanie do czasowego przerwania lub zakończenia terapii hormonem wzrostu.

### 3.6. Rola insulinopodobnego czynnika typu 1 (IGF-1)

Ocena stężenia IGF-1 jest wymieniona jako jeden z obowiązkowych i jednocześnie najważniejszych testów wykonywanych podczas rutynowych wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych rhGH. Wykazano, że wzrost stężenia IGF-1 pozytywnie koreluje z odpowiedzią na leczenie [38].

Z drugiej strony, stężenia IGF-1 znacznie powyżej zakresu referencyjnego mogą zwiększać ryzyko miażdżycy lub nowotworów złośliwych [39]. Modyfikacja dawki rhGH zależy od wartości IGF-1. Przy zastosowaniu optymalnego dawkowania rhGH chorzy mogą osiągnąć maksymalne korzyści w zakresie wysokości, składu ciała i wyników metabolicznych, jednocześnie minimalizując występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem rhGH.

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) jest małym białkiem składającym się z dwóch łańcuchów, A i B, połączonych mostkami dwusiarczkowymi, wraz z peptydem C o długości 12 aminokwasów. Jego synteza jest regulowana przez gen *IGF1* zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 12, a konkretnie w locus 12q22-23. Większość IGF-1 jest syntetyzowana w wątrobie w procesie zależnym od hormonu wzrostu [40]. Jego główny sposób działania jest endokryny, ale wiele tkanek w organizmie również generuje IGF-1, gdzie działa w sposób autokryny i parakryny w miejscu uwolnienia, zwłaszcza w płytkach wzrostowych kości długich [41].

IGF-1 ma kilka efektów biologicznych, w tym promowanie proliferacji komórek, różnicowanie ich, aktywność mitogenną i anaboliczną, stymulowanie migracji neuroblastów, a także ułatwianie syntezy białek i steroidów płciowych [42]. Wykazuje również właściwości antyapoptotyczne. Stężenia IGF-1 różnią się na różnych etapach życia, wzrastając od niemowlęctwa do okresu dojrzewania, a następnie stopniowo spadając. Interpretacja wyników IGF-1 wymaga starannego rozważenia różnych zmiennych fizjologicznych i warunków klinicznych, które mogą wpływać na jego stężenia. Czynniki takie jak wiek, etap dojrzewania, ciąża



i skrajne wartości wskaźnika masy ciała są szczególnie istotne i powinny być brane pod uwagę [43].

Większość krążącego IGF-1 (do 99%) występuje w organizmie związana z białkami wiążącymi insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like factor binding proteins 1-6*, IGFBP1-6), przy czym w około 80% tworzy trójskładnikowy kompleks wraz z IGFBP-3 i podjednostką kwasolabilną (ang. *acid-labile subunit*, ALS). Kompleks ten nie tylko stabilizuje hormon wzrostu, ale także przedłuża jego obecność w krwiobiegu, ułatwiając jego dostarczenie do tkanek docelowych [43].

Hormon wzrostu jest wydzielany w sposób pulsacyjny i ma krótki okres półtrwania we krwi, wynoszący od 20 do 50 minut. Uznając bardziej trwałą profil wydzielania IGF-1 w trakcie dnia, powszechnie uznaje się, że IGF-1 jest lepszym markerem do oceny odpowiedzi na leczenie i przestrzegania zaleceń przez pacjentów w porównaniu z GH [44].

Wszystkie te czynniki należy wziąć pod uwagę przy wyborze odpowiedniej metody i czasu oceny IGF-1, aby zminimalizować potencjalne błędy przedlaboratoryjne i laboratoryjne.

### 3.7. Czynniki wpływające na stężenie IGF-1

Podczas analizowania kontrolnych wyników badań pacjentów w trakcie leczenia rhGH należy pamiętać o czynnikach mogących wpływać na stężenie IGF-1. Nadzorując przebieg terapii porównuje się wartości IGF-1 otrzymywane podczas wizyt kontrolnych z normami laboratoryjnymi przedstawionymi przez laboratorium wykonujące oznaczenie w danym ośrodku. Normy te tworzone są na podstawie grupy złożonej z dużej liczby zdrowych osób [45]. Nie opracowano dotychczas norm dedykowanych dla pacjentów w trakcie leczenia rhGH. Wynik oznaczenia stężenia IGF-1 ma wpływ na decyzje terapeutyczne podejmowane przez lekarza prowadzącego terapię GH.

W Tabeli 2 przedstawiono czynniki wpływające na stężenie IGF-1.

Tabela 2. Czynniki wpływające na stężenie IGF-1 w modyfikacji własnej

Czynnik	Wpływ na stężenie IGF-1
Hormon wzrostu	Bezpośrednio pobudza produkcję IGF-1
Wiek	Stężenie IGF-1 jest najwyższe podczas wzrastania, maleje z wiekiem
Żywnienie	Właściwa podaż białka jest niezbędna dla produkcji IGF-1
Aktywność fizyczna	Aktywność fizyczna, zwłaszcza trening siłowy, zwiększa poziom IGF-1
Sen	Sen <u>wysokiej</u> jakości, z fazami głębokiego snu, sprzyja syntezie IGF-1
Choroby przewlekłe	Pobudzają lub hamują syntezę IGF-1
Zaburzenia hormonalne	Zaburzenia przysadki lub podwzgórza mogą wpływać na wydzielanie GH i IGF-1
Leki	Niektóre leki mogą obniżać lub zwiększać stężenie IGF-1
Warianty genetyczne	Warianty genetyczne mogą wpływać na wydzielanie IGF-1 (np. mutacje i delecje w genie <i>IGFR</i> )
Płeć	Mężczyźni mają wyższe stężenie IGF-1 niż kobiety
Ciąża	Stężenie IGF-1 wzrasta w czasie ciąży, wspierając wzrost płodu
Stres	Silny stres może tymczasowo wpływać na stężenie GH i IGF-1

#### **4. Cele pracy**

1. Ocena odpowiedzi na leczenie rhGH u dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży (SGA) w populacji sześciu ośrodków akademickich w Polsce.
2. Ocena wartości referencyjnych IGF-1 stosowanych w ośrodkach prowadzących leczenie rhGH, porównanie tych wartości z normami populacyjnymi (przy użyciu wartości referencyjnych przedstawionych przez Bedogni i wsp.) oraz ocena potrzeby modyfikacji dawki hormonu wzrostu w zależności od zastosowanej normy.

## 5. Materiały i metody

**Pierwsza publikacja:** Marta Glińska, Mieczysław Walczak, Beata Wikiera, Beata Pyrzak, Anna Majcher, Monika Paluchowska, Aneta Gawlik, Aleksandra Antosz, Marcin Kusz, Artur Bossowski, Karolina Stożek, Anna Wędrychowicz, Jerzy Starzyk, Elżbieta Petriczko Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096>

**Druga publikacja** Marta Glińska, Mieczysław Walczak, Beata Wikiera, Beata Pyrzak, Anna Majcher, Monika Paluchowska, Aneta Gawlik, Aleksandra Antosz, Marcin Kusz, Artur Bossowski, Karolina Stożek, Anna Wędrychowicz, Jerzy Starzyk, Elżbieta Petriczko, Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>

### 5.1. Materiał

Ostatecznie grupę badaną stanowiło 235 dzieci (137 chłopców) zakwalifikowanych i leczonych rhGH w latach 2016–2020 w ramach Programu Lekowego dedykowanego pacjentom niskorosłym urodzonym ze zbyt małą masą ciała w stosunku do czasu trwania ciąży (SGA) w sześciu uniwersyteckich ośrodkach w Polsce. Ośrodkami biorącymi udział w badaniu były: (1) Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; (2) Klinika Pediatrii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; (3) Oddział Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej z Pododdziałem Zaburzeń Rozwoju Płci Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach; (4) Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; (5) Oddział Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Jagiellońskiego — Collegium Medicum w Krakowie oraz (6) Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Badanie miało charakter retrospektywny, wieloośrodkowy. Analizowano dane antropometryczne oraz wyniki badań uzyskiwane w trakcie kwalifikacji do leczenia oraz w trakcie rutynowych, obowiązkowych wizyt kontrolnych. Wizyty kontrolne odbywały się

w pierwszym roku leczenia co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy ( $\pm 3$  miesiące). W momencie rozpoczynania terapii opiekunowie prawni wszystkich pacjentów wyrazili zgodę na leczenie hormonem wzrostu. Wybrane parametry oceniane w trakcie badania przedstawiono w tabeli 3.

W trakcie analizy danych do pierwszej publikacji oraz zgodnie z doświadczeniami własnymi lekarzy odpowiedzialnych za prowadzenie terapii GH zwrócono uwagę na stosunkowo wysoki odsetek pacjentów z podwyższonym stężeniem IGF-1, wymagających redukcji dawki hormonu, przy jednoczesnej niesatysfakcjonującej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. Przyczyniło się to bezpośrednio do sformułowania celu drugiej publikacji i podjęcia próby krytycznej analizy używanych w codziennej praktyce norm IGF-1.

Tabela 3. Wybrane parametry oceniane w trakcie badania

Dane z wywiadu	Parametry oceniane w momencie rozpoczęcia leczenia	Parametry oceniane w trakcie wizyt kontrolnych
Wiek ciążowy (Hbd)	Wiek	Wysokość ciała [cm]
Ocena w skali Apgar w 1. i/lub 5. minucie życia	Stopień pokwitania wg skali Tannera	SD wysokości ciała
Urodzeniowa masa ciała [kg]	Wysokość ciała [cm]	Masa ciała [kg]
SD urodzeniowej masy ciała	SD wysokości ciała	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
Urodzeniowa długość ciała [cm]	Masa ciała [kg]	Wiek kostny oceniany metodą Greulich-Pyle'a [miesiące]
SD urodzeniowej długości ciała	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	HV [cm/rok]
Wysokość matki [cm]	Wiek kostny oceniany metodą Greulich-Pyle'a [miesiące]	Stężenie IGF-1 [ng/ml]
Wysokość ojca [cm]	HV [cm/rok]	Dawka rhGH [mg/kg/d]
MPH [cm]	Stężenie IGF-1 [ng/ml]	
Powikłania okołoporodowe	Dawka rhGH [mg/kg/d]	
IUGR stwierdzone prenatalnie		
Ciąża mnoga		
Ciąża powikłana nikotynizmem		
Ciąża powikłana alkoholizmem		
Cechy FAS		
Zespół Silvera-Russela		
Cechy dysmorfii		
Stwierdzona i leczona choroba dodatkowa		

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską, uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (KB.006.79.2023) oraz zostało przeprowadzone zgodnie z założeniami Statutu Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego PUM (numer statutowy WMS-123/01/S/12/2019).

Wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do Programu Lekowego zgodnie z jednolitymi kryteriami oraz uzyskali pozytywną opinię Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu.

## 5.2. Grupa badana

Do pierwszej części badania, obejmującej ocenę odpowiedzi na leczenie w całej grupie, początkowo zakwalifikowano 260 pacjentów, jednak z uwagi na brak części danych podczas procesu weryfikacji do ostatecznego badania włączono 235 pacjentów (137 chłopców).

Do drugiej części badania, obejmującej ocenę stężenia IGF-1, zakwalifikowano 235 pacjentów, jednak z uwagi na brak oznaczenia stężenia IGF-1 w momencie kwalifikacji po Programu Lekowego wyłączono 6 pacjentów. Ostateczną grupę badaną w drugiej części stanowiło 229 pacjentów (134 chłopców).

Na potrzeby pierwszej publikacji pacjentów podzielono na grupy:

1. W zależności od obserwowanej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu odpowiednich kryteriów: (1) pacjenci ze złą odpowiedzią na leczenie ( $\Delta Ht$  SDS  $< 0,3$  i/lub  $\Delta HV < 3$  cm/rok) oraz (2) pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie ( $\Delta Ht$  SDS  $\geq 0,3$  i/lub  $\Delta HV \geq 3$  cm/rok)
2. W zależności od rozpoznania dodatkowego: (1) cała grupa badana (n=235); (2) pacjenci z niecharakterystycznymi cechami dysmorficznymi, niepozwalającymi na jednoznaczne rozpoznanie zespołu genetycznego (n=31); (3) pacjenci z FAS (n=15) oraz (4) pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem SRS (n=9).

Na potrzeby drugiej publikacji pacjentów podzielono w zależności od ośrodka prowadzącego terapię. Z uwagi na tą samą metodę oznaczania IGF-1 oraz te same normy laboratoryjne, pacjentów ze Szczecina i Białegostoku zakwalifikowano do jednej grupy. W ten sposób otrzymano 5 grup pacjentów: (1) Szczecin + Białystok (n=64); Katowice (n=55); Warszawa (n=41); Wrocław (n=32); Kraków (n=37).

Dokładny proces kwalifikacji do badania został przedstawiony w obu publikacjach w sekcji *2.1 Study Design*.

Wybraną charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Wybrane cechy pacjentów w grupach badanych

Wybrane cechy pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii rhGH	Grupa badana z pierwszej publikacji Średnia (SD)	Grupa badana z drugiej publikacji Średnia (SD)
N	235	229
Płeć		
K	98	95
M	137	134
Wiek [miesiące]	109 (35)	108 (35)
Stopień pokwitania wg skali Tannera		
1	190	186
2	32	30
3	10	10
4	3	3
Urodzeniowa masa ciała, SDS	-3,24 (1,16)	-3,24 (1,17)
Urodzeniowa długość ciała, SDS	-0,98 (1,54)	-1,00 (1,54)
Dawka rhGH [mg/kg/d]	0,031 (0,005)	0,031 (0,005)
Wysokość ciała, SDS	-3,05 (0,79)	-3,05 (0,79)
Tempo wzrastania [cm/rok]	5,19 (1,45)	nie wyliczono
BMI	14,73 (2,05)	14,73 (2,05)
Stężenie IGF-1 [ng/ml]	144 (87)	142 (84)
Wiek kostny [miesiące]	84 (39)	84 (39)

### 5.3. Metody

Pomiar wysokości ciała wykonywano przy pomocy stadiometrów z dokładnością do jednej dziesiątej centymetra. Pomiar wykonywano trzykrotnie i wyciągano średnią arytmetyczną. Masę ciała oceniano przy pomocy wag medycznych posiadających atest z dokładnością do stu gram. Stopień pokwitania oceniano wg skali Tannera. Wiek kostny oceniano metodą Greulich-Pyle'a.

Kalkulator wzrostowy, opracowany przez U. Smyczyńską i P. Smyczyńską, został wykorzystany do przeliczenia parametrów antropometrycznych na odchylenia standardowe w oparciu o polskie siatki centylowe dla dzieci warszawskich z 2001 roku [46]. Ocena odpowiedzi na leczenie polegała na ocenie różnicy w wysokości ciała ( $\Delta Ht$ ) oraz tempa wzrastania ( $\Delta HV$ ) między rozpoczęciem leczenia a obserwacją po 12 i 24 miesiącach.

Pomiary stężenia IGF-1 przeprowadzono w laboratoriach powiązanych z ośrodkami leczenia. U każdego pacjenta, niezależnie od ośrodka, pobierano próbkę krwi na czczo podczas porannej wizyty kontrolnej. Oznaczenie stężenia IGF-1 odbywało się w ciągu 24 godzin, zgodnie ze standardowymi procedurami laboratoryjnymi. We wszystkich ośrodkach uczestniczących w badaniu stężenie IGF-1 oznaczano metodą immunoenzymatyczną.

W Katowicach, Warszawie i Wrocławiu stężenie IGF-1 oceniano za pomocą testu immunologicznego z losowym dostępem, wykorzystującego wzmocnioną chemiluminescencję związaną z enzymem (CLIA) przy użyciu systemu Siemens IMMULITE 2000 XPI Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Laboratory Diagnostics, 62 Flanders-Bartley Road, Flanders, NJ, USA) [47].

W Białymstoku i Szczecinie wykonano oznaczenia metodą elektrochemiluminescencji (ECL) dla testów immunologicznych — Elecsys® IGF-1 (analyzer COBAS e 411, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Niemcy) [48].

W Krakowie stężenie IGF-1 oznaczono za pomocą testu radioimmunologicznego do ilościowego pomiaru in IGF-1 w surowicy (SM-C-RIA-CT firmy DIAsource ImmunoAssays S.A., Rue du Bosquet, 2 B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgia). Aktywność mierzono przy użyciu licznika promieniowania gamma WIZARD 1470 firmy PerkinElmer® (940 Winter Street, Waltham, MA, USA) [49].

#### 5.4. Normy stężenia IGF-1 w populacji włoskiej (wg Bedogni i wsp.)

W trakcie analizy wyników uzyskanych w pierwszej publikacji zwrócono uwagę na stosunkowo wysoki odsetek pacjentów z podwyższonym stężeniem IGF-1 oraz niezadowolającą odpowiedzią na leczenie rhGH. Zdecydowano o konieczności oceny stężeń IGF-1 w grupie badanej. Na potrzeby drugiej publikacji wyniki oznaczeń stężenia IGF-1 porównano zarówno z normą lokalną, prezentowaną przez laboratorium wykonujące oznaczenie, jak i wybraną przez autorów normą populacyjną. Ze względu na brak dostępnej normy dla populacji polskiej, zdecydowano o wykorzystaniu normy włoskiej.

W tym celu wykorzystano dane dostarczone przez Bedogni i wsp. W ich badaniu pomiary IGF-1 przeprowadzono na kohorcie 24 403 dzieci (50,6% dziewcząt) w wieku od 0 do



18 lat. Pomiary te przeprowadzono przy użyciu chemiluminescencyjnego testu immunometrycznego znakowanego enzymem w fazie stałej. Wartości referencyjne specyficzne dla wieku i płci uzyskano za pomocą regresji kwantylowej w połączeniu z wielomianami frakcyjnymi o wielu zmiennych [50].

## 5.5. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem środowiska programistycznego R („*R environment: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing*”, Vienna, Austria version: 4.0.4).

Poszczególne grupy zostały przedstawione za pomocą statystyki opisowej podając: dla danych jakościowych — liczebności oraz rozkład procentowy poszczególnych zmiennych; dla danych ilościowych — zakresy oraz średnie.

W celu oszacowania różnic pomiędzy grupami użyto: dla danych jakościowych — testu Fisher’a.

Wartości prawdopodobieństwa testowego  $p < 0,05$  uznawano za istotne statystycznie.

## 6. Wyniki

### 6.1. Wyniki z pierwszej publikacji pt. „Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland”

#### 6.1.1. Odpowiedź na leczenie w całej grupie badanej

- Wszyscy pacjenci poprawili wzrastanie  $\Delta$ Ht SDS średnio o 0,57 w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii. W drugim roku (między 12–24 miesiącem)  $\Delta$ Ht SDS wynosiła 0,38, co oznacza, że w ciągu 2 lat terapii odpowiedź na leczenie całej badanej grupy wynosiła średnio  $\Delta$ Ht SDS 0,95.
- W całej grupie badanej kryterium złej odpowiedzi na leczenie  $\Delta$ Ht SDS  $<0,3$  po pierwszym roku terapii spełniło 39 pacjentów (17%), podczas gdy w drugim roku było to 66 pacjentów (44%).
- Średnia różnica w tempie wzrastania dla całej grupy pacjentów wynosiła  $\Delta$ HV=2,94 cm/rok w pierwszym roku i  $\Delta$ HV=1,84 cm/rok w drugim roku leczenia. Stu dwudziestu trzech pacjentów (56%) spełniło kryterium  $\Delta$ HV $<3$  cm/rok po pierwszym roku leczenia i 99 (73%) w drugim roku leczenia.
- Odsetek pacjentów spełniających kryteria złej odpowiedzi na leczenie w pierwszym roku badania był niższy w podgrupie pacjentów, u których dojrzewanie oceniono na pierwszy stopień w skali Tannera niż u pacjentów z bardziej zaawansowanym dojrzewaniem.

#### 6.1.2. Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów z niecharakterystycznymi cechami dysmorfii

- Pacjenci z cechami dysmorfii (n=31) poprawili wzrastanie  $\Delta$ Ht SDS średnio o 0,54 w pierwszym roku terapii i o 0,35 SDS w drugim roku.
- W badanej grupie kryterium słabej odpowiedzi na leczenie  $\Delta$ Ht SDS  $<0,3$  po pierwszych 12 miesiącach terapii spełniło pięciu pacjentów (16%), natomiast w drugim roku — siedmioro (37%).
- Średnie  $\Delta$ HV w pierwszym roku terapii wynosiło 2,78 cm/rok, a w drugim roku 1,95 cm/rok.

- Siedemnastu pacjentów (59%) spełniło kryterium  $\Delta HV < 3$  cm/rok po pierwszym roku terapii, a 11 (61%) nie poprawiło tempa wzrastania o co najmniej 3cm po drugim roku terapii.

#### 6.1.3. Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów z FAS

- Pacjenci, u których zdiagnozowano alkoholowy zespół płodowy, mieli zarówno duży niedobór długości ciała przy urodzeniu (długość urodzeniowa SDS=-1,77), jak i masy ciała (masa urodzeniowa SDS=-4,24).
- Pacjenci w tej podgrupie wykazywali najwolniejsze tempo wzrastania przed leczeniem ( $HV_0=4,46$  cm/rok vs.  $HV_0 = 5,19$  cm/rok dla całej badanej grupy).
- Pacjenci, u których zdiagnozowano FAS poprawili wzrastanie  $\Delta Ht$  SDS średnio o 0,43 SDS w pierwszym roku terapii i o  $\Delta Ht$  0,36 SDS w drugim roku.
- W badanej podgrupie kryterium słabej odpowiedzi na leczenie  $\Delta Ht$  SDS < 0,3 po pierwszym roku terapii spełniło pięciu pacjentów (33%), a po drugim roku — troje (43%).
- Średni  $\Delta HV$  w pierwszym roku terapii wynosił 3,09 cm/rok, a w drugim roku  $\Delta HV$  wynosił 2,28 cm/rok.
- Siedmiu pacjentów (54%) po pierwszym roku terapii spełniało kryterium  $\Delta HV < 3$  cm/rok i 3 (60%) w drugim roku terapii.

#### 6.1.4. Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów z SRS

- Pacjenci, u których zdiagnozowano zespół Silvera-Russela, byli najmniejsi przy urodzeniu (masa urodzeniowa SDS=-4,43; długość urodzeniowa SDS=-2,28) i mieli najbardziej wyraźny niedobór wysokości ciała na początku leczenia rhGH ( $Ht_0$  SDS=-4,33).
- Pacjenci w tej podgrupie byli znacznie młodsi w momencie rozpoczęcia terapii: 84 miesiące (7 lat) w porównaniu do 108,5 miesiąca (9,04 roku) w całej badanej grupie.
- Pacjenci, u których zdiagnozowano SRS poprawili wysokość ciała  $\Delta Ht$  SDS średnio o 0,74 w pierwszym roku terapii i o  $\Delta Ht$  SDS 0,72 w drugim roku.
- Średnie  $\Delta HV$  w pierwszym roku terapii wynosiło 2,59 cm/rok, a w drugim roku  $\Delta HV$  wynosiło 3 cm/rok.
- Żaden z pacjentów z rozpoznaniem zespołu Silvera-Russela nie spełnił kryterium  $\Delta Ht$  SDS < 0,3 w całym analizowanym okresie.
- Pięciu pacjentów (62%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy i czterech pacjentów (67%) w drugim roku nie przyspieszyło wzrastania o 3 cm/rok.

#### 6.1.5. Porównanie kryteriów odpowiedzi na leczenie

- W analizowanym materiale złą odpowiedź na leczenie wyrażoną oboma przyjętymi kryteriami ( $\Delta Ht SDS < 0,3$  ORAZ  $\Delta HV < 3$  cm/rok) wykazano u 16% wszystkich chorych po pierwszym roku i 40% po drugim roku leczenia.
- Biorąc pod uwagę którekolwiek z przyjętych przez nas kryteriów ( $\Delta Ht SDS < 0,3$  LUB  $\Delta HV < 3$  cm/rok), odsetki te były istotnie wyższe; odpowiednio 58% chorych po pierwszym i 77% chorych po drugim roku leczenia.

#### 6.1.6. Dawka hormonu wzrostu

- Średnia początkowa dawka rhGH wynosiła 0,031 mg/kg/d (0,217 mg/kg/tydzień) i pozostawała podobna przez cały okres obserwacji

#### 6.1.7. Stężenie IGF-1

- Początkowo u 14 pacjentów stwierdzono niedobór IGF-1 (wartość  $< 3$  centyla dla wieku i płci).
- Podczas obserwacji u większości pacjentów obserwowano stężenie IGF-1 w prawidłowym zakresie, z kilkoma przypadkami, w których stężenia w trakcie kontrolnych oznaczeń znajdowały się  $> 97$  centyla.

#### 6.1.8. Ocena wieku kostnego

- Na początku badania średnia różnica pomiędzy wiekiem kalendarzowym a wiekiem kostnym wynosiła 25 miesięcy. Stosunek wieku kostnego do wieku kalendarzowego wynosił początkowo 0,75 i stopniowo wzrastał do 0,86.
- Pod koniec okresu obserwacji średnia różnica pomiędzy wiekiem kalendarzowym a wiekiem kostnym wynosiła 16 miesięcy.
- Największą początkową różnicę zaobserwowano w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem SRS.

## 6.2. Wyniki z drugiej publikacji pt. „Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland”

### 6.2.1. Stężenie IGF-1 w stosunku do normy lokalnej lub populacyjnej (włoskiej)

- Na początku leczenia rhGH 185 pacjentów (81%) pozostawało w prawidłowym zakresie stężenia IGF-1 w odniesieniu do lokalnych norm i 215 (94%) w odniesieniu do norm populacyjnych (włoskich). Po 12 miesiącach leczenia 56 pacjentów (24%) wykazywało wartości IGF-1 >97 centyla w odniesieniu do normy lokalnej, a 8 (3,5%) w odniesieniu do normy populacyjnej;  $p < 0,001$ .
- Po 24 miesiącach leczenia wartości te wynosiły: 47 (33%) >97 centyla według normy lokalnej vs. 6 (4,2%) według normy populacyjnej;  $p < 0,001$ .

### 6.2.2. Stężenie IGF-1 w grupie pacjentów ze złą odpowiedzią na leczenie ( $\Delta$ Ht SDS <0,3)

- Po 12 miesiącach leczenia 37 pacjentów (16%) spełniło kryterium złej odpowiedzi na leczenie zdefiniowane przez  $\Delta$ Ht SDS <0,3 i 64 pacjentów (44%) po 24 miesiącach leczenia.
- Po 12 miesiącach leczenia rhGH u 8 (22%) pacjentów, którzy spełnili kryterium słabej odpowiedzi na leczenie, wartości IGF-1 były podwyższone >97 centyla dla lokalnych norm i u 3 (8,1%) dla norm populacyjnych. Po 24 miesiącach leczenia wartości te wynosiły: 18 (28%) >97 centyla według normy lokalnej vs. 3 (4,7%) według normy populacyjnej;  $p < 0,001$ .

### 6.2.3. Pacjenci ze zredukowaną dawką rhGH z powodu podwyższonego stężenia IGF-1 w zależności od normy lokalnej lub populacyjnej

- Po 12 miesiącach 39 pacjentów (17%) wymagało zmniejszenia dawki hormonu wzrostu, z czego w odniesieniu do normy lokalnej 12 (25%) miało podwyższony poziom IGF-1 >97 centyla, a 5 (13%) w odniesieniu do normy populacyjnej;  $p < 0,05$ .
- Po 24 miesiącach 35 (25%) pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, z czego 23 (66%) miało podwyższony poziom IGF-1 w odniesieniu do lokalnej normy i 4 (11%) w odniesieniu do normy populacyjnej;
- Grupa pacjentów, u których nie zmniejszono dawki rhGH, obejmowała także osoby z podwyższonym stężeniem IGF-1 >97 centyla.

## 7. Wnioski

### 7.1. Odpowiedź na leczenie hormonem wzrostu dzieci urodzonych jako SGA w populacji sześciu ośrodków akademickich

1. Pomimo starannej i szczegółowej kwalifikacji pacjentów do programu terapeutycznego, 17% z nich nie odnosi korzyści z pierwszego roku terapii, a 44% z drugiego roku, biorąc pod uwagę parametr  $\Delta Ht SDS < 0,3$ . Kryterium  $\Delta HV < 3$  cm/rok wykazuje wyższy odsetek pacjentów ze słabą odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 56% w pierwszym roku i 73% w drugim roku).
2. Pomimo wysokich wskaźników słabej odpowiedzi na leczenie, zarówno Ht SDS, jak i HV w całej badanej grupie i we wszystkich podgrupach uległy istotnej statystycznie poprawie. Pacjenci z SRS byli znacznie młodsi na początku badania i wykazywali najlepszą odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji.
3. Pacjenci przed rozpoczęciem dojrzewania lepiej odpowiadali na leczenie w porównaniu całą grupą badaną. Niezależnie od stopnia dojrzewania w momencie rozpoczęcia leczenia, najlepszą odpowiedź obserwowano po pierwszych 12 miesiącach terapii.
4. Pacjenci z alkoholowym zespołem płodowym prezentowali najwolniejsze tempo wzrastania przed leczeniem i byli najpóźniej kwalifikowani do Programu Lekowego.
5. Badanie wykazało, że w zależności od przyjętego kryterium oceny odpowiedzi na leczenie uzyskuje się różne odsetki pacjentów. Ocena tempa wzrastania wykazywała wyższy odsetek pacjentów ze złą odpowiedzią na leczenie.
6. Dokładne monitorowanie prowadzonej terapii, indywidualne podejście do pacjenta, weryfikacja dawkowania, sposobu leczenia i decyzja o jego kontynuacji po roku są niezbędne do optymalizacji efektów leczenia.
7. W celu utrzymania dobrego HV zaleca się indywidualizację dawkowania GH u dzieci z SGA.

## 7.2. Trudności w interpretacji stężenia IGF-1 w trakcie terapii rhGH dzieci SGA w populacji sześciu ośrodków uniwersyteckich

1. W zależności od przyjętej normy istotny odsetek dzieci ma stwierdzone podwyższone stężenie IGF-1 powyżej górnej granicy normy, a co za tym idzie doświadcza redukcji dawki rhGH, co może negatywnie wpływać na tempo wzrostu i końcowy efekt leczenia.
2. Optymalne byłoby oznaczanie stężenia IGF-1 u wszystkich pacjentów objętych Programem Lekowym w tym samym laboratorium i przy użyciu tej samej metody, ale jest to trudne do osiągnięcia w kraju o populacji podobnej do polskiej.
3. W związku z rosnącą liczbą pacjentów z niskorosłością leczonych hormonem wzrostu zasadne wydaje się stworzenie norm IGF-1 dedykowanych każdej z podgrup leczonych rhGH.

## **8. Publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej**



## Article

# Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland

Marta Glińska <sup>1,\*</sup>, Mieczysław Walczak <sup>1</sup>, Beata Wikiera <sup>2</sup>, Beata Pyrżak <sup>3</sup>, Anna Majcher <sup>3</sup>, Monika Paluchowska <sup>3</sup>, Aneta Gawlik <sup>4</sup>, Aleksandra Antosz <sup>4</sup>, Marcin Kusz <sup>4</sup>, Artur Bossowski <sup>5</sup>, Karolina Stożek <sup>5</sup>, Anna Wędrychowicz <sup>6</sup>, Jerzy Starzyk <sup>6</sup> and Elżbieta Petriczko <sup>1,\*</sup>

- <sup>1</sup> Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Disorders and Cardiology of the Developmental Age, Pomeranian Medical University, 71-252 Szczecin, Poland; sekr.pediatrii@spsk1.szn.pl
- <sup>2</sup> Department of Endocrinology and Diabetology of Children and Adolescents, Wrocław Medical University, 50-368 Wrocław, Poland; kep@usk.wroc.pl
- <sup>3</sup> Department of Pediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; endokrynologia.dsk@uckwum.pl (B.P.); amajcher@wum.edu.pl (A.M.); mpaluchowska@wum.edu.pl (M.P.)
- <sup>4</sup> Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology with Division of Sex Development Disorders, Medical University of Silesia, Upper Silesia Children's Health Centre, 40-752 Katowice, Poland; endo\_sk6@sum.edu.pl (A.G.); aantosz@sum.edu.pl (A.A.); marcin.kusz@gmail.com (M.K.)
- <sup>5</sup> Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, 15-274 Białystok, Poland; abossowski@hotmail.com (A.B.); 2klchdz@umb.edu.pl (K.S.)
- <sup>6</sup> Department of Endocrinology of Children and Young Adults, Jagiellonian University Medical College, 30-663 Krakow, Poland; endodim@cm-uj.krakow.pl (A.W.); jerzy.starzyk@uj.edu.pl (J.S.)
- \* Correspondence: mkotkowiak@gmail.com (M.G.); elzbieta.petriczko@pum.edu.pl (E.P.)



**Citation:** Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096>

Received: 28 March 2022  
 Accepted: 27 May 2022  
 Published: 30 May 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Short stature resulting from SGA is an obligatory indication for treatment with rhGH. The aim of the study was to assess the response to rhGH treatment in patients treated in the years 2016–2020 in six clinical centers in Poland. During the analysis, auxological data were collected, and anthropometrical parameters (Ht, SDS Ht, HV and ΔHV) were reassessed. Subgroups of patients with dysmorphic features (DYSM), fetal alcohol syndrome (FAS) and Silver-Russel syndrome (SRS) were selected. The study group consisted of 235 children (137 boys). The medium initial age was 9.08 years, and 190 patients were in the prepubertal stage. The poor response to treatment was defined as ΔHt SDS < 0.3 and/or ΔHV < 3 cm/year. Seventeen per cent of all patients after the first year and 44% after the second year met the ΔHt SDS < 0.3 criterion, and 56% during the first and 73% during the second year met the ΔHV < 3 cm/year criterion. Our data suggest that patients with SRS may show the best response to treatment, which was sustained throughout the follow-up period. The best response in all subgroups was observed during the first 12 months of therapy. Although the proportion of patients meeting the poor response criteria was high, only a few patients exceeded the 97th percentile for IGF-1 concentration during the first year of treatment. This might suggest that increasing the dose of rhGH in the second treatment year in order to sustain accelerated HV would be safe in these patients.

**Keywords:** recombinant human growth hormone; SGA; FAS; Silver-Russel syndrome

## 1. Introduction

The problem of short stature has for many years been one of the main issues in paediatric endocrinology. Short for gestational age (SGA) is defined as birth weight and/or length that is at least two standard deviations (SDS) below the mean for gestational age in the population [1]. Intrauterine growth retardation (IUGR) can be defined as foetuses that, for pathological reasons, have not fully exploited their growth potential [2].

It is estimated that worldwide, about 3–10% of children are born with low birth weight [3]. According to data from the Central Statistical Office, in Poland in 2019, about 21,000 neonates were born with a birth weight < 2500 g, which is 5.46% of all live births [4]. Most children with SGA accelerate growth and catch up with the population norm within the first 6–12 months of life. Approximately 10% of children do not catch up and require further diagnostic and therapeutic interventions [5]. There is growing evidence that both an unfavourable intrauterine environment and rapid postnatal weight gain in young children born with SGA contribute to the risk of developing chronic diseases and low growth in adulthood. In Poland, short stature resulting from SGA has been an obligatory indication for treatment with rhGH since 2015. According to data from the Polish National Growth Hormone Treatment Registry, 1077 children diagnosed with SGA were receiving rhGH in 2021.

Over the years, during treatment monitoring, it has been observed that about a dozen per cent of patients (10–20%) do not meet the criteria for a good response to treatment after one year of therapy [5]. At the same time, it was noted that the response to treatment in the first year is crucial in determining the patient's prognosis in terms of final body height and the possibility of achieving maximum benefit from the treatment provided [6].

Thus far, no clear definition of a poor (unsatisfactory) response to treatment has been established. According to the available clinical analyses, it is proposed to use various anthropometric parameters obtained during subsequent follow-up visits, e.g., growth rate expressed in cm/year (height velocity—HV), the difference in body height at baseline and body height after 12 months of treatment ( $\Delta$ Ht) expressed in SDS or cm [7].

In the available literature, there are few studies evaluating the response to rhGH treatment of patients with SGA in European populations, while there are no studies referring to the Polish population [8,9]. The aim of this study was to evaluate the response to treatment in short stature patients with SGA based on the population of patients from six university centres providing rhGH therapy in Poland and compare the usefulness of parameters for assessing response to treatment.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

The study was observational in its nature. Auxological data of patients treated with rhGH between 2016 and 2020 at six university clinical centres (Szczecin, Katowice, Wrocław, Krakow, Warsaw and Białystok) were collected and analysed retrospectively.

Patients are eligible for the Polish rhGH treatment programme dedicated to short stature children with SGA according to the unified guidelines [10]. The inclusion criteria are as follows: short stature defined by Ht < 3 percentile and  $\Delta$ HV < -1 SDS according to Polish population norms; age > 4 years; GH concentration  $\geq$  10 ng/mL as determined by 2 of 4 growth hormone secretion stimulation tests (tests with clonidine, L-Dopa, arginine or insulin) or by a nocturnal growth hormone secretion test (at least five GH measurements); birth weight or length < -2 SD for gestational age and sex according to population norms; BA < 14 years in girls and BA < 16 years in boys (assessed by Greulich–Pyle method); exclusion of contraindications to GH therapy with contrast-enhanced CT or MRI of hypothalamic-pituitary region and exclusion of other causes of short stature. All of the criteria had to be fulfilled.

Patients with dysmorphic features at the time of qualification for rhGH treatment undergo additional genetic testing. The diagnosis of FAS is made based on clinical findings, characteristic features of dysmorphia and a history of alcohol abuse during pregnancy. When SRS is clinically suspected, genetic testing is performed. Prior to the treatment, all of the short stature girls had to have karyotype testing provided. There are still patients with dysmorphic features who, despite extensive diagnostics, do not receive a clear diagnosis of any known genetic syndrome or chronic disease.

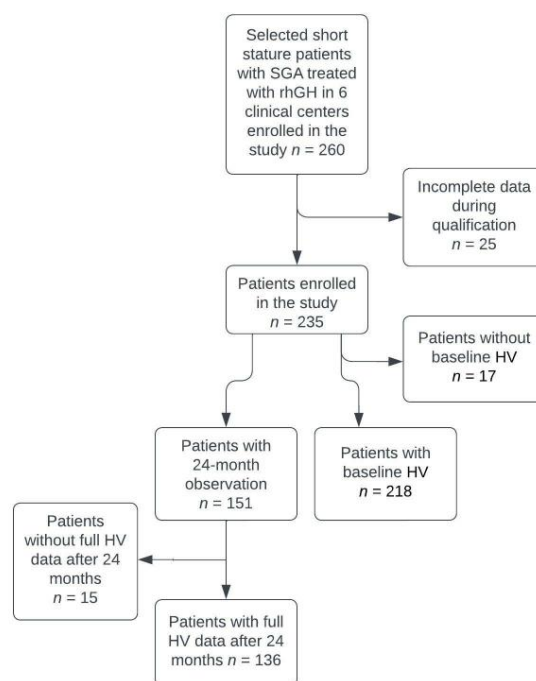
Once the patient is enrolled in the rhGH programme, they are obliged to attend follow-up visits—initially every 3 months during the first year of treatment, later every 6 months.

During the visits, unified tests (including anthropometric measurements, laboratory testing and BA assessment) are performed. For the aim of this study, data from the qualification process as well as data from routine follow-up visits at 12 and 24 months ( $\pm 3$  months) were collected using a nationwide monitoring system.

General termination criteria for the GH treatment include the following: exfoliation of the femoral head; pseudo-tumor cerebri; diabetes mellitus; diagnosis or recurrence of proliferative disease; lack of consent by the patient (or the legal guardian) to continue treatment or poor compliance; unsatisfactory treatment effect defined as  $\Delta HV < 2$  cm/year; BA > 14 years for a girl and BA > 16 years for a boy; significantly aggravated disorders of body proportions; large congenital malformations impairing basic vital functions; chromosomal aberrations associated with increased risk of proliferative diseases; elevated IGF-1 levels in relation to age and sex observed 3 months after discontinuation of growth hormone therapy.

The aim of this study was to evaluate the clinical response to rhGH treatment in the selected population. All patients included in our study group were successfully qualified for rhGH treatment according to unified guidelines. The inclusion criteria for our study were a short stature defined as Ht < 3 percentile or Ht <  $-2$  SDS for the Polish population norms, diagnosis of SGA defined as birth weight or length <  $-2$  SD for gestational age and sex according to population norms and treatment with growth hormone for at least 12 months. The exclusion criteria were advanced puberty during treatment and poor compliance.

The data collection process is shown in Figure 1.



**Figure 1.** Data collection process. SGA: short for gestational age; rhGH: recombinant human growth hormone; HV: height velocity.

## 2.2. Population

The study group consisted of 235 children (137 boys). The mean age at the onset of therapy was 109 months (9.08 years). The mean bone age for the study group was 84 months (7 years). In 190 patients at the beginning of the therapy, puberty had not started yet (Tanner stage 1); 32 patients were classified as Tanner stage 2, 10 patients as stage 3 and

3 patients as stage 4. The mean birth weight expressed in SDS was  $-3.24$ . The mean body height before treatment expressed in SDS was  $-3.05$ . The mean rhGH dose at the start of treatment was  $0.031$  mg/kg/d. The characteristics of the study group are shown in Table 1.

**Table 1.** Selected background characteristics of the study group.

Characteristic	All Mean (SD)	Uncharacteristic Features of Dysmorphia Mean (SD)	FAS Mean (SD)	SRS Mean (SD)
<i>n</i>	235	31	15	9
Gender				
F	98	13	6	4
M	137	18	9	5
Age at onset of treatment [months]	109 (35)	100 (35)	110 (29)	84 (30)
Tanner stage at onset of treatment				
1	190	27	11	8
2	32	3	4	1
3	10	0	0	0
4	3	1	0	0
Mother's height, SDS	$-1.02$ (1.26)	$-0.41$ (1.84)	$-0.53$ (0.41)	$-0.89$ (0.78)
Father's height, SDS	$-0.98$ (1.22)	$-0.75$ (1.17)	$-0.68$ (1.40)	$-0.84$ (1.25)
MPH	166 (13)	169 (11)	170.6 (5.1)	168.8 (6.0)
Birth weight, SDS	$-3.24$ (1.16)	$-3.22$ (1.12)	$-4.24$ (1.48)	$-4.43$ (1.31)
Birth length, SDS	$-0.98$ (1.54)	$-0.96$ (1.40)	$-1.77$ (1.51)	$-2.28$ (2.34)
GH0 dose [mg/kg/d]	0.031(0.005)	0.032 (0.006)	0.029 (0.005)	0.031 (0.004)
GH12 dose [mg/kg/d]	0.033 (0.005)	0.034 (0.006)	0.032 (0.006)	0.033 (0.004)
GH24 dose [mg/kg/d]	0.030 (0.004)	0.032 (0.004)	0.032 (0.004)	0.034 (0.003)
Ht0, SDS	$-3.05$ (0.79)	$-3.24$ (0.86)	$-3.00$ (0.51)	$-4.33$ (1.59)
HV before treatment [cm/year]	5.19 (1.45)	5.11 (1.31)	4.46 (1.07)	5.27 (1.85)
BMI0	14.73 (2.05)	14.7 (3.3)	13.95 (1.39)	13.03 (0.85)
BMI12	15.36 (2.39)	15.1 (3.5)	14.67 (1.56)	13.71 (1.62)
BMI24	15.71 (2.55)	15.45 (3.32)	14.31 (1.49)	14.89 (2.24)

Data are expressed as mean (standard deviation). FAS: Fetal Alcohol Syndrome; SRS: Silver-Russel syndrome; SDS: standard deviation score; HV: height velocity; BMI: body mass index.

In addition, patients were divided into subgroups for detailed analysis of response to treatment: (1) patients with a diagnosis of Fetal Alcohol Syndrome (FAS) based on dysmorphia (shortened palpebral fissures, smooth philtrum, thin upper vermillion) and history of alcohol abuse during pregnancy; (2) patients with a genetically and phenotypically confirmed diagnosis of Silver-Russel syndrome (SRS); and (3) patients with other visible dysmorphic features that did not allow a clear diagnosis of FAS or SRS (e.g., triangular skull, hypotelorism, epicanthus, microcephaly, syndactyly, etc.). Patients were also divided into subgroups according to the Tanner scale. The characteristics of each subgroup are presented in Table 1.

### 2.3. Data Collection

The study included: (a) perinatal data: duration of pregnancy (Hbd), birth weight, SDS birth weight, birth length, SDS birth length, Apgar score, maternal nicotine and/or alcohol abuse during pregnancy, type of hypotrophy and multiple pregnancies; (b) family history: maternal height (Ht), mother's SDS Ht, father's Ht, father's SDS Ht and mean parental height MPH; (c) anthropometric data at baseline: age, sex, Tanner pubertal stage, Ht, SDS Ht, growth rate (HV), weight, body mass index (BMI), bone age (BA), maximum GH concentration [ng/mL] in stimulation tests, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentration [ng/mL] and rhGH dose [mg/kg/d]; (d) additional history data: features of fetal alcohol syndrome (FAS), confirmed diagnosis of Silver-Russel syndrome (SRS), visible uncharacteristic features of dysmorphia and presence of additional chronic disease. Ht, SDS Ht, HV, body weight, BMI, BA, rhGH dose and IGF-1 levels were reassessed after 12 and 24 months of therapy, respectively.

Anthropometric data were collected during routine follow-up visits at 12 and 24 months ( $\pm 3$  months) after the beginning of treatment. Height was measured 3 times using a Harpenden stadiometer (with an accuracy of  $\pm 0.1$  cm), and the arithmetic mean was taken. Bodyweight was measured using certified medical scales (with an accuracy of  $\pm 100$  g).

### 2.4. Data Analysis

Anthropometric parameters were converted to SDS using the auxological index calculator (by U. Smyczyńska and P. Smyczyńska) and based on Polish centile grids of Warsaw children from 2001 [11]. Ponderal index (PI) = birth weight (g)  $\times$  100/birth length [3] ( $\text{cm}^3$ ) was calculated to assess the type of hypotrophy. PI values  $< 2.2$  were associated with asymmetrical hypotrophy (AH) and PI  $> 2.2$ —with symmetrical (SH) [12]. MPH was calculated from the formula MPH = (maternal Ht [cm] + paternal Ht [cm] + 13 cm for boys /  $-13$  cm for girls) / 2. Bone age was assessed by a qualified radiologist in each clinical center using the Greulich-Pyle method on the basis of a radiogram of the hand and wrist of the non-dominant hand. The stage of puberty was assessed according to the Tanner scale. IGF-1 centile values were calculated from data presented by Bedogni et al. [13].

Unsatisfactory response to treatment was defined by two criteria: (1) the difference in body height ( $\Delta$ Ht) between treatment initiation and follow-up at 12 and 24 months less than 0.3 SDS and (2)  $\Delta$ HV acceleration of less than 3 cm/year from the pre-treatment growth rate. Patients were divided into groups according to treatment response: poor response ( $\Delta$ Ht SDS  $< 0.3$  and/or  $\Delta$ HV  $< 3$  cm/year) and good response ( $\Delta$ Ht SDS  $\geq 0.3$  and/or  $\Delta$ HV  $\geq 3$  cm/year).

### 2.5. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the R programming and statistical environment ("R environment: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing", Vienna, Austria, version: 4.0.4).

Descriptive statistics were performed to describe individual subgroups by providing: numbers and percentages of individual subgroups for qualitative data and ranges and means for quantitative data. Significance was set at  $p < 0.05$ .

### 2.6. Ethical and Legal Considerations

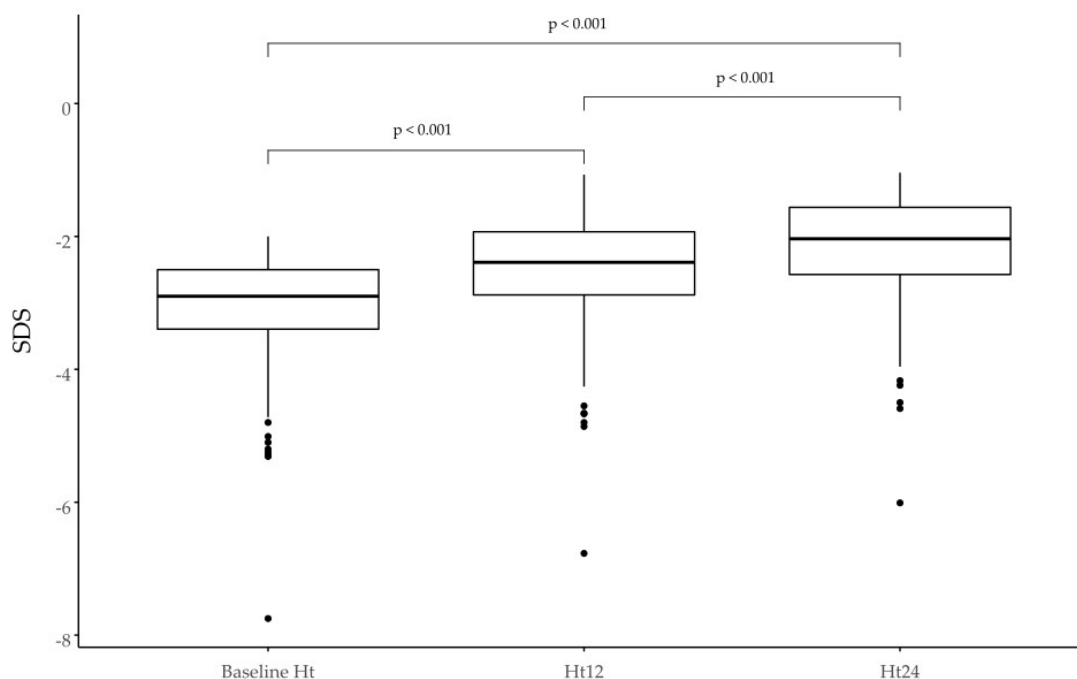
The study was conducted in accordance with the Statute of the Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Disorders and Cardiology of the Developmental Age (Statute no. WMS-123/01/S/12/2019), approved by Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland. The study was observational in nature. Parents of all children treated with rhGH in Poland consented to the treatment prior to its initiation. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki.

### 3. Results

#### 3.1. Response to Treatment in the Whole Study Group

All patients improved growth  $\Delta$ Ht SDS by an average of 0.57 during the first 12 months of therapy. In the second year (12–24 months),  $\Delta$ Ht SDS was 0.38, which means that over the 2 years of therapy, the response of the entire study group averaged  $\Delta$ Ht SDS of 0.95.

In the group in question, the criterion of poor response to treatment  $\Delta$ Ht SDS < 0.3 after the first year of therapy was met by 39 patients (17%), while in the second year, it was 66 patients (44%). Selected growth parameters are shown in Table 2 and Figures 2 and 3.

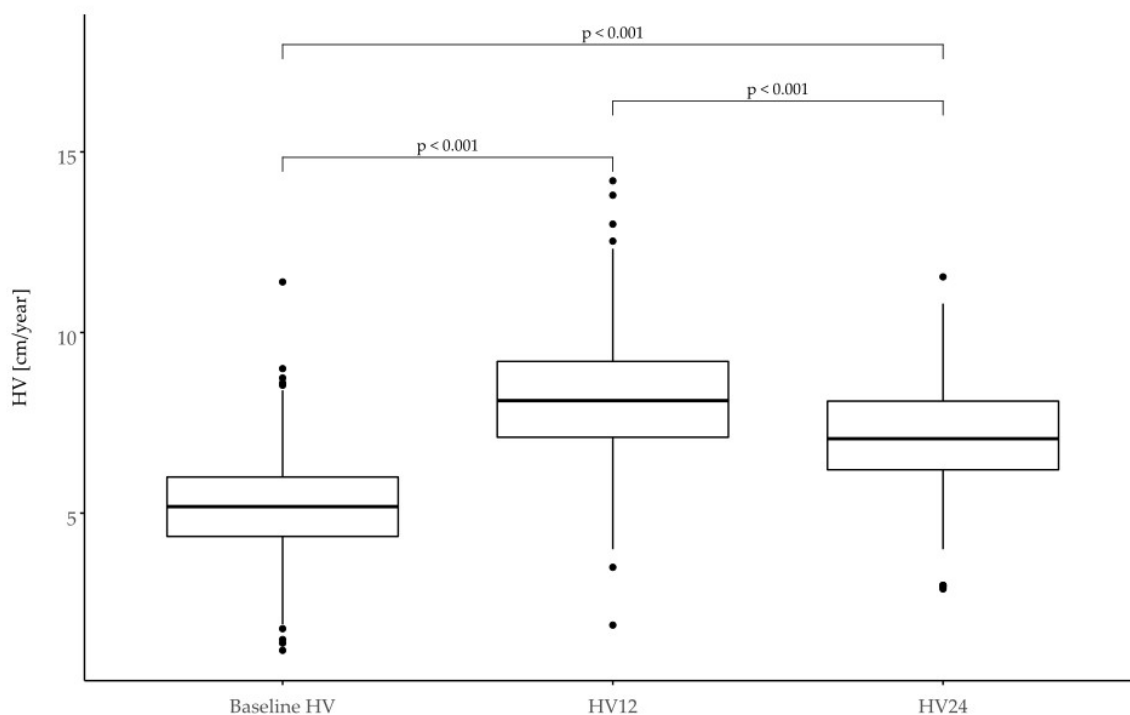


**Figure 2.** Growth in SGA children is expressed as the change in height (Ht) SD score at the baseline and after 12 and 24 months of treatment.

**Table 2.** Selected growth parameters observed during the treatment.

Characteristic	All Mean (SD)	Uncharacteristic Features of Dysmorphia Mean (SD)	FAS Mean (SD)	SRS Mean (SD)
Ht0 SDS	−3.05 (0.79)	−3.24 (0.86)	−3.00 (0.51)	−4.33 (1.59)
Ht12 SDS	−2.48 (0.78)	−2.70 (0.89)	−2.58 (0.58)	−3.60 (1.56)
Ht24 SDS	−2.19 (0.85)	−2.39 (0.97)	−2.12 (0.56)	−3.32 (1.54)
$\Delta$ Ht SDS 12-0	0.57 (0.33)	0.54 (0.43)	0.43 (0.31)	0.74 (0.22)
$\Delta$ Ht SDS 24-12	0.38 (0.33)	0.35 (0.36)	0.36 (0.14)	0.72 (0.21)
$\Delta$ Ht SDS 24-0	0.96 (0.49)	1.00 (0.54)	0.86 (0.19)	1.48 (0.37)
HV0 [cm/year]	5.19 (1.45)	5.11 (1.31)	4.46 (1.07)	5.27 (1.85)
HV12 [cm/year]	8.15 (1.75)	8.05 (1.87)	7.52 (1.62)	7.92 (1.54)
HV24 [cm/year]	7.17 (1.74)	7.09 (2.17)	7.03 (1.13)	8.20 (1.45)

Data are expressed as mean (standard deviation). FAS: Fetal Alcohol Syndrome; SRS: Silver-Russel syndrome; Ht: height; SDS: standard deviation score; HV: height velocity.



**Figure 3.** High velocity (HV) in SGA children expressed in cm/year at the baseline and after 12 and 24 months of treatment.

The mean difference in growth rate for the entire patient group was  $\Delta HV = 2.94$  cm/year in the first year and  $\Delta HV = 1.84$  cm/year in the second year. One hundred and twenty-three patients (56%) met the criterion  $\Delta HV < 3$  cm/year after the first year of therapy and 99 (73%) in the second year of treatment. The response to treatment in different subgroups is shown in Table 3.

**Table 3.** Response to rhGH treatment in different subgroups.

After 12 Months			
Group	N	$\Delta Ht$ SDS < 0.3	$\Delta Ht$ SDS $\geq$ 0.3
All	235 (100%)	39 (17%)	196 (83%)
Uncharacteristic features of dysmorphia	31 (100%)	5 (16%)	26 (84%)
FAS	15 (100%)	5 (33%)	10 (67%)
SRS	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)
After 24 Months			
Group	N	$\Delta Ht$ SDS < 0.3	$\Delta Ht$ SDS $\geq$ 0.3
all	151 (100%)	66 (44%)	85 (56%)
Uncharacteristic features of dysmorphia	19 (100%)	7 (37%)	12 (63%)
FAS	7 (100%)	3 (43%)	4 (57%)
SRS	7 (100%)	0 (0%)	7 (100%)

Table 3. Cont.

After 12 Months			
Group	N	$\Delta HV < 3$ cm/year	$\Delta HV \geq 3$ cm/year
all	218 (100%)	123 (56%)	95 (44%)
Uncharacteristic features of dysmorphia	29 (100%)	17 (59%)	12 (41%)
FAS	13 (100%)	7 (54%)	6 (46%)
SRS	8 (100%)	5 (62%)	3 (38%)
After 24 Months			
Group	N	$\Delta HV < 3$ cm/year	$\Delta HV \geq 3$ cm/year
all	136 (100%)	99 (73%)	37 (27%)
Uncharacteristic features of dysmorphia	18 (100%)	11 (61%)	7 (39%)
FAS	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)
SRS	6 (100%)	4 (67%)	2 (33%)

FAS: Fetal Alcohol Syndrome; SRS: Silver-Russel syndrome; Ht: height; HV: height velocity; SDS: standard deviation score.

The percentage of patients meeting the criteria for a poor response to treatment in the first year of the study was lower in the subgroup of patients whose puberty was assessed at Tanner stage 1 (1TS) ( $n = 190$ )  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3 = 28$  (15%) than patients with more advanced puberty—Tanner stage 2 (2TS) ( $n = 32$ )  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3 = 7$  (22%), with puberty stage 3 (3TS) ( $n = 10$ )  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3 = 2$  (20%) or with puberty stage 4 (4TS) ( $n = 3$ )  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3 = 2$  (67%). In the second year, the response to treatment according to pubertal stage was as follows: 1TS ( $n = 132$ )  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3 = 54$  (41%), 2TS ( $n = 14$ )  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3 = 10$  (71.43%), 3TS ( $n = 5$ )  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3 = 2$  (50%). After 24 months of therapy in the study group there were no more patients in pubertal stage 4, which means that they completed the treatment at an earlier stage.

Details of the percentages of patients at each pubertal stage meeting the criterion of  $\Delta HV < 3$  cm/year can be found in Table 4. A total of two patients (20%) with puberty assessed grade 3 and one patient (33%) assessed grade 4 accelerated growth by at least 3 cm/year, and none of them improved their growth rate beyond the required value during the second year of therapy.

Table 4. Response to treatment according to pubertal stage.

After 12 Months			
Tanner Stage	N	$\Delta Ht$ SDS $< 0.3$	$\Delta Ht$ SDS $\geq 0.3$
1	190 (100%)	28 (15%)	162 (85%)
2	32 (100%)	7 (22%)	25 (78%)
3	10 (100%)	2 (20%)	8 (80%)
4	3 (100%)	2 (67%)	1 (33%)
After 24 Months			
Tanner Stage	N	$\Delta Ht$ SDS $< 0.3$	$\Delta Ht$ SDS $\geq 0.3$
1	132 (100%)	54 (41%)	78 (59%)
2	14 (100%)	10 (71%)	4 (29%)
3	5 (100%)	2 (40%)	3 (60%)
After 12 Months			
Tanner Stage	N	$\Delta HV < 3$ cm/year	$\Delta HV \geq 3$ cm/year
1	174 (100%)	103 (59%)	71 (41%)
2	31 (100%)	10 (32%)	21 (68%)
3	10 (100%)	8 (80%)	2 (20%)
4	3 (100%)	2 (67%)	1 (33%)



Table 4. Cont.

After 24 Months			
Tanner Stage	N	$\Delta HV < 3$ cm/year	$\Delta HV \geq 3$ cm/year
1	117 (100%)	84 (72%)	33 (28%)
2	14 (100%)	10 (71%)	4 (29%)
3	5 (100%)	5 (100%)	0 (0%)

FAS: Fetal Alcohol Syndrome; SRS: Silver-Russel syndrome; Ht: height; HV: height velocity, SDS: standard deviation score.

### 3.2. Response to Treatment in Patients with Uncharacteristic Dysmorphic Features

Patients with non-characteristic dysmorphic features constituted the largest subgroup of those listed in the study.

Patients with dysmorphic features ( $n = 31$ ) improved growth  $\Delta Ht$  SDS by an average of 0.54 SDS during the first year of therapy and by 0.35 SDS during the second year. The mean  $\Delta HV$  during the first year of therapy was 2.78 cm/year, and during the second year,  $\Delta HV$  was 1.95 cm/year.

In the study group, the criterion of poor response to treatment  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3$  after the first 12 months of therapy was met by five patients (16%), while in the second year was by seven children (37%). Seventeen patients (59%) met the criterion  $\Delta HV < 3$  cm/year after the first year of therapy, and 11 (61%) did not improve their growth rate by at least 3 cm. Response to treatment is shown in Table 3.

### 3.3. Response to Treatment in Patients with FAS

Patients diagnosed with fetal alcohol syndrome had both severe shortage of body length at birth (birth length SDS =  $-1.77$ ) and body weight (birth weight SDS =  $-4.24$ ). Patients in this subgroup presented the slowest growth rate before therapy ( $HV_0 = 4.46$  cm/year vs. mean  $HV_0 = 5.19$  cm/year for the whole study group).

Patients diagnosed with FAS ( $n = 15$ ) improved growth  $\Delta Ht$  SDS on average by 0.43 SDS during the first year of therapy and by 0.36 SDS during the second year. The mean  $\Delta HV$  in the first year of therapy was 3.09 cm/year, and in the second year,  $\Delta HV$  was 2.28 cm/year.

In the study subgroup, the criterion of poor response to treatment  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3$  after the first year of therapy was met by five patients (33%), while in the second year, it was by three children (43%).

Seven patients (54%) after the first year of therapy met the criterion of  $\Delta HV < 3$  cm/year and 3 (60%) in the second year of therapy. Response to treatment is shown in Table 3.

### 3.4. Response to Treatment in Patients with SRS

Patients diagnosed with Silver-Russel syndrome were smallest at birth (birth weight SDS =  $-4.43$ ; birth length SDS =  $-2.28$ ) and had the most pronounced body height deficiency at the start of rhGH treatment ( $Ht_0$  SDS =  $-4.33$ ). Patients in this subgroup were significantly younger at the start of therapy: 84 months (7 years) vs. 108.5 months (9.04 years) for the entire study group.

Patients diagnosed with SRS ( $n = 9$ ) improved growth  $\Delta Ht$  SDS by an average of 0.74 SDS during the first year of therapy and by 0.72 SDS during the second year. The mean  $\Delta HV$  during the first year of therapy was 2.59 cm/year, and during the second year,  $\Delta HV$  was 3 cm/year.

None of the patients diagnosed with Silver-Russel syndrome met the  $\Delta Ht$  SDS  $< 0.3$  criterion throughout the analysed period. Five patients (62%) during the first 12 months and four patients (67%) during the second year did not accelerate growth by 3 cm/year. Response to treatment is shown in Table 3.

### 3.5. Comparison of Criteria for Evaluating Response to Treatment

In the analysed material, inadequate response to treatment expressed by both adopted criteria was fulfilled by 16% of all patients after the first year and 40% after the second year. Considering any criterion adopted by us, these percentages were significantly higher; 58% of patients after the first and 77% of patients after the second year of treatment, respectively. The values for the different subgroups analysed in the study are shown in Table 5.

**Table 5.** Comparison of different growth response criteria to rhGH treatment.

After 12 Months			
Group	N	$\Delta$ Ht SDS < 0.3 or $\Delta$ HV < 3 cm/year	$\Delta$ Ht SDS < 0.3 and $\Delta$ HV < 3 cm/year
All	218 (100%)	126 (58%)	34 (16%)
Uncharacteristic features of dysmorphia	29 (100%)	18 (62%)	4 (14%)
FAS	13 (100%)	8 (62%)	3 (23%)
SRS	8 (100%)	5 (62%)	0 (0%)
After 24 Months			
Group	N	$\Delta$ Ht SDS < 0.3 or $\Delta$ HV < 3 cm/year	$\Delta$ Ht SDS < 0.3 and $\Delta$ HV < 3 cm/year
All	136 (100%)	105 (77%)	54 (40%)
Uncharacteristic features of dysmorphia	18 (100%)	11 (61%)	6 (40%)
FAS	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)
SRS	6 (100%)	4 (67%)	0 (0%)

FAS: Fetal Alcohol Syndrome; SRS: Silver-Russel syndrome; Ht: height; HV: height velocity, SDS: standard deviation score.

### 3.6. rhGH Dose

The mean initial dose of rhGH was 0.031 mg/kg/d (0.217 mg/kg/week) and remained at a similar level throughout the observation period (Table 1).

### 3.7. IGF-1 Concentration

Initially, 14 patients were found to be IGF-1 deficient (value < 3rd percentile for age and sex). During follow-up, most patients were observed to have IGF-1 within the normal range, with few cases where control values were >97th percentile. Detailed data are presented in Table 6 and in Figure 4.

**Table 6.** Percentile values of IGF-1 in different subgroups.

Characteristic	All Mean (SD)	Uncharacteristic Features of Dysmorphia Mean (SD)	FAS Mean (SD)	SRS Mean (SD)
<b>IGF-1 Percentile at Baseline</b>				
<3 percentile	14	4	0	1
3–97 percentile	219	26	14	8
>97 percentile	0	0	0	0
<b>IGF-1 percentile after 12 months</b>				
<3 percentile	1	0	0	0
3–97 percentile	222	30	14	9
>97 percentile	8	1	1	0

Table 6. Cont.

Characteristic	All Mean (SD)	Uncharacteristic Features of Dysmorphia Mean (SD)	FAS Mean (SD)	SRS Mean (SD)
IGF-1 percentile after 24 months				
<3 percentile	1	0	0	0
3–97 percentile	140	17	7	6
>97 percentile	7	1	0	1

Data are expressed as mean (standard deviation). FAS: Fetal Alcohol Syndrome; SRS: Silver-Russel syndrome; IGF-1: insulin-like growth factor 1.

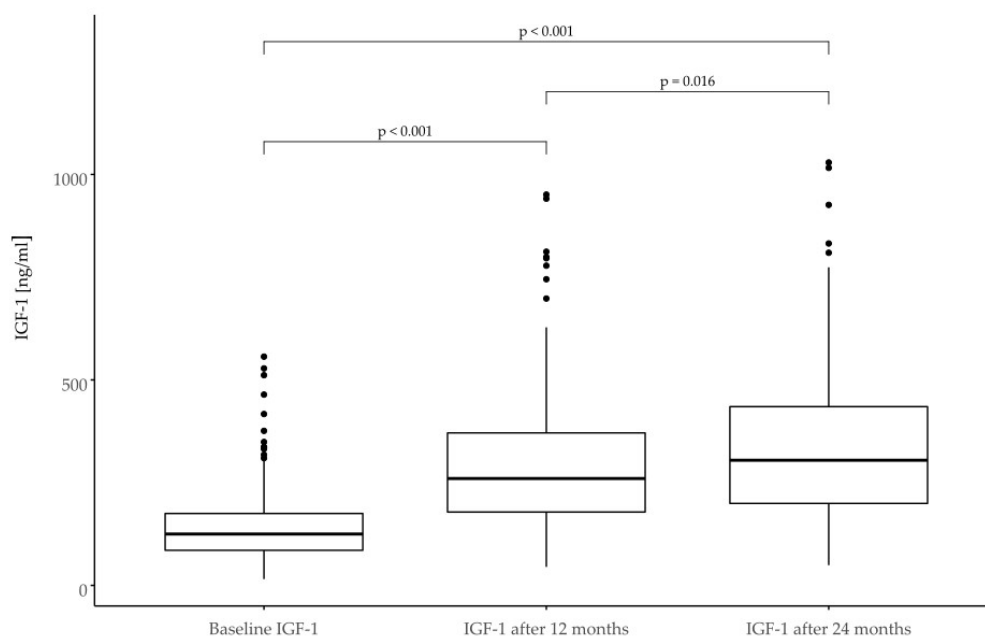


Figure 4. IGF-1 serum concentration values expressed in ng/mL at the baseline and after 12 and 24 months of treatment.

### 3.8. Bone Age

At the baseline, the mean CA-BA was 25 months (2 years 1 month). The BA/CA ratio was initially 0.75 and gradually increased to 0.86. At the end of the follow-up period, a mean CA-BA of 16 months was observed. The biggest initial difference was observed in the subgroup of SRS patients. Detailed information is provided in Table 7 and Figures 5 and 6.

Table 7. Bone age, difference between calendar age and bone age, bone age/calendar age ratio in different subgroups.

Characteristic	All Mean (SD)	Uncharacteristic Features of Dysmorphia Mean (SD)	FAS Mean (SD)	SRS Mean (SD)
<i>n</i>	235	31	15	9
BA [months]				
Baseline	84 (39)	75 (41)	86 (33)	54 (37)
After 12 months	101 (39)	92 (41)	107 (27)	72 (37)
After 24 months	112 (37)	101 (42)	98 (16)	74 (20)

Table 7. Cont.

Characteristic	All Mean (SD)	Uncharacteristic Features of Dysmorphia Mean (SD)	FAS Mean (SD)	SRS Mean (SD)
<b>CA-BA [months]</b>				
Baseline	25 (15)	25 (17)	24 (14)	30 (14)
After 12 months	19 (15)	20 (18)	15 (16)	24 (12)
After 24 months	16 (16)	18 (18)	14 (16)	20 (17)
<b>BA/CA ratio</b>				
Baseline	0.75 (0.16)	0.72 (0.20)	0.77 (0.15)	0.60 (0.20)
After 12 months	0.83 (0.15)	0.80 (0.18)	0.89 (0.13)	0.72 (0.17)
After 24 months	0.86 (0.14)	0.84 (0.19)	0.88 (0.13)	0.78 (0.20)

Data are expressed as mean (standard deviation). FAS: Fetal Alcohol Syndrome; SRS: Silver-Russel syndrome; BA: bone age; CA: calendar age.

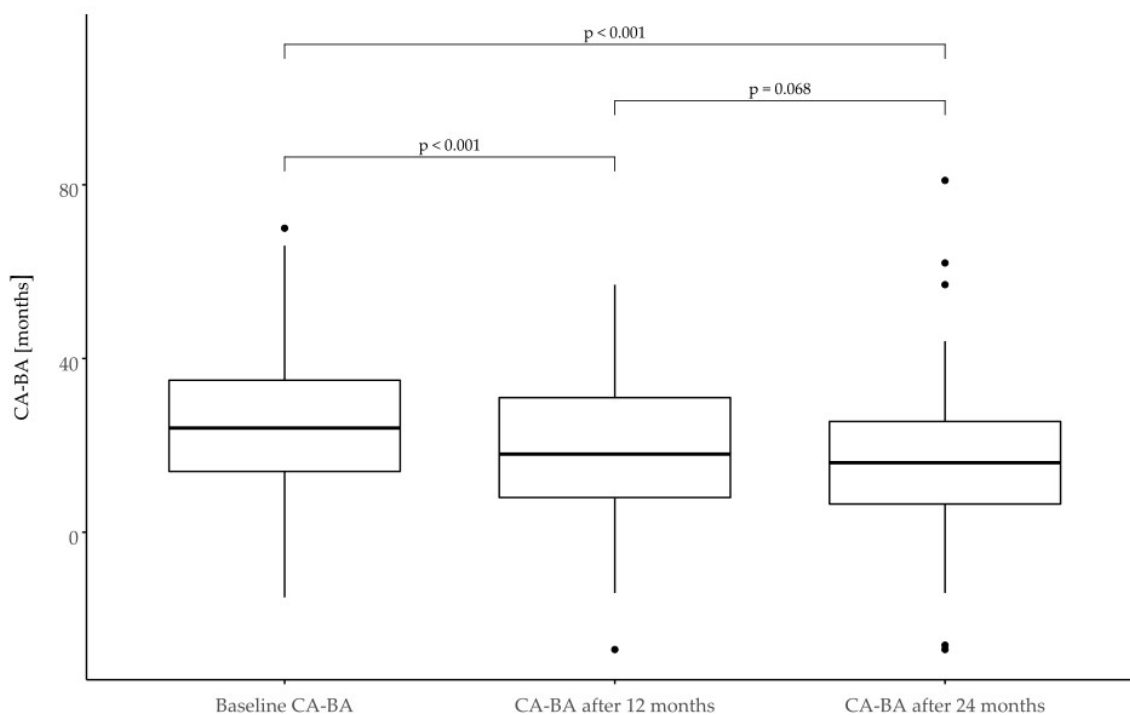
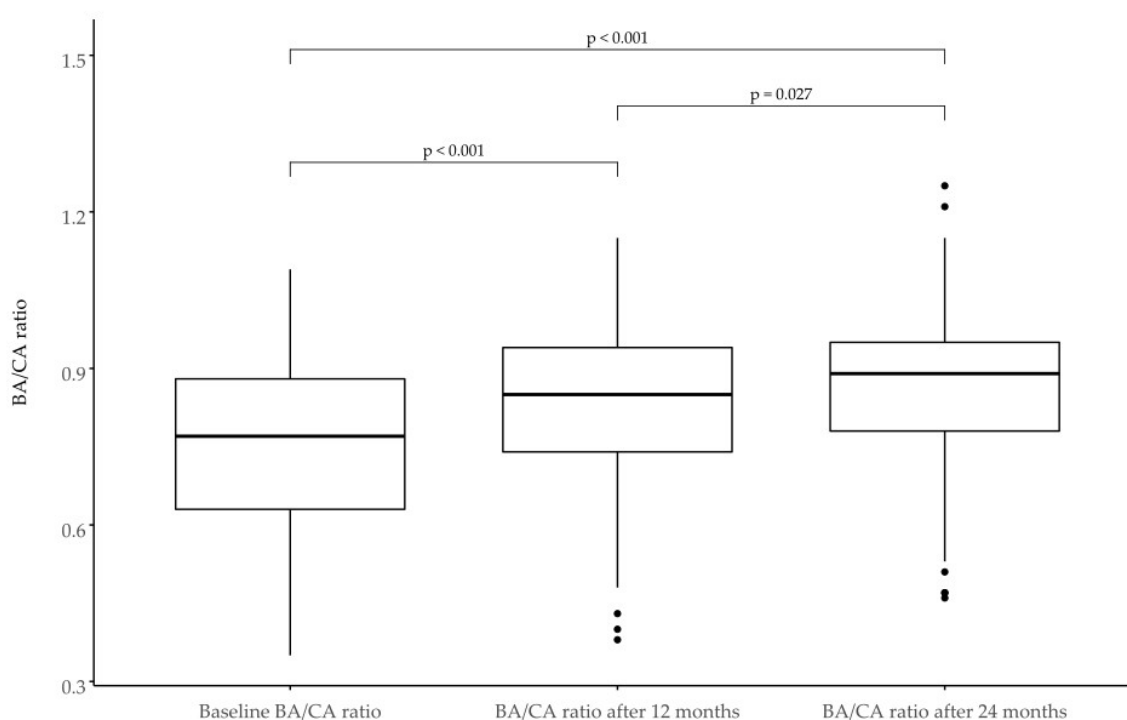


Figure 5. Difference in calendar age and bone age (CA-BA) in SGA children expressed in months at the baseline and after 12 and 24 months of treatment.



**Figure 6.** Bone age/calendar age ratio (BA/CA) in SGA children at the baseline and after 12 and 24 months of treatment.

### 3.9. Type of Hypotrophy

In the analysed group, 177 patients presented asymmetrical hypotrophy (76%). Twenty-two patients with uncharacteristic features of dysmorphia were diagnosed with AH (71%), 11 with FAS (79%) and 6 with SRS (67%), respectively.

## 4. Discussion

The primary goal of rhGH therapy for short stature patients with SGA is to improve growth and achieve satisfactory final height. Ongoing molecular and genetic studies demonstrate the complexity of the short stature and underline the heterogeneity of the patient group of children with SGA [14]. Since the introduction of growth hormone therapy, numerous attempts have been made to establish reliable, reproducible and easy to evaluate by clinicians' criteria of response to treatment, allowing monitoring and individualisation of therapy. The most commonly adopted criteria are  $\Delta$ Ht SDS or  $\Delta$ HV [15]. In their work, Bang et al. [7] and Straetemans et al. [5] showed that  $\Delta$ HV is the best criterion for assessing response to treatment but also has the highest possible measurement error. In our study,  $\Delta$ HV showed the highest percentage of patients with a poor response, more than twice as high as the accepted criterion of  $\Delta$ Ht < 0.3. In order to reliably assess the growth rate and correctly qualify the patient for rhGH treatment, a detailed growth rate observation is carried out in clinical centres in Poland for at least 6 months prior to the initiation of treatment. Most patients have a full observation period. Some patients, especially adolescents with severe growth deficiency with very low Ht SDS and poor prognosis of final growth, are started on rhGH treatment without a full follow-up period. The height velocity is a strictly age-dependent parameter, so unified cut-off values for all patients are not appropriate in daily practice. It would be advisable to create centile charts assessing

HV SDS in the Polish population, analogous to Bakker et al., which would take into account patients diagnosed with SGA, which would greatly improve rhGH therapy [13].

Our results for the whole observed group  $\Delta\text{Ht}12$  SDS 0.57 and  $\Delta\text{Ht}24$  SDS 0.38, as well as HV12 8.15 cm/year after the first and HV24 7.17 cm/year after the second year are consistent with the results obtained by Ranke et al. or López-Siguero et al. [16,17]. Both parameters indicate the benefit of treatment for SGA patients because they improve their centile position as well as maintain a relatively good HV. In particular, López's 2019 data document almost the same HV as in our study during the first year of treatment and slower during the second. When analysing the percentage of patients meeting the criterion of poor response to treatment defined as  $\Delta\text{Ht}$  SDS  $< 0.3$  after the first year of therapy, we obtained a result of 17%, while in the second year, we obtained 44%. When the criterion  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/year was adopted, the values were higher—56% after the first and 73% after the second year, respectively. These values are high and prompt an analysis of the reasons for therapeutic failure. In our opinion, they may result from the high heterogeneity of the SGA patient group. In other work, Ranke et al. found a poor response to treatment  $\Delta\text{Ht}$  SDS  $< 0.3$  in 15% of patients [5] and Bang et al. in 25% [7]. The values we obtained are similar, but it must be mentioned that our study group included all patients from the registry, regardless of their pubertal stage, and the studies we cited included only prepubertal patients. An exact comparison of the achieved response to treatment is therefore not possible due to the significant differences in the study groups.

Our study was supported by the size of the study group (235 children) collected from six university centres for growth hormone treatment. All patients in Poland were qualified for the registry according to a unified scheme and received the same initial dose of rhGH. Dose can be modified according to the IGF-1 levels during the treatment [10]. In addition, all patients in the group analysed by us had scheduled follow-up visits at the same time from the start of treatment (after 12 and 24 months  $\pm 3$  months, respectively) and performed the same laboratory tests and anthropometric measurements.

The age of the child at the start of rhGH therapy is a very well-documented factor influencing the response to treatment. The earlier therapy is started, the better the response and, consequently, higher final growth [18,19]. It is recommended to start rhGH treatment as soon as the child has not shown a spontaneous catch-up process. In the USA, it is advisable to start treatment at the age of 2 years. According to European and Polish guidelines, rhGH treatment of short stature children with SGA should be started after the age of 4 years [18]. In our study, the average age at the beginning of therapy was 9.08 years. In the American Norditropin Studies: Web-Enabled Studies (The ANWSER Program<sup>®</sup>) evaluating 360 children with SGA, the mean age was 8.4 years [19], whereas in a European study based on an analysis of data from the KIGS database, evaluating 1909 patients, the average age of treatment initiation was 9.1 years [20]. The age we obtained is much higher than the recommended one but similar to the average in other European countries. It should also be taken into consideration that until 2015, there was no treatment programme dedicated to patients diagnosed with short stature resulting from SGA in Poland; thus, some children did not have the opportunity to start rhGH treatment at the recommended age. The study group also included those patients who, despite indications for treatment, had to wait for qualification. Based on clinical observations and our own experience, it seems that younger and younger children are being qualified for treatment, which is in line with world guidelines.

The patients with SRS were enrolled in the treatment programme at the earliest (7.0 years). This demonstrates that patients with a specific diagnosis made in infancy are more vigilantly observed by physicians and more quickly referred to the growth hormone treatment programme. Patients with uncharacteristic dysmorphic features, as well as FAS features, started treatment significantly later than patients with SRS. This may be due to the fact that in patients burdened with another chronic disease or syndrome, different socio-health problems come to the fore, and the body height is a secondary concern for caregivers. Typically, children exposed to alcohol during the fetal period come from families

of lower socioeconomic status, and consequently, caregivers are less aware of the treatment options for short stature.

Patients with dysmorphic features, which did not allow an unambiguous diagnosis of the genetic syndrome described so far, constituted 13% of the entire study group. We believe that this is a group that should be highlighted. It is postulated that every child born SGA should be qualified for possible early intervention and treatment. A diagnostic algorithm in short stature patients with SGA was presented by Finken [14]. Our subgroup included patients with dysmorphic features such as triangular skull, microcephaly, syndactyly, hypotelorism and others that were not associated with FAS or SRS. Based on the results, the authors found no significant difference in response to treatment in this subgroup, but more accurate genetic diagnostics in SGA children should be considered, as more and more conditions with growth impairment are described [21]. Understanding the pathogenesis of short stature in SGA patients with dysmorphia could potentially contribute to optimising treatment for this subgroup or introducing new, dedicated standards for them.

An attempt was also made to look at the response to treatment based on the type of hypotrophy. Depending on the anthropometric measurements of the newborn and the calculated PI, infants with IUGR can be classified into two groups—with symmetrical hypotrophy (SH) or with asymmetrical hypotrophy (AH) [22]. SH (low birth weight and length, small head circumference) is usually caused by a damaging factor that has been present since the beginning of the pregnancy (e.g., alcohol abuse, smoking, maternal diseases). This group includes patients with FAS. AH is associated with late placental failure or genetic defects (e.g., SRS). In the analysed group, 177 children (76%) presented features of asymmetric hypotrophy. The subgroup of patients with non-characteristic dysmorphic features included 22 patients with AH. According to the available research, the type of hypotrophy does not affect the response to rhGH treatment [23]. Our data seem to confirm previous findings. Nevertheless, understanding the pathogenesis of short stature in SGA patients with dysmorphia could potentially contribute to optimising treatment for this subgroup or introducing new, dedicated standards for them.

The best absolute response to treatment, both after the first and second year, was observed in the subgroup of patients in pubertal stage 1. However, irrespective of the pubertal stage, the best response was observed in each group during the first year of therapy. This confirms the observation that the introduction of therapy induces a growth spurt in every child, irrespective of the stage of puberty, but with the advancement of puberty, this effect cannot be maintained. Analysis of our data showed that after the second year of treatment, there were no more patients with puberty grade 4, according to Tanner. This indicates that these patients, after the first year of rhGH treatment or during the second year, met one of the exclusion criteria defined in the Polish programme (e.g., showed an unsatisfactory treatment effect defined as  $\Delta HV < 2$  cm/year or reached a bone age of over 14 years in the case of girls and over 16 years in the case of boys). Seventy-three per cent of patients met the poor response criterion of  $\Delta HV < 3$  cm/year after 24 months of therapy.

Depending on the response criterion adopted, the analyses identify different percentages of patients. After the first year of treatment, as many as 58% of patients met at least one criterion for an unsatisfactory response, whereas only 16% of patients met both criteria we adopted. Additionally, it should be emphasised that the “true” non-responders were patients who met both criteria for poor response—16% after the first year and 43% after the second year—these values are distributed similarly in all analysed subgroups, excluding SRS. Although 43% did not meet the good response criterion, it should be noted that they benefit greatly from treatment by improving Ht and HV.

Our observations are similar to the conclusions of the Dutch investigators. We conclude that there is no single optimal criterion to evaluate response to rhGH treatment [5]. After the second year of treatment, 40% of the patients met both criteria for poor response. Table 5 shows the details of the criteria we adopted.

Based on the analysis of collected data, the mean initial dose of rhGH was 0.031 mg/kg/d (0.217 mg/kg/week) and remained at a similar level throughout the observation period.

The acceptable dose of growth hormone for short children with SGA accepted for the Polish population is in the range of 0.023–0.061 mg/kg/d (0.16–0.43 mg/kg/week). A dose of 0.036 mg/kg/d (0.25 mg/kg/week) is recommended as the optimal initial dose [10]. The values of GH that we obtained are within the recommended range.

In their study, which included an analysis of a 6-year follow-up of treatment response in patients treated with two different doses of GH, De Zegher et al., as well as van Pareren et al., showed that a lower dose of GH produces better results in the context of height gain [24,25]. In addition, they conclude that alternate therapy with intermittent higher dose may be effective in very young patients but also in those with advanced puberty and poor response to conventional treatment. Nevertheless, it should be taken into account that higher doses could potentially cause excessive acceleration of bone age.

In our analysis, during the first year, the overall response to treatment remained satisfactory. During the second year, the percentage of patients with an unsatisfactory response increased, which may indicate an insufficient dose of GH in the second year. The data we analysed concerned patients treated between 2016 and 2020—this is information from the first years of the therapeutic programme dedicated to SGA patients in Poland. One of the benefits of this work is the possibility to take a critical look at the current management of therapy and draw conclusions in order to optimise treatment in the following years. Additionally, it is worth noting that initiation of treatment at all centres in Poland with the same dose simplifies the analysis and comparison of the effects.

One of the parameters helping to control the safety of the conducted therapy is the determination of IGF-1 concentration in blood serum and relating it to norms for age and gender. During follow-up, most patients maintained IGF-1 levels within the normal range. In a few cases, an increase in IGF-1 above the normal range determined a reduction in the GH dose.

It was established that the greater the difference between bone age and calendar age (CA-BA), the better the response to treatment [26]. In our study group, the initial difference in bone age was 25 months (a mean of 2 years). It is suggested that children born with SGA advance puberty and bone age faster and therefore present worse growth potential [27]. In our study, the CA-BA was high, and the vast majority of children did not equalise bone age with calendar age. In their analysis, Horikawa et al. [28] found no significant progression of bone age to calendar age during long-term follow-up, which is in line with our findings.

The BA/CA ratio we obtained was comparable to those presented in the work of López-Siguero et al. [17]. During the course of growth BA/CA ratio did not reach the value of 1. This means that patients in the analysed group still had growth potential, and it was reasonable to continue treatment with growth hormone.

Patients with a confirmed diagnosis of Silver-Russel syndrome seem to benefit most from the GH treatment. Suspicion of SRS is most often made in infancy due to profound deficiency in birth weight and/or length [29]. Once the diagnosis of SRS is confirmed, patients are informed that GH treatment may be included after the child is 4 years old, so they remain under long-term observation and are eligible for the registry at the first possible moment. Patients in this subgroup also had the best treatment outcomes. Based on the observations of this group, it is evident that the diagnosis of SGA or IUGR is already at birth; parental education and clinician awareness accelerates the initiation of treatment and therefore maximises the benefits of treatment. Although the children with SRS absolute values of Ht SDS were the lowest, they were the only ones who maintained a continuous improvement of body height, and for them, the final effect of the treatment was most strongly expressed. Despite the small size of the subgroup, we feel it important to point out the outcome of the treatment in those patients. Further studies involving a larger group of patients with SRS are needed to confirm our findings.

#### *Limitations of Work*

All patients were included in the study, irrespective of their pubertal stage or age. However, our analysis serves to critically evaluate the effectiveness of treatment of short



stature in children with SGA; hence we included all children treated at six centres in the country.

Another limitation of our study was the incomplete duration of the required 6 month pre-treatment growth observation period in some patients. As in other non-interventional studies, it is not possible to obtain 100% data.

Despite the small size of the subgroup of children with SRS and FAS, it was decided to list their responses as deserving attention. A larger group would have increased the statistical significance of the study.

## 5. Conclusions

Despite careful and detailed qualification of patients for the therapeutic programme, 17% of them do not derive benefit from the first year of therapy and 44% from the second year, taking into account the  $\Delta\text{Ht SDS} < 0.3$  parameter. The criterion  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/year shows a higher percentage of patients with a poor response to therapy (56% in the first year and 73% in the second year, respectively). Despite the high rates of poor response to treatment, both Ht SDS and HV in the entire study group and all of the subgroups were statistically improving in a significant way. Patients with SRS were significantly younger at baseline and showed the best response to treatment, which was sustained throughout the follow-up period.

Patients before the onset of puberty responded better to treatment compared to the rest of the group. Regardless of the stage of puberty at the start of treatment, the best response was observed after the first 12 months of therapy.

Patients with fetal alcohol syndrome presented the slowest growth rate before treatment and were eligible for the programme at the latest.

The study showed that different values are obtained depending on the criterion used to assess response to treatment. The assessment of height velocity generated higher proportions of patients with a poor response.

Careful monitoring of the therapy provided, an individual approach to the patient, verification of the treatment and a decision on its continuation after one year is essential to optimise treatment effects.

In a majority of the patients, the initial dose of rhGH did not increase levels of IGF-1 > 97th percentile during the 24-month observation.

In order to maintain a good HV, it is advisable to individualise GH dosage in children with SGA.

**Author Contributions:** Conceptualisation, M.G. and E.P.; data curation, investigation, M.G., E.P., M.W., B.W., B.P., A.M., M.P., A.G., A.A., M.K., A.B., K.S., A.W. and J.S.; formal analysis, M.G. and E.P.; methodology, M.G.; supervision, E.P.; writing—original draft, M.G.; writing—review and editing, M.G. and E.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki. The study was conducted in accordance with the Statute of the Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Disorders and Cardiology of the Developmental Age (Statute no. WMS-123/01/S/12/2019), approved by Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland.

**Informed Consent Statement:** Written informed patient/parent consent was waived in this study due to the retrospective and anonymous character of the research.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical restrictions.

**Acknowledgments:** The Polish Coordination Group for rhGH Treatment members who participated in the study are as follows: Mieczysław Walczak and Elżbieta Petriczko, Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Disorders and Cardiology of Developmental Age, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; Beata Wikiera, Department of Endocrinology and Diabetol-

ogy of Children and Adolescents, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; Beata Pyrzak, Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; Aneta Gawlik, Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology with Division of Sex Development Disorders, Medical University of Silesia, Upper Silesian Child Health Centre, Katowice, Poland; Artur Bossowski, Department of Paediatrics, Endocrinology, and Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, Białystok, Poland; Jerzy Starzyk, Department of Endocrinology of Children and Young Adults, Jagiellonian Medical University, Collegium Medicum, Krakow, Poland.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References


- Lee, P.A.; Chernausek, S.D.; Hokken-Koelega, A.C.S.; Czernichow, P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics* **2003**, *111*, 1253–1261. [CrossRef] [PubMed]
- Suhag, A.; Berghella, V. Intrauterine growth restriction (IUGR): Etiology and diagnosis. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* **2013**, *2*, 102–111. [CrossRef]
- Saenger, P.; Czernichow, P.; Hughes, I.; Reiter, E.O. Small for gestational age: Short stature and beyond. *Endocr. Rev.* **2007**, *28*, 219–251. [CrossRef] [PubMed]
- Statistics Poland. Rocznik Demograficzny. *Demogr. Yearb. Pol.* **2018**, 524. Available online: [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/12/1/rocznik\\_demograficzny\\_2018.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/12/1/rocznik_demograficzny_2018.pdf) (accessed on 26 March 2022).
- Straetemans, S.; Besped, Thomas, M.; Craen, M.; Rooman, R.; De Schepper, J.; France, A. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: A comparison of different criteria. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* **2018**, *2018*, 9. [CrossRef]
- Ranke, M.B.; Lindberg, A. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: Analysis of data from KIG. *Horm. Res. Paediatr.* **2010**, *74*, 259–266. [CrossRef]
- Bang, P.; Bjerknes, R.; Dahlgren, J.; Dunkel, L.; Gustafsson, J.; Juul, A.; Kriström, B.; Tapanainen, P.; Aberg, V. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm. Res. Paediatr.* **2011**, *75*, 335–345. [CrossRef]
- Maiorana, A.; Cianfarani, S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* **2009**, *124*, e519–e531. [CrossRef]
- Boguszewski, M.C.S.; Lindberg, A.; Wollmann, H.A. Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age—data from KIGS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 2683–2688. [CrossRef]
- Leczenie Hormonem Wzrostu Niskorosłych Dzieci Urodzonych Jako Zbyt Małe w Porównaniu Do Czasu Trwania Ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z Dnia 19 Grudnia 2014 r. w Sprawie Wykazu Refundowanych Leków, Środków Spożywczych. Available online: [https://www.google.com.hk/url?sa=t&rc=t=&q=&esrc=s&source=web&ccd=&ved=2ahUKEwjT\\_PzlrYH4AhWU7GEKHQwEB5oQFnoECAQQAQ&url=http%3A%2F%2Ffonkologia-online.pl%2Fupload%2Fobwieszczenie%2F2020.02.18%2Fb%2Fb.64.pdf&usq=A0vVaw09dLhd4NR9ncznE0tyr9TF](https://www.google.com.hk/url?sa=t&rc=t=&q=&esrc=s&source=web&ccd=&ved=2ahUKEwjT_PzlrYH4AhWU7GEKHQwEB5oQFnoECAQQAQ&url=http%3A%2F%2Ffonkologia-online.pl%2Fupload%2Fobwieszczenie%2F2020.02.18%2Fb%2Fb.64.pdf&usq=A0vVaw09dLhd4NR9ncznE0tyr9TF) (accessed on 26 March 2022).
- Palczewska, I.; Niedzwiecka, Z. Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży Warszawskiej. *Med. Wieku Rozw.* **2001**, *5*, 18–118.
- Akram, D.S.; Arif, F. Original article ponderal index of low birth weight babies—A hospital based study. *J. Pak. Med. Assoc.* **2005**, *55*, 229–231. [PubMed]
- Bedogni, G.; Giannone, G.; Maghnie, M.; Giacomozzi, C.; Di Iorgi, N.; Pedicelli, S.; Peschiaroli, E.; Melioli, G.; Muraca, M.; Cappa, M.; et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. *Growth Horm. IGF Res.* **2012**, *22*, 134–138. [CrossRef] [PubMed]
- Finken, M.J.J.; Van Der Steen, M.; Smeets, C.C.J.; Walenkamp, M.J.E.; De Bruin, C.; Hokken-Koelega, A.C.S.; Wit, J.M. Children born small for gestational age: Differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications. *Endocr. Rev.* **2018**, *39*, 851–894. [CrossRef] [PubMed]
- Straetemans, S.; De Schepper, J.; Thomas, M.; Tenoutasse, S.; Beauloye, V.; Rooman, R. Criteria for first-year growth response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency: Do they predict poor adult height outcome? *Front. Endocrinol.* **2019**, *10*, 792. [CrossRef]
- Ranke, M.B.; Lindberg, A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: Guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 1229–1237. [CrossRef]
- López-Siguero, J.P.; Martínez-Aedo, M.J.; de la Vega, J.A.B.; Bosch-Muñoz, J.; Lechuga-Sancho, A.M.; Villalobos, T. Growth hormone treatment does not lead to insulin resistance nor excessive rise in IGF-1 levels, while improving height in patients small for gestational age a long-term observational study. *Clin. Endocrinol.* **2022**, *96*, 558–568. [CrossRef]
- Houk, C.P.; Lee, P. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* **2012**, *2012*, 11. [CrossRef]

19. Ross, J.; Lee, P.A.; Gut, R.; Germak, J. Factors Influencing the One- and Two-Year Growth Response in Children Treated with Growth Hormone: Analysis from an Observational Study. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* **2010**, *2010*, 494656. [[CrossRef](#)]
20. CCutfield, W.; Lindberg, A.; Rapaport, R.; Wajnrach, M.; Saenger, P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: The US trial and KIGS analysis. *Horm. Res.* **2006**, *65*, 153–159. [[CrossRef](#)]
21. Rapaport, R.; Wit, J.M.; Savage, M. Growth failure: ‘Idiopathic’ only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr. Connect.* **2021**, *10*, R125–R138. [[CrossRef](#)]
22. Sharma, D.; Shastri, S.; Sharma, P. Intrauterine growth restriction: Antenatal and postnatal aspects. *Clin. Med. Insights Pediatr.* **2016**, *10*, 67–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Leger, J.; Limoni, C.; Collin, D.; Czernichow, P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born Small for gestational age. *Pediatr. Res.* **1998**, *43*, 808–812. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. De Zegher, F.; Albertsson-Wikland, K.; Wollmann, H.A.; Chatelain, P.; Chaussain, J.L.; Löfström, A.; Jonsson, B.; Rosenfeld, R.G. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000**, *85*, 2816–2821. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Van Pareren, Y.; Mulder, P.; Houdijk, M.; Jansen, M.; Reeser, M.; Hokken-Koelega, A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: Results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 3584–3590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Moon, J.-E.; Ko, C.W. Delayed bone age might accelerate the response to human growth hormone treatment in small for gestational age children with short stature. *Int. J. Endocrinol.* **2019**, *2019*, 8454303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Verkauskienė, R.; Beltrand, J.; Claris, O.; Chevenne, D.; Deghmoun, S.; Dorgeret, S.; Alison, M.; Gaucherand, P.; Sibony, O.; Lévy-Marchal, C. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur. J. Endocrinol.* **2007**, *157*, 605–612. [[CrossRef](#)]
28. Horikawa, R.; Tanaka, T.; Nishinaga, H.; Nishiba, Y.; Yokoya, S. The long-term safety and effectiveness of growth hormone treatment in Japanese children with short stature born small for gestational age. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* **2020**, *29*, 159–171. [[CrossRef](#)]
29. Wakeling, E.L.; Brioude, F.; Lokulo-Sodipe, O.; O’Connell, S.M.; Salem, J.; Bliiek, J.; Canton, A.P.M.; Chrzanowska, K.H.; Davies, J.H.; Dias, R.P.; et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2017**, *13*, 105–124. [[CrossRef](#)]



## Article

# Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland

Marta Glińska<sup>1,\*</sup>, Mieczysław Walczak<sup>1</sup>, Beata Wikiera<sup>2</sup>, Beata Pyrzak<sup>3</sup>, Anna Majcher<sup>3</sup>, Monika Paluchowska<sup>3</sup>, Aneta Gawlik<sup>4</sup>, Aleksandra Antosz<sup>4</sup>, Marcin Kusz<sup>4</sup>, Artur Bossowski<sup>5</sup> , Karolina Stożek<sup>5</sup>, Anna Wędrychowicz<sup>6</sup>, Jerzy Starzyk<sup>6</sup> and Elżbieta Petriczko<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Disorders and Cardiology of the Developmental Age, Pomeranian Medical University, 71-252 Szczecin, Poland; mieczyslaw.walczak@pum.edu.pl

<sup>2</sup> Department of Endocrinology and Diabetology of Children and Adolescents, Wrocław Medical University, 50-367 Wrocław, Poland; kep@usk.wroc.pl

<sup>3</sup> Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; endokrynologia.dsk@uckwum.pl (B.P.); amajcher@wum.edu.pl (A.M.); mpaluchowska@wum.edu.pl (M.P.)

<sup>4</sup> Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology with Division of Sex Development Disorders, Upper Silesia Children's Health Centre, Medical University of Silesia, 40-055 Katowice, Poland; endo\_sk6@sum.edu.pl (A.G.); aantosz@sum.edu.pl (A.A.); marcinkusz.mk@gmail.com (M.K.)

<sup>5</sup> Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, 15-089 Białystok, Poland; abossowski@hotmail.com (A.B.); 2klchdz@umb.edu.pl (K.S.)

<sup>6</sup> Department of Endocrinology of Children and Young Adults, Collegium Medicum, Jagiellonian University, 31-008 Krakow, Poland; endodim@cm-uj.krakow.pl (A.W.); jerzy.starzyk@uj.edu.pl (J.S.)

\* Correspondence: mkotkowiak@gmail.com (M.G.); elzbieta.petriczko@pum.edu.pl (E.P.)



**Citation:** Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrzak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>

Academic Editor: Fernando Cordido

Received: 13 May 2023

Revised: 23 June 2023

Accepted: 28 June 2023

Published: 29 June 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The assessment of IGF-1 concentrations is one of the parameters used for evaluating response to rhGH treatment. An increase in IGF-1 concentration positively correlates with growth improvement, whereas IGF-1 concentrations significantly above the reference range may increase the risk of possible side effects. The aim of this study was to evaluate the IGF-1 local reference ranges for the rhGH treatment centers concerned and to compare these values with the population reference ranges. A retrospective analysis was conducted on auxological data from 229 SGA patients who received rhGH treatment between 2016 and 2020 at six university clinical centers in Poland. The IGF-1 levels were assessed at baseline, after 12 and 24 months, and compared to the reference ranges provided by the local laboratory and to the population reference ranges. After 12 months, 56 patients (24%) presented IGF-1 values > 97th percentile for the local reference range, whereas only 8 (3.5%) did so using the population reference ranges;  $p < 0.001$ . After 24 months of treatment, the values were: 47 (33%) > 97th percentile by local vs. 6 (4.2%) by population standards;  $p < 0.001$ . Thirty-nine patients had rhGH dose reduced after 12 months, of whom twelve (25%) had IGF-1 > 97th percentile according to the local reference ranges and five (13%) > 97th percentile for the population. Our data suggest that different methods used to determine IGF-1 concentration and the different IGF-1 reference ranges result in a significant proportion of rhGH-treated children with elevated IGF-1 concentration and experiencing dose reductions, which may negatively affect growth rate.

**Keywords:** SGA; IGF-1; recombinant human growth hormone

## 1. Introduction

For many years, patients born small for gestational age (SGA) have been qualified for growth hormone therapy. SGA is defined as a birth weight and/or length that is at least two standard deviations (SDs) below the mean for gestational age in the population [1].

Within the first 6–12 months of life, the majority of children born SGA experience accelerated growth and reach the population norm. However, around 10% of these children do not catch up and need additional diagnostic and therapeutic interventions [2]. Increasing evidence suggests that an adverse intrauterine environment and rapid postnatal weight gain in young SGA children contribute to an increased risk of developing chronic diseases in adulthood, such as type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome, as well as a short stature [3].

Growth hormone treatment programs have been developed for these children, both to improve height and the metabolic condition of the patients. However, it should be kept in mind that SGA patients form a heterogeneous group, whose common factor is a birth weight/length deficiency. Therefore, these patients in particular require an individualized therapy.

The assessment of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentrations is one of the most important parameters for evaluating response to rhGH treatment [4]. It has been shown that an increase in IGF-1 concentration positively correlates with growth improvement [5,6]. On the other hand, IGF-1 concentrations significantly above the reference range may increase the risk of atherosclerosis or malignancy [7]. By optimizing the dosage, patients can achieve maximum gains in height, body composition, and metabolic outcomes, while minimizing the occurrence of adverse events associated with rhGH treatment [6,8,9].

The assessment of IGF-1 levels is listed as one of the mandatory tests performed during routine follow-up visits in patients treated with rhGH [10]. Modification of rhGH dosage depends on IGF-1 values. At the same time, documented persistently elevated IGF-1 levels above the age- and sex-specific norm are an indication for temporary withholding or termination of treatment [11]. During the previous analysis of the results of the response to treatment of children born small for gestational age (SGA) in six clinical centers in Poland, it was noted that a high percentage of children required modification of the growth hormone dose or early termination of treatment [12]. At the same time, IGF-1 concentration levels maintained within the normal range in accordance to IGF-1 ranges were provided by Bedogni et al. [13]. This finding has raised interest in understanding why so many patients in daily clinical practice require modification of their growth hormone dose.

Insulin-like growth factor 1 is a small protein that consists of two chains, A and B, linked by disulfide bridges, and a C-peptide of 12 amino acids. Its synthesis is encoded by the *IGF1* gene located on the long arm of chromosome 12, locus 12q22-23 [14]. The vast majority of IGF-1 is produced in the liver by a growth hormone-dependent mechanism. The primary mechanism of action of IGF-1 is endocrine. A significant proportion of tissues in the body also produce IGF-1, which acts auto- and paracrine at the site of secretion, such as in the growth plates of long bones [15].

IGF-1 exerts mitogenic and anabolic effects, promotes cell proliferation and differentiation, is a stimulator of neuroblast migration and protein and sex steroid synthesis, and exhibits anti-apoptotic effects. Its concentration changes at different stages of life—it increases from infancy to puberty, after which it gradually decreases [16]. When interpreting results, it is crucial to consider various physiological variables and clinical conditions that can influence the concentrations of IGF-1 [17]. Factors such as age, pubertal stage, pregnancy, and extremes of body mass index hold particular significance and must be taken into account [18].

The vast majority of IGF-1 (up to 99%) is present in the body's circulation in the form bound to insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP1–6) and about 80% in the form of a ternary complex, bound to IGFBP-3 and the acid-labile subunit (ALS) [19]. The complex stabilizes growth hormone, retains it longer in the blood plasma, and thus aids GH in reaching the target tissues [20].

The GH complex, in association with IGFBP-3 and ALS, exhibits a half-life ranging from 12 to 15 h. In contrast, GH is secreted in a pulsatile manner and has a shorter blood half-life of 20–50 min [21,22]. Recognizing the greater stability of IGF-1 secretion

throughout the day, it is now widely acknowledged that IGF-1 serves as a superior marker for evaluating treatment response and patient compliance compared to GH [23].

All of the above need to be taken into account while choosing the proper laboratory assay and providing best timing for IGF-1 assessment in order to avoid prelaboratory and laboratory error.

The aim of this work was to evaluate the reference values and IGF-1 norms for the rhGH treatment centers concerned, to compare these values with the population norm (using the reference values presented by Bedogni et al.) [12] and to assess the need for modification of the growth hormone dose based on the different norms.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

The nature of the study was observational, and it involved collecting and retrospectively analyzing auxological data from patients who received rhGH treatment between 2016 and 2020 at six university clinical centers (Szczecin, Katowice, Wrocław, Krakow, Warsaw, and Białystok).

Short stature children with SGA who meet the unified guidelines are eligible for participation in the Polish rhGH treatment program. The inclusion criteria for this program include: short stature defined by  $Ht < -2$  SDs and  $\Delta HV < -1$  SD based on Polish population norms; age above 4 years; GH concentration  $\geq 10$  ng/mL, as determined by two out of four growth hormone secretion stimulation tests (with clonidine, L-Dopa, arginine, or insulin), or by a nocturnal growth hormone secretion test (with at least five GH measurements); birth weight or length  $< -2$  SD for gestational age and sex according to population norms; BA  $< 14$  years in girls and BA  $< 16$  years in boys (assessed using the Greulich–Pyle method); exclusion of contraindications to GH therapy through contrast-enhanced CT or MRI of the hypothalamic–pituitary region, as well as exclusion of other causes of short stature. All of these criteria must be met. Karyotype testing is required for all short stature girls before treatment initiation.

Once enrolled in the rhGH program, patients are required to attend follow-up visits initially every 3 months during the first year of treatment and later every 6 months. These visits include standardized tests such as anthropometric measurements, laboratory tests, and BA assessment. For the purpose of this study, data from the qualification process, as well as data from routine follow-up visits at 12 and 24 months ( $\pm 3$  months), were collected using a nationwide monitoring system.

The IGF-1 levels were assessed in every patient at baseline and after 12 and 24 months of treatment. The fasting samples were tested in every treatment center within 24 h from blood withdrawal.

The IGF-1 assay values collected at a specific center were compared to the norms provided by the local laboratory, adapted to the method used for the assay. The patients from Szczecin and Białystok were combined into a single subgroup due to the use of the exact same method for determining IGF-1 levels (Elecsys® IGF-1, Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland) within the same laboratory network as well as the same IGF-1 values.

The criteria for discontinuing GH treatment are as follows: femoral head exfoliation, pseudo-tumor cerebri, diabetes mellitus, diagnosis or recurrence of proliferative disease, lack of consent from the patient (or legal guardian) to continue treatment or poor compliance, unsatisfactory treatment effect defined as  $\Delta HV < 2$  cm/year, BA  $> 14$  years for girls and BA  $> 16$  years for boys, significantly worsened body proportion disorders, major congenital malformations affecting essential vital functions, chromosomal abnormalities associated with an increased risk of proliferative diseases, and elevated IGF-1 levels relative to age and sex observed 3 months after discontinuation of growth hormone therapy.

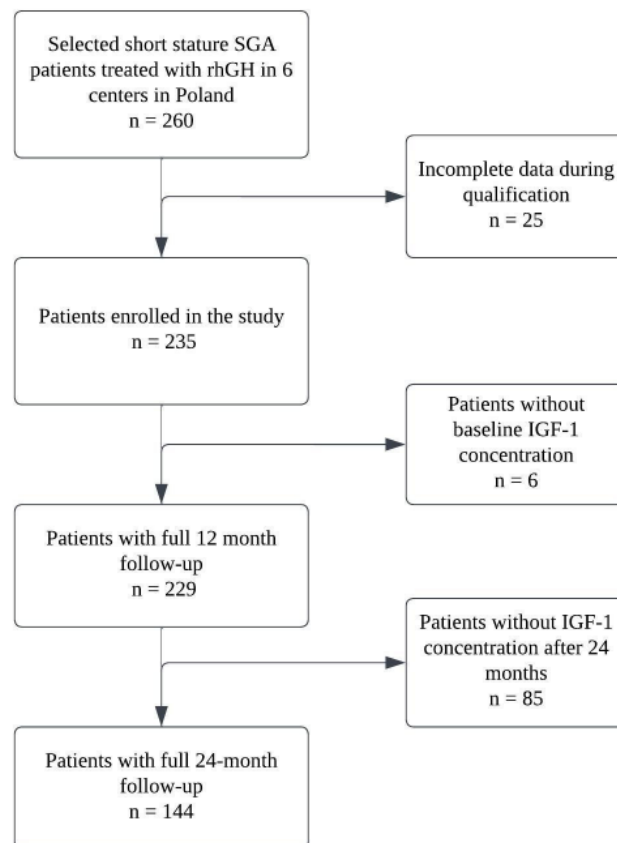
All patients within our study group met the qualification requirements for rhGH treatment in accordance with the Polish guidelines. The inclusion criteria for our study consisted of the following: short stature defined as  $Ht < 3rd$  percentile or  $Ht < -2$  SDs

based on the Polish population norms, diagnosis of SGA indicated by birth weight or length  $<-2$  SD for gestational age and sex according to population norms, and a minimum duration of 12 months of growth hormone treatment. The exclusion criteria encompassed advanced puberty during treatment and poor compliance.

As there is no population-based standard for IGF-1 concentrations in Poland at the time of writing the previous study involving the same group of patients, in order to standardize the results, the norms presented by Bedogni et al. were used [12]. The Italian study population consisted of 24,403 healthy children aged 0 to 18 years, which made it possible to develop reliable norms for the pediatric population.

The aim of this study was to evaluate the IGF-1 concentration in patients treated with rhGH and comparison of the results with norms provided by the local laboratory and a general norm based on the Italian norm presented by Bedogni et al. [13].

Figure 1 illustrates the process of data collection.



**Figure 1.** Data collection process. SGA—small for gestational age; rhGH—recombinant human growth hormone; IGF-1—insulin-like growth factor type 1.

## 2.2. Population

The study group comprised 229 children, with 134 boys. The average age at the initiation of therapy was 108 months (9 years). The mean bone age within the study group was 84 months (7 years). At the start of therapy, 186 patients were classified as Tanner stage 1, indicating that puberty had not yet commenced. Additionally, 30 patients were classified as Tanner stage 2, 10 patients as stage 3, and 3 patients as stage 4. The mean birth weight,

expressed in SDs, was  $-3.24$ , while the mean pretreatment body height, expressed in SDs, was  $-3.05$ .

The rhGH dosage is uniform across the country and is within the range of  $0.022$ – $0.061$  mg/kg/day, preferably  $0.036$  mg/kg/day.

At the initiation of treatment, the average rhGH dose was  $0.031$  mg/kg/d. Characteristics of patients at each clinical center enrolled in the study as well as baseline characteristics of the whole study group are presented in Table 1.

**Table 1.** Selected background characteristics of the study group.

Characteristic	All Mean (SD)	Szczecin + Białystok Mean (SD)	Katowice Mean (SD)	Warsaw Mean (SD)	Wrocław Mean (SD)	Krakow Mean (SD)
<i>n</i>	229	64	55	41	32	37
Gender						
F	95	27	24	15	10	19
M	134	37	31	26	22	18
Age at onset of treatment [months]	108 (35)	116 (39)	106 (35)	107 (30)	104 (37)	105 (34)
Tanner stage at onset of treatment						
1	186	52	46	32	27	29
2	30	8	6	7	3	6
3	10	2	3	2	2	1
4	3	2	0	0	0	1
Birth weight, SDs	$-3.24$ (1.17)	$-3.27$ (1.16)	$-3.32$ (1.28)	$-2.77$ (0.65)	$-3.54$ (1.20)	$-3.34$ (1.33)
Birth length, SDs	$-1.00$ (1.54)	$-0.75$ (1.60)	$-1.17$ (1.39)	$-0.63$ (1.21)	$-1.24$ (1.60)	$-1.36$ (1.83)
Ht0, SDs	$-3.05$ (0.79)	$-2.92$ (0.59)	$-3.25$ (0.97)	$-2.47$ (0.41)	$-3.30$ (0.72)	$-3.39$ (0.83)
BMI0	14.73 (2.05)	14.42 (2.07)	15.15 (2.39)	15.18 (1.63)	14.84 (1.88)	14.11 (1.97)
BA [months]	84 (39)	94 (41)	78 (37)	86 (36)	76 (40)	79 (36)
IGF-1-0 [ng/mL]	142 (84)	126 (71)	135 (72)	154 (84)	125 (94)	185 (98)
IGF-1-12 [ng/mL]	299 (164)	317 (169)	248 (126)	243 (107)	273 (150)	431 (193)
IGF-1-24 [ng/mL]	342 (184)	378 (223)	264 (135)	322 (139)	300 (135)	511 (188)
GH0 dose [mg/kg/d]	0.031 (0.005)	0.034 (0.004)	0.025 (0.003)	0.028 (0.002)	0.035 (0.000)	0.033 (0.005)
GH12 dose [mg/kg/d]	0.032 (0.005)	0.035 (0.003)	0.029 (0.003)	0.029 (0.004)	0.035 (0.000)	0.035 (0.004)
GH24 dose [mg/kg/d]	0.033 (0.004)	0.033 (0.006)	0.032 (0.004)	0.031 (0.004)	0.035 (0.000)	0.034 (0.004)
$\Delta$ Ht SDs 12-0	0.57 (0.33)	0.57 (0.31)	0.46 (0.31)	0.54 (0.29)	0.73 (0.32)	0.63 (0.42)
$\Delta$ Ht SDs 24-12	0.38 (0.33)	0.40 (0.41)	0.43 (0.30)	0.18 (0.16)	0.39 (0.28)	0.50 (0.38)
$\Delta$ Ht SDs 24-0	0.97 (0.50)	0.94 (0.49)	0.90 (0.46)	0.78 (0.28)	1.11 (0.51)	1.25 (0.62)

Ht—height; BA—bone age; IGF-1—insulin-like growth factor 1; GH—growth hormone; GH0—growth hormone dose at baseline; GH12—growth hormone dose after 12 months; GH24—growth hormone dose after 24 months.



### 2.3. Data Collection

Patients qualified for the growth hormone treatment program based on uniform criteria were included in the study. The analysis included (a) birth data of patients defining the diagnosis of SGA (birth weight, birth weight SDs, birth length, birth length SDs); (b) anthropometric data at the start of treatment: age, sex, Ht, SD Ht, growth rate (HV), body weight, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentration (ng/mL) and rhGH dose (mg/kg/d); (c) anthropometric data at follow-up at 12 and 24 months of treatment ( $\pm 3$  months): Hv, SD Hv, Ht, SD Ht, IGF-1 concentration (ng/mL), and rhGH dose (mg/kg/d).

Anthropometric measurements were obtained during regular follow-up visits at 12 and 24 months ( $\pm 3$  months) following the initiation of treatment. Height was measured three times using a Harpenden stadiometer, which provided accuracy up to  $\pm 0.1$  cm. The average height was calculated from these measurements. Body weight was measured using certified medical scales with an accuracy of  $\pm 100$  g.

### 2.4. Data Analyses

The auxological index calculator (developed by U. Smyczynska and P. Smyczynska) was used to convert anthropometric parameters to SDs based on the Polish centile charts of Warsaw children from 2001 [24]. Unsatisfactory response to treatment was determined by the body height difference ( $\Delta$ Ht) between treatment initiation and follow-up at 12 and 24 months, with a threshold of less than 0.3 SDs.

The IGF-1 concentration was measured in laboratories affiliated with the treatment centers. In each patient, irrespective of the treatment center, a fasting blood sample was taken in the morning during the follow-up visit. The IGF-1 determination was performed in the laboratory within 24 h, during which time the material was stored according to laboratory procedures. At each center included in the study, IGF-1 concentration is determined using the immunoassay method.

At the centers in Katowice, Warsaw, and Wrocław, IGF-1 was measured by random-access immunoassay with enzyme-linked enhanced chemiluminescence (CLIA) using the Siemens IMMULITE 2000 XPI Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Laboratory Diagnostics 62 Flanders-Bartley Road Flanders, NJ, USA).

In this assay, murine anti-IGF-1 is coated on solid phase beads to act as the capture antibody, while polyclonal rabbit anti-IGF-1 conjugated to alkaline phosphatase serves as the detection antibody. The manufacturer's instructions include an on-board predilution and acidification step (pH 3.1) to bypass IGFBP interferents, ensuring the separation of IGF-1 and IGFBP-3. Following sample re-neutralization, excess IGF2 is added to block the IGFBP binding sites, preventing re-aggregation of IGF-1 and IGFBP-3 [13,25].

In Białystok and Szczecin, the patented electrochemiluminescence (ECL) technology method for immunoassays—Elecsys<sup>®</sup> IGF-1 (COBAS e 411 analyzer, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)—is used for IGF-1 determination.

According to the manufacturer's instructions, the methodology is as follows: the complexed antigen in the sample (10  $\mu$ L) and diluted HCl react to cleave IGF-1 from IGFBP-3 and ALS. During the second incubation, the biotinylated IGF-1 monoclonal antibody and IGF-1 monoclonal antibody (labeled with ruthenium complex) react to form a sandwich-type complex. The streptavidin-coated microparticles facilitate the binding of the complex to the solid phase through the interaction between biotin and streptavidin. Following this, the reaction mixture is transferred to the measuring cell, where the microparticles are magnetically captured on the electrode surface. ProCell/ProCell M is then utilized to remove any unbound substances. By applying a voltage to the electrode, chemiluminescent emission is induced and subsequently measured by a photomultiplier. The results are obtained from a calibration curve specific to the instrument, which is generated through a 2-point calibration and a standard curve provided by the reagent barcode or barcode e [26,27].

There was overlap between reference intervals at the above centers, therefore patients from both centers were analyzed as one group.

In Krakow, IGF-1 levels were determined using a radioimmunoassay for in vitro quantitative measurement of human insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in serum (SM-C-RIA-CT from DIAsource ImmunoAssays S.A., Rue du Bosquet, 2 B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium). Activity was measured using a WIZARD 1470 gamma-ray counter from PerkinElmer® (940 Winter Street, Waltham, MA, USA).

To enhance the clinical performance of the assay, DIAsource has incorporated a pre-treatment step. In this kit, a specific amount of <sup>125</sup>I-labeled IGF-1 is introduced to compete with the IGF-1 present in the sample or calibrator for a fixed number of antibody sites immobilized on the polystyrene tube's inner wall. Following a 2 h incubation at room temperature with gentle shaking, the competition reaction is completed during the aspiration step. Subsequently, the tubes are washed with 2 mL of washing solution and aspirated. By plotting a calibration curve, the IGF-1 concentrations in the samples can be determined by interpolating the corresponding dose from the calibration curve [28].

The cut-off values for IGF-1 concentrations for both local laboratories and the Italian population were set at 3 percentile and 97 percentile for sex and age. Values < 3rd percentile were considered below normal, while values > 97th percentile were considered above normal for age and gender.

In every clinical center enrolled in the study, center-specific laboratory IGF-1 concentration standards were used. Reference intervals used in every GH treatment center are presented in Table 1.

The local standards, to which the results of patients at a particular treatment center were compared, were provided by the laboratory performing the test, based on the standards included in the manufacturer's specifications for the used test. The result of the IGF-1 determination was compared to the center-specific standard. The norms provided by the manufacturers, and therefore used during the follow-up visits of patients treated with rhGH, are based on healthy subjects. For the purposes of this article, the result of the determination of IGF-1 concentration was compared to the local norm, as well as to the population norm chosen by the authors on the example of the Italian norm (due to the lack of a Polish norm).

To compare reference ranges, the data provided by Bedogni et al. were utilized. In their study, IGF-1 measurements were conducted on 24,403 children (50.6% girls) aged 0 to 18 years using a solid phase, enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay. Age- and sex-specific reference values were generated by employing quantile regression combined with multivariable fractional polynomials [13].

An unsatisfactory response to treatment was characterized by a difference in body height ( $\Delta$ Ht) between treatment initiation and follow-up at 12 and 24 months that was less than 0.3 SDs. Based on their treatment response, patients were categorized into two groups: those with a poor response ( $\Delta$ Ht SDs < 0.3) and those with a good response ( $\Delta$ Ht SDs  $\geq$  0.3) (Table 2).

**Table 2.** Local reference ranges of clinical centers enrolled in the study.

Center	IGF-1 [ng/dL]									
	Białystok + Szczecin		Katowice		Warsaw		Wrocław		Krakow	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Age [years]										
1	11.8–96.4	18.7–104	15–189	15–272	15–129	18.2–172	55–327	55–327	32–339	45–361
2	13.9–104	26.1–128	15–189	15–272	15–129	18.2–172	51–303	51–303	32–339	45–361
3	18.9–116	34.2–155	15–189	15–272	15–129.1	35.4–232	49–289	49–289	47–287	42–276
4	26.8–134	43.2–185	47–231	55–248	22–208	35.4–232	49–283	49–283	47–287	42–276
5	36.6–156	53.0–216	47–231	55–248	22–208	35.4–232	50–286	50–286	47–287	42–276
6	47.1–184	63.6–250	47–231	55–248	40.1–255	56.9–277	52–297	52–297	75–311	59–297

Table 2. Cont.

Center	IGF-1 [ng/dL]										
	Białystok + Szczecin		Katowice		Warsaw		Wroclaw		Krakow		
	Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
7	57.5–216	75.0–286	55–222	80–233	40.1–255	56.9–277	57–316	57–316	75–311	59–297	
8	67.5–254	87.3–324	55–222	80–233	40.1–255	56.9–277	64–345	64–345	75–311	59–297	
9	76.9–296	99.9–363	55–222	80–233	68.7–316	118–448	74–388	74–388	85–553	188–515	
10	85.7–343	112–398	95–315	96–545	68.7–316	118–448	88–452	88–452	85–553	188–515	
11	93.9–392	123–427	95–315	96–545	143–506	170–527	111–551	111–551	85–553	188–515	
12	101–434	132–451	95–460	147–549	143–506	170–527	143–693	143–693	139–727	214–753	
13	108–467	140–468	95–460	147–549	177–507	191–496	183–850	183–850	139–727	214–753	
14	115–489	146–480	211–512	208–444	177–507	191–496	220–972	220–972	139–727	214–753	
15	120–501	151–485	211–512	208–444	173–414	190–429	237–996	237–996	123–1016	210–1064	
16	125–503	154–485	57–426	176–429	173–414	190–429	226–903	226–903	123–1016	210–1064	
17	129–495	156–479	57–426	176–429	173–414	190–429	193–731	193–731	123–1016	210–1064	
18	132–476	156–466	57–426	176–429	173–414	190–429	163–584	163–584	135–1276	70–758	
Method:	ECL Elecsys® IGF-1 (COBAS e 411 analyzer, Roche)		CLIA (Siemens IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System)		CLIA (Siemens IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System)		CLIA (Siemens IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System)		SM-C-RIA-CT (DIAsource ImmunoAssays S.A.)		

### 2.5. Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using the R programming and statistical environment (“R environment: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing”, Vienna, Austria, version: 4.2.2). Descriptive statistics were performed to describe individual subgroups by providing numbers and percentages of individual subgroups for qualitative data. In order to estimate differences between groups Fisher’s exact test for count data was used. Significance was set at  $p < 0.05$ .

### 2.6. Ethical and Legal Considerations

This study was carried out in compliance with the Statute of the Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Disorders, and Cardiology of Developmental Age (Statute no. WMS-123/01/S/12/2019), which was approved by the Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland. It was an observational study conducted in accordance with the guidelines outlined in the Declaration of Helsinki. Prior to the initiation of treatment, the parents of all children receiving rhGH in Poland provided their consent for the treatment.

## 3. Results

### 3.1. The IGF-1 Concentration in Accordance to Local or Population (Italian) Reference Range

At the start of the rhGH treatment program, 185 patients (81%) remained within the normal range for IGF-1 with reference to the local ranges and 215 (94%) with reference to the population (Italian) reference ranges. After 1 year of treatment, with reference to the local norm, 56 patients (24%) presented IGF-1 values > 97th percentile, whereas using the population norm only 8 (3.5%) did so;  $p < 0.001$ . After 24 months of treatment, the values were: 47 (33%) > 97th percentile by local standard vs. 6 (4.2%) by population standard;  $p < 0.001$  (Table 3).

**Table 3.** IGF-1 concentration in accordance with local or Italian reference range.

IGF-1 at Baseline	Local Reference Ranges, <i>n</i> = 229 <sup>1</sup>	Population Reference Ranges, <i>n</i> = 229 <sup>1</sup>	<i>p</i> -Value <sup>2</sup>
Below norm	42 (18%)	14 (6.1%)	<0.001
In norm	185 (81%)	215 (94%)	
Above norm	2 (0.9%)	0 (0%)	
IGF-1 after 12 months	Local reference ranges, <i>n</i> = 229 <sup>1</sup>	Population reference ranges, <i>n</i> = 229 <sup>1</sup>	<0.001
Below norm	1 (0.4%)	1 (0.4%)	<0.001
In norm	172 (75%)	220 (96%)	
Above norm	56 (24%)	8 (3.5%)	
IGF-1 after 24 months	Local reference ranges, <i>n</i> = 144 <sup>1</sup>	Population reference ranges, <i>n</i> = 144 <sup>1</sup>	<0.001
Below norm	1 (0.7%)	1 (0.7%)	<0.001
In norm	96 (67%)	137 (95%)	
Above norm	47 (33%)	6 (4.2%)	

<sup>1</sup> *n* (%); <sup>2</sup> Fisher's exact test.

### 3.2. The IGF-1 Concentration in Non-Responding Subgroup ( $\Delta$ Ht SDs < 0.3)

After the first 12 months of treatment 37 patients out of 229 (16%) met the criterion of poor response to treatment defined by  $\Delta$ Ht SDs < 0.3 and 64 patients out of 144 (44%) after 24 months of treatment. After 12 months of rhGH treatment eight (22%) patients who met the criterion of poor response to treatment presented IGF-1 values were elevated > 97th percentile while assessing with the local reference ranges and three (8.1%) while using the population norms. After 24 months of treatment, the values were: 18 (28%) > 97th percentile by local standard vs. 3 (4.7%) by population standard; *p* < 0.001 (Table 4).

**Table 4.** IGF-1 concentration among patients who did not respond to treatment ( $\Delta$ Ht SDs < 0.3).

IGF-1 after 12 Months	Local Reference Ranges, <i>n</i> = 37 <sup>1</sup>	Population Reference Ranges, <i>n</i> = 37 <sup>1</sup>	<i>p</i> -Value <sup>2</sup> 0.2
Below norm	0 (0%)	0 (0%)	0.2
In norm	29 (78%)	34 (92%)	
Above norm	8 (22%)	3 (8.1%)	
IGF-1 after 24 months	Local reference ranges, <i>n</i> = 64 <sup>1</sup>	Population reference ranges, <i>n</i> = 64 <sup>1</sup>	<0.001
Below norm	1 (1.6%)	1 (1.6%)	<0.001
In norm	45 (70%)	60 (94%)	
Above norm	18 (28%)	3 (4.7%)	

<sup>1</sup> *n* (%); <sup>2</sup> Fisher's exact test.

### 3.3. Patients with rhGH Dose Reduction Due to Elevated IGF-1 Concentration Level Based on Local or Italian Reference Range

The rhGH dosing was compared in the same group of patients with reference to the local and population norms. After 12 months, 39 patients (17%) required growth hormone dose reduction, of which, with reference to the local norm, 12 (25%) had elevated IGF-1 levels > 97th percentile and 5 (13%) with reference to the population norm; *p* < 0.05. After 24 months, 35 (25%) patients required dose reduction, of which 23 (66%) had elevated IGF-1 with reference to the local norm and 4 (11%) with reference to the population norm; *p* > 0.05. The group of patients without reduced rhGH dose included those with elevated IGF-1 levels > 97th percentile.

#### 4. Discussion

The concentrations of IGF-1 can be influenced by various physiological variables and clinical conditions. Factors such as age, pubertal stage, pregnancy, and extremes of body mass index hold particular significance and should be carefully considered when interpreting results [17]. During childhood and puberty, the IGF-1 concentration undergoes the most substantial changes, while its rate of change slows down with advancing age. To establish normative data, it is crucial to stratify age groups based on well-designed studies and perform statistical analysis on the normative data [18].

The clinician interpreting the IGF-1 results should be aware that chronic diseases such as cirrhosis, liver failure, and renal failure or taking estrogen medication affect the outcome [29].

IGF-1 value is also affected by the technique of collection of blood samples, storage of the material, and the time from blood sampling to the assay. It is postulated that blood samples should be processed within 2 h to avoid an artifactual increase in results [17]. Special attention should therefore be paid to possible prelaboratory error due to prolonged processing of the material. Therefore, it seems impossible to organize one central laboratory to carry out IGF-1 assays for all patients treated with growth hormone in the case of a country such as Poland. In blood, IGF-1 is present in a complex with insulin-like growth factor binding protein type 3 (IGFBP-3) and acid labile subunit (ALS). In order to obtain the most reliable measurements, this complex should be broken down before the assay is performed. In each of the methods used in treatment centers enrolled in this study, IGF-1 is released from binding proteins [25,26,28].

As part of the treatment of short stature in SGA children, pharmacological doses of rhGH are used, higher than in the treatment of somatotropin hypopituitarism. One reason for this is that SGA patients are a very heterogeneous group and the cause of short stature and lack of catch-up growth is attributed to, among other things, already reduced IGF-1 concentrations from the fetal period or partial resistance to GH, rather than a deficiency of endogenous growth hormone per se [30]. The use of pharmacological doses of hormone poses the risk of developing more side effects. At the same time, it is known that an increase in IGF-1 levels is observed in good response to GH treatment. When analyzing groups of patients treated for short stature of various etiologies, it can be observed that many of them do not respond as expected to treatment. Reasons for this may include a reduction in the dose of growth hormone, secondary to elevated IGF-1 concentrations above the reference value. This makes it all the more relevant that, depending on the accepted IGF-1 standard, a different proportion of patients require dose reduction (Table 5).

**Table 5.** Patients with rhGH dose reduction due to elevated IGF-1 concentration level based on local or population reference range.

	Local Reference Ranges		Population Reference Ranges		<i>p</i> -Value <sup>1</sup>
	With rhGH dose reduction	Without rhGH dose reduction	With rhGH dose reduction	Without rhGH dose reduction	
After 12 months <i>n</i> = 227	<i>n</i> = 39	<i>n</i> = 188	<i>n</i> = 39	<i>n</i> = 188	<0.05
Below norm	0	0	0	0	
In norm	27 (75%)	144 (77%)	34 (87%)	185 (98%)	
Above norm	12 (25%)	44 (23%)	5 (13%)	3 (2%)	
After 24 months <i>n</i> = 140	<i>n</i> = 35	<i>n</i> = 105	<i>n</i> = 35	<i>n</i> = 105	0.67
Below norm	0	0	0	0	
In norm	12 (34%)	81 (77%)	31 (89%)	103 (98%)	
Above norm	23 (66%)	24 (23%)	4 (11%)	2 (2%)	

<sup>1</sup> Fisher's exact test.

The authors of a previous article covering the same population noted that during follow-up most patients maintained IGF-1 levels within the normal range [12]. This observation did not coincide with clinical experience. The researchers' attention was drawn to the fact that there was a higher proportion of patients who required rhGH dose modification due to elevated IGF-1 levels in daily clinical practice than some published results indicated. This difference is attributable to the fact that, in the absence of standardized pediatric IGF-1 concentration norms, the population norms described by Bedogni et al., in the Italian population were used for the previous analysis in order to standardize the analyzed data. After reviewing the IGF-1 values in relation to the local norms used in each center, presented by the laboratory performing the IGF-1 assay, it became clear that there were statistically significant differences between the standards.

The authors of this article concluded that it is difficult to standardize the management of GH therapy in a country as large as Poland. One of the reasons might be that right now, due to the open market and the fact that laboratories supporting GH treatment centers independently choose the IGF-1 measurement method, it is not possible to designate only one method for the entire country. The suggestion to choose one manufacturer for the whole country is worth emphasizing in recommendations.

The IGF-1 levels at the baseline for age and sex with reference to the local norm were observed in 81% of patients, while when using the Italian population norm, 94% of patients were defined as having normal IGF-1 levels. In general, while using the local reference ranges, in 24% of patients after 12 months and in 33% of patients after 24 months of rhGH treatment elevation of IGF-1 above the 97th percentile was observed. The values obtained using local standards are higher than those presented by Cabrol et al. [31]. On the other hand, with usage of the Italian norms the percentages were: 3.5% after 12 months and 4.2% after 24 months.

Bearing in mind that the assessment of IGF-1 levels determines the dosage and possible exclusion of the patient from the therapeutic program, it seems extremely important to analyze these norms.

Other researchers have attempted to create IGF-1 reference values for pediatric populations [18,32]. It seems justified to attempt to create analogous values dedicated to both the general pediatric population in Poland and to children treated with rhGH, including those born SGA. It has been repeatedly demonstrated that rhGH dosing based on IGF-1 concentrations compared to dosing based on the patient's body weight results in a better response to treatment and, consequently, achievement of the expected final height [9,10] Although some of the cited studies included a group of children with idiopathic short stature (ISS), it can be assumed that SGA children were also included. It has been postulated that this method of rhGH dosing and therapy management allows individualization of treatment, especially in the case of possible partial resistance to rhGH. In their study, Park et al. showed that guiding therapy and maintaining elevated IGF-1 concentrations (even up to +3 SDs for sex and age) results in a good response to treatment while also demonstrating the safety of therapy. After dose reduction/termination of treatment, IGF-1 concentrations returned to the expected range. Higher IGF-1 concentrations were associated with higher dose of rhGH and therefore better growth [33].

In our study group, 39 children (17%) required dose reduction after 12 months of treatment and 35 children (25%) after 24 months. These values are similar to the data presented by Cabrol et al. [31]. Depending on the reference value adopted, a statistically significantly different proportion of patients had IGF-1 levels > 97th percentile. The reference ranges based on Bedogni et al.'s work are more tolerable and may be more favorable for the patient, assuming that GH dosing is based only on IGF-1 concentrations. At the same time, it should be noted that the group of patients without dose reduction also included patients with elevated IGF-1. This indicates that the IGF-1 value is not the only criterion on which rhGH dosing depends.

In the course of collecting data for this publication and from the authors' experience, an increased number of side effects if elevated IGF-1 levels persisted was not observed.

The reduction of the growth hormone dose was mostly due to the terms of the nationwide rhGH treatment program. It would be optimal to create IGF-1 reference ranges based on the Polish population and preferably dedicated to specific subgroups treated with rhGH. Another parameter assessed at the follow-up visit and which determines the continuation or modification of treatment is body height and, consequently, the assessment of growth. One of the criteria used is the difference in body height expressed in SDs. A  $\Delta Ht$  SD  $< 0.3$  is considered a criterion for a poor response [34]. In our study group, considering only patients with  $\Delta Ht$  SDs  $< 0.3$  after 12 months of rhGH treatment, eight (22%) patients presented IGF-1 values that were elevated  $> 97$ th percentile while assessing with the local reference ranges and three (8.1%) while using the population norms. After 24 months of treatment, the values were: 18 (28%)  $> 97$ th percentile by local standard vs. 3 (4.7%) by population standard. An increase in IGF-1 is a prognostic indicator of response to treatment. It may be observed that children have IGF-1 concentrations in the normal range during treatment and respond poorly. It should be noted that there are many factors influencing treatment, such as the advancement of bone age, the presence of dysmorphic features which may be indicative of a genetically determined disorder (short stature syndrome), etc. We have discussed this topic in our previous paper [12].

Recombinant human growth hormone has been extensively utilized for the treatment of short stature in children since 1985. Indications for treatment include somatotrophic hypopituitarism, Turner syndrome, SGA, and others. Due to its biological activity, consisting of anti-apoptotic and mitogenic effects, the involvement of IGF-1 in the potential development of malignancy has been extensively studied. It has been demonstrated in mouse models and in vitro human tumor tissues that elevated IGF-1 slightly increases the risk of malignancy, but this was not supported in human models. On the basis of numerous meta-analyses and systemic reviews, it is postulated that elevated IGF-1 due to the biological effects of rhGH does not increase the risk of malignancy during and after growth hormone treatment. Treatment with rhGH is considered safe [35,36]

In addition, metabolic complications in the form of lipid or carbohydrate disturbances are mentioned as side effects of excessive IGF-1 concentrations [37].

Xu et al., in their meta-analysis, demonstrated that abnormalities in glucose metabolism and insulin sensitivity begin during preadolescence in children with SGA. Furthermore, the study revealed that these metabolic abnormalities may progressively worsen over time. There is a potential association between SGA and the onset of diabetes at an early age [38].

In light of these data, the safety of GH treatment, whose spectrum of action includes anabolic and hyperglycemic effects, has been debated. However, it has been shown that HOMA-IR increases during the first year of therapy but stabilizes throughout therapy and normalizes after the end of therapy [39].

At the same time, the relationship between rhGH dose and response to treatment is very well documented—the higher the initial dose, the better the therapeutic effect [40]. Therefore, with the patient's best interest in mind, it would be advisable to try to avoid rhGH dose reduction. In our analysis, it is evident that, depending on the adopted standard, a statistically significantly different proportion of patients was found above the 97th percentile for sex and age in the context of IGF-1 levels.

Another factor influencing the response to treatment is the age at the start of therapy. The mean age of treatment initiation for our study group was 108 months (9 years). As we showed in the previous article, this is later than the recommended 4 years for the Polish population, but comparable to the age reached in other European centers [12,41,42]. The identification of short stature patients born SGA should be pursued as early as possible as one of the factors that can significantly affect therapeutic outcomes. It has been proven that only the free fraction of IGF-1 shows bioactivity. This makes the triple complex, by reducing the availability of IGF-1 to target cells, the main reservoir of IGF-1 in the circulation, as well as the main regulator of its bioavailability and bioactivity [43]. In view of this, the question arises as to whether IGF-1 concentration is a good marker of response to growth hormone treatment, or whether an assessment of bioactive IGF-1 would be better. In their

study, Wegmann et al. undertook an analysis of bioactive IGF-1 concentration compared to total IGF-1 concentration in SGA children treated with rhGH. Despite elevated total IGF-1 concentrations, the majority of children exhibited bioactive IGF concentrations within the normal range, as demonstrated by their study.

This may be an argument for the safety of the therapy and condoning the maintenance of a higher dose of rhGH despite elevated IGF-1 [44].

Given all of the above, it appears that the temporary maintenance of elevated IGF-1 levels above reference ranges is safe and beneficial for the patients.

In view of the growing group of children being treated for short stature, it would be advisable to review the methods of IGF-1 measurement and to consider standardizing them across the country, which would enable therapy to be administered fairly. It also seems reasonable to try to create IGF-1 reference ranges dedicated to specific subgroups of children treated with rhGH. This requires further research.

#### *Limitations of Work*

One study limitation is the size of the group—although, as the reviewer of our previous paper pointed out, there are still not many reports covering rhGH therapy in SGA children.

Another study limitation is the potential heterogeneity of the SGA group, which may affect IGF-1 concentrations and consequently the response to treatment. However, low baseline IGF-1 concentrations, secondary to, e.g., a low body weight, were not reported.

A limitation of the study is the fact that IGF-1 determination was performed in different laboratories with equipment from different companies and with different testing methods. However, data were compared to center-specific standards.

The work was also limited by its observational nature.

## 5. Conclusions

The different methods used to determine IGF-1 concentration and the different IGF-1 reference ranges result in a significant proportion of rhGH-treated children with elevated IGF-1 concentration and experiencing dose reductions, which may negatively affect growth rate.

It would be optimal to determine IGF-1 levels in all children using the same method and in the same laboratory, but this is difficult to achieve in a country with a population similar to the Polish one.

In view of the increasing number of short stature patients being treated with growth hormone, it would appear reasonable to create IGF-1 standards dedicated to each of the subgroups provided with rhGH treatment.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.G. and E.P.; data curation, investigation, M.G., E.P., M.W., B.W., B.P., A.M., M.P., A.G., A.A., M.K., A.B., K.S., A.W. and J.S.; formal analysis, M.G. and E.P.; methodology, M.G.; supervision, E.P.; writing—original draft, M.G.; writing—review and editing, M.G. and E.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki.

**Informed Consent Statement:** Written informed patient/parent consent was waived in this study due to the retrospective and anonymous character of the research.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical restrictions.

**Acknowledgments:** The Polish Coordination Group for rhGH Treatment members who participated in the study are as follows: Mieczysław Walczak and Elżbieta Petriczko, Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Disorders and Cardiology of Developmental Age, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; Beata Wikiera, Department of Endocrinology and Diabetology of Children and Adolescents, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; Beata Pyrzak,



Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; Aneta Gawlik, Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology with Division of Sex Development Disorders, Medical University of Silesia, Upper Silesian Child Health Centre, Katowice, Poland; Artur Bossowski, Department of Paediatrics, Endocrinology, and Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, Białystok, Poland; Jerzy Starzyk, Department of Endocrinology of Children and Young Adults, Jagiellonian Medical University, Collegium Medicum, Krakow, Poland.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Suhag, A.; Berghella, V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* **2013**, *2*, 102–111. [CrossRef]
2. Saenger, P.; Czernichow, P.; Hughes, I.; Reiter, E.O. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocr. Rev.* **2007**, *28*, 219–251. [CrossRef] [PubMed]
3. Van Dijk, M.; Bannink, E.M.N.; Van Pieren, Y.K.; Mulder, P.G.H.; Hokken-Koelega, A.C.S. Risk Factors for Diabetes Mellitus Type 2 and Metabolic Syndrome Are Comparable for Previously Growth Hormone-Treated Young Adults Born Small for Gestational Age (SGA) and Untreated Short SGA Controls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *92*, 160–165. [CrossRef] [PubMed]
4. Lee, P.A.; Chernausek, S.D.; Hokken-Koelega, A.C.S.; Czernichow, P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, 24 April–1 October 2001. *Pediatrics* **2003**, *111*, 1253–1261. [CrossRef]
5. Soliman, A.; Rogol, A.D.; Elsiddig, S.; Khalil, A.; Alaaraj, N.; Alyafie, F.; Ahmed, H.; Elawwa, A. Growth response to growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency (GHD) and those with idiopathic short stature (ISS) based on their pretreatment insulin-like growth factor 1 (IGFI) levels and at diagnosis and IGFI increment on treatment. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **2021**, *34*, 1263–1271. [CrossRef] [PubMed]
6. Cohen, P.; Bright, G.M.; Rogol, A.D.; Kappelgaard, A.-M.; Rosenfeld, R.G. Effects of Dose and Gender on the Growth and Growth Factor Response to GH in GH-Deficient Children: Implications for Efficacy and Safety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 90–98. [CrossRef] [PubMed]
7. Boyd, D.B. Insulin and Cancer. *Integr. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 315–329. [CrossRef]
8. Cohen, P.; Germak, J.; Rogol, A.D.; Weng, W.; Kappelgaard, A.-M.; Rosenfeld, R.G. Variable Degree of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor (IGF) Sensitivity in Children with Idiopathic Short Stature Compared with GH-Deficient Patients: Evidence from an IGF-Based Dosing Study of Short Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 2089–2098. [CrossRef]
9. Cohen, P.; Rogol, A.D.; Howard, C.P.; Bright, G.M.; Kappelgaard, A.-M.; Rosenfeld, R.G. Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *92*, 2480–2486. [CrossRef]
10. Pawlikowska-Haddal, A.; Cohen, P.; Cook, D.M. How useful are serum IGF-I measurements for managing GH replacement therapy in adults and children? *Pituitary* **2012**, *15*, 126–134. [CrossRef]
11. Leczenie Hormonem Wzrostu Niskorosłych Dzieci Urodzonych Jako Zbyt Małe w Porównaniu Do Czasu Trwania Ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z Dnia 19 Grudnia 2014 r. w Sprawie Wykazu Refundowanych Leków, Środków Spożywczych. Available online: <https://www.gov.pl/attachment/e48d74fb-7298-472d-adc9-ffc096d91b6d> (accessed on 12 May 2023).
12. Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3096. [CrossRef] [PubMed]
13. Bedogni, G.; Giannone, G.; Maghnie, M.; Giacomozzi, C.; Di Iorgi, N.; Pedicelli, S.; Peschiaroli, E.; Melioli, G.; Muraca, M.; Cappa, M.; et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. *Growth Horm. IGF Res.* **2012**, *22*, 134–138. [CrossRef]
14. Rinderknecht, E.; Humbel, R. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 2769–2776. [CrossRef]
15. Wang, Y.; Bikle, D.D.; Chang, W. Autocrine and Paracrine Actions of IGF-I Signaling in Skeletal Development. *Bone Res.* **2013**, *1*, 249–259. [CrossRef] [PubMed]
16. Monzavi, R.; Cohen, P. IGFs and IGF-BPs: Role in health and disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *16*, 433–447. [CrossRef]
17. Clemmons, D.R. Consensus Statement on the Standardization and Evaluation of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor Assays. *Clin. Chem.* **2011**, *57*, 555–559. [CrossRef]
18. Brabant, G.; Mühlen, A.V.Z.; Wüster, C.; Ranke, M.B.; Kratzsch, J.; Kiess, W.; Ketelslegers, J.-M.; Wilhelmsen, L.; Hulthén, L.; Saller, B.; et al. Serum Insulin-Like Growth Factor I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay System: Results from a Multicenter Study. *Horm. Res. Paediatr.* **2003**, *60*, 53–60. [CrossRef]
19. Laron, Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Mol. Pathol.* **2001**, *54*, 311–316. [CrossRef] [PubMed]

20. Suwała, A.; Ziora, K.; Landowska, D. Endokrynologia Pediatria Pediatr Endocrinology Budowa i funkcja insulinopodobnych czynników wzrostowych oraz objawy kliniczne. *Endokrynol. Pediatryczna* **2010**, *9*, 47–61.
21. Collett-Solberg, P.F.; Misra, M. The Role of Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I in Treating Children with Short Stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2008**, *93*, 10–18. [[CrossRef](#)]
22. Renes, J.S.; van Doorn, J.; Hokken-Koelega, A.C. Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age. *Horm. Res. Paediatr.* **2019**, *92*, 15–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Israel, E.; Attie, K.; Bengtsson, B.-A.; Blethen, S.L.; Blum, W.; Cameron, F.; Carel, J.C.; Carlsson, L.; Chipman, J.; Christiansen, J.S.; et al. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000**, *85*, 3990–3993. [[CrossRef](#)]
24. Palczewska, I.; Niedzwiecka, Z. Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży Warszawskiej. *Med. Wieku Rozwoj.* **2001**, *5*, 18–118. [[PubMed](#)]
25. Siemens Healthineers. IMMULITE 2000 XPI Immunoassay System. 2000. Available online: <https://www.siemens-healthineers.com/immunoassay/systems/immulite-2000-xpi-immunoassay-system> (accessed on 12 May 2023).
26. Kim, S.K.; Jeong, T.D. Performance Evaluation of the Elecsys Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor 1 Assay. *Clin. Lab.* **2020**, *66*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Elecsys IGF-1. Elecsys IGF-1: 1-6. Available online: [https://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/igf-1\\_2019-01\\_v1.pdf](https://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/igf-1_2019-01_v1.pdf) (accessed on 12 May 2023).
28. Immunoassays Diasource. IGF-1-RIA-CT. Available online: <https://diasource-diagnostics.com/products/918-igf-1-ria-ct-96-tests?l> (accessed on 12 May 2023).
29. Lindgren, H.; Winnberg, P. A Model for Interaction Design of Personalised Knowledge Systems in the Health Domain. Electronic Healthcare. In *Electronic Healthcare, Proceedings of the Third International Conference, eHealth 2010, Casablanca, Morocco, 13–15 December 2010*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2011; Volume 69, pp. 235–242. [[CrossRef](#)]
30. Finken, M.J.J.; Van Der Steen, M.; Smeets, C.C.J.; E Walenkamp, M.J.; De Bruin, C.; Hokken-Koelega, A.C.S.; Wit, J.M. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr. Rev.* **2018**, *39*, 851–894. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Cabrol, S.; Perin, L.; Colle, M.; Coutant, R.; Jésusan-Perelroizen, M.; Le Bouc, Y.; Czernichow, P. Evolution of IGF-1 in Children Born Small for Gestational Age and with Growth Retardation, Treated by Growth Hormone Adapted to IGF-1 Levels after 1 Year. *Horm. Res. Paediatr.* **2011**, *76*, 419–427. [[CrossRef](#)]
32. Bidlingmaier, M.; Friedrich, N.; Emeny, R.T.; Spranger, J.; Wolthers, O.D.; Roswall, J.; Körner, A.; Obermayer-Pietsch, B.; Hübener, C.; Dahlgren, J.; et al. Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 1712–1721. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Park, P.; Cohen, P. The Role of Insulin-Like Growth Factor I Monitoring in Growth Hormone-Treated Children. *Horm. Res. Paediatr.* **2004**, *62*, 59–65. [[CrossRef](#)]
34. Straetemans, S.; Thomas, M.; Craen, M.; Rooman, R.; De Schepper, J.; BESPEED. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: A comparison of different criteria. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* **2018**, *2018*, 9. [[CrossRef](#)]
35. Boguszewski, M.C.S.; Cardoso-Demartini, A.A.; Boguszewski, C.L.; Chemaitilly, W.; Higham, C.E.; Johannsson, G.; Yuen, K.C.J. Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors—A review of research and clinical practice. *Pituitary* **2021**, *24*, 810–827. [[CrossRef](#)]
36. Deodati, A.; Feroli, B.B.; Cianfarani, S. Association between growth hormone therapy and mortality, cancer and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis. *Growth Horm. IGF Res.* **2014**, *24*, 105–111. [[CrossRef](#)]
37. Hirayama, S.; Nagasaka, H.; Nakagawa, S.; Takuwa, M.; Nakacho, M.; Yorifuji, T.; Kondou, H.; Tsukahara, H.; Morioka, I.; Ishida, A.; et al. Growth hormone activates hepatic and cerebral cholesterol metabolism in small-for-gestational age children without catch-up growth. *J. Clin. Lipidol.* **2017**, *11*, 1032–1042. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Xu, Y.; Chen, S.; Yang, H.; Gong, F.; Wang, L.; Jiang, Y.; Yan, C.; Zhu, H.; Pan, H. Decreased insulin sensitivity and abnormal glucose metabolism start in preadolescence in low-birth-weight children—Meta-analysis and systematic review. *Prim. Care Diabetes* **2019**, *13*, 391–398. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. López-Siguero, J.P.; Martínez-Aedo, M.J.; de la Vega, J.A.B.; Bosch-Muñoz, J.; Lechuga-Sancho, A.M.; Villalobos, T.; SGA Study Investigator Collaborative Group. Growth hormone treatment does not lead to insulin resistance nor excessive rise in IGF-1 levels, while improving height in patients small for gestational age A long-term observational study. *Clin. Endocrinol.* **2021**, *96*, 558–568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Kim, S.J.; Kim, M.-S.; Cho, S.Y.; Suh, B.-K.; Ko, C.W.; Lee, K.-H.; Yoo, H.-W.; Shin, C.H.; Hwang, J.S.; Kim, H.-S.; et al. Efficacy and safety of the recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. *Medicine* **2021**, *100*, e26711. [[CrossRef](#)]
41. Houk, C.P.; A Lee, P. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* **2012**, *2012*, 11. [[CrossRef](#)]

42. Cutfield, W.; Lindberg, A.; Rapaport, R.; Wajnrajch, M.; Saenger, P. Safety of Growth Hormone Treatment in Children Born Small for Gestational Age: The US Trial and KIGS Analysis. *Horm. Res. Paediatr.* **2006**, *65*, 153–159. [[CrossRef](#)]
43. Zaidman, V.E. Estudio de la subunidad ácido-lábil y su utilidad en pediatría. *Arch. Argent. De Pediatr.* **2017**, *115*, 391–398. [[CrossRef](#)]
44. Wegmann, M.G.; Jensen, R.B.; Thankamony, A.; Frystyk, J.; Roche, E.; Hoey, H.; Kirk, J.; Shaikh, G.; Ivarsson, S.-A.; Söder, O.; et al. Increases in Bioactive IGF do not Parallel Increases in Total IGF-I During Growth Hormone Treatment of Children Born SGA. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *105*, e1291–e1298. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## 9. Streszczenie

### 9.1. Streszczenie w języku polskim

#### Wstęp

Niskorosłość wynikająca z SGA jest od 2015 r. obligatoryjnym wskazaniem do leczenia rhGH w Polsce. Populacja pacjentów urodzonych jako zbyt mali do czasu trwania ciąży jest heterogenna, co wpływa na efekty leczenia i w ostateczności wzrost końcowy tych pacjentów. Wielokrotnie udowodniono bezpieczeństwo i korzyści wynikające z leczenia rhGH. Ocena stężenia IGF-1 jest jednym z parametrów wykorzystywanych do oceny odpowiedzi na leczenie. Wzrost stężenia IGF-1 pozytywnie koreluje z poprawą wzrastania, jednak stężenie IGF-1 znacznie przekraczające zakres referencyjny może zwiększać ryzyko możliwych działań niepożądanych.

#### Cele

Postawiono dwa główne cele pracy:

1. Ocena odpowiedzi na leczenie rhGH u pacjentów leczonych w latach 2016–2020 w sześciu ośrodkach klinicznych w Polsce.
2. Ocena zakresów referencyjnych IGF-1 stosowanych w ośrodkach prowadzących leczenie rhGH i porównanie tych wartości z populacyjnymi zakresami referencyjnymi.

#### Material i metody

Badanie miało charakter retrospektywny, obejmujący dane pacjentów leczonych w latach 2016–2020 w sześciu ośrodkach uniwersyteckich w Polsce. Analizowano dane medyczne i aukuologiczne pacjentów w trakcie kwalifikacji do leczenia rhGH oraz w trakcie rutynowych wizyt kontrolnych w ciągu dwóch pierwszych lat terapii. Wizyty odbywały się w pierwszym roku leczenia co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy ( $\pm 3$  miesiące). Wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu przeszli proces kwalifikacyjny do leczenia rhGH zgodnie z ujednoliconymi wytycznymi Programu Lekowego oraz uzyskali pozytywną opinię Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu. Stężenie IGF-1 w surowicy krwi oceniano u każdego pacjenta na czczo metodą immunologiczną i porównywano z zakresami referencyjnymi stosowanymi przez lokalne laboratorium wykonujące oznaczenie oraz z normami populacyjnymi na podstawie populacji dzieci włoskich przedstawionych przez Bedogni et. al.

W pierwszej publikacji grupę badaną stanowiło 235 dzieci (137 chłopców), których średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii wynosił 9,08 lat, a 190 pacjentów było ocenione na I stopień pokwitania wg skali Tannera. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od rozpoznania dodatkowego: (1) pacjenci z niecharakterystycznymi cechami dysmorfii, (2) pacjenci z alkoholowym zespołem płodowym (FAS) oraz (3) pacjenci zespołem Silvera-Russela (SRS). Złą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako  $\Delta\text{Ht SDS} < 0,3$  i/lub  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/rok.

W drugiej publikacji grupę badaną stanowiło 229 dzieci (134 chłopców), których średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii wynosił 9 lat, a 186 pacjentów nie rozpoczęło jeszcze pokwitania (I stopień wg skali Tannera). Złą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako  $\Delta\text{Ht SDS} < 0,3$  i/lub  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/rok.

### **Wyniki z pierwszej publikacji**

Siedemnaście procent wszystkich pacjentów po pierwszym roku i 44% po drugim roku spełniło kryterium  $\Delta\text{Ht SDS} < 0,3$ , a 56% w pierwszym i 73% w drugim roku spełniło kryterium  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/rok. U pacjentów z SRS wykazano najlepszą odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji.

### **Wyniki z drugiej publikacji**

Po 12 miesiącach u 56 pacjentów (24%) stwierdzono wartości IGF-1 > 97. centyla dla lokalnego zakresu referencyjnego, podczas gdy tylko u 8 (3,5%) pacjentów przy zastosowaniu populacyjnych zakresów referencyjnych;  $p < 0,001$ . Po 24 miesiącach leczenia wartości te wynosiły: 47 (33%) > 97. centyla według norm lokalnych vs. 6 (4,2%) według norm populacyjnych;  $p < 0,001$ . U 39 pacjentów zmniejszono dawkę rhGH po 12 miesiącach, z których dwunastu (25%) miało IGF-1 > 97. centyla według lokalnych zakresów referencyjnych, a pięciu (13%) > 97. centyla dla populacji.

### **Wnioski**

Na podstawie cyklu prac sformułowano następujące wnioski:

1. Pomimo starannej i szczegółowej kwalifikacji pacjentów do programu terapeutycznego, 17% z nich nie odnosi korzyści z pierwszego roku terapii, a 44% z drugiego roku, biorąc pod uwagę parametr  $\Delta\text{Ht SDS} < 0,3$ . Kryterium  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/rok wykazuje wyższy odsetek pacjentów ze słabą odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 56% w pierwszym roku i 73% w drugim roku).

2. Pomimo wysokich wskaźników słabej odpowiedzi na leczenie, zarówno Ht SDS, jak i HV w całej badanej grupie i we wszystkich podgrupach uległy istotnej statystycznie poprawie. Pacjenci z SRS byli znacznie młodsi na początku badania i wykazywali najlepszą odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji.
3. Pacjenci przed rozpoczęciem dojrzewania lepiej odpowiadali na leczenie w porównaniu z całą grupą badaną. Niezależnie od stopnia dojrzewania w momencie rozpoczęcia leczenia, najlepszą odpowiedź obserwowano po pierwszych 12 miesiącach terapii.
4. Pacjenci z alkoholowym zespołem płodowym prezentowali najwolniejsze tempo wzrastania przed leczeniem i byli najpóźniej kwalifikowani do Programu Lekowego.
5. Badanie wykazało, że w zależności od przyjętego kryterium oceny odpowiedzi na leczenie uzyskuje się różne odsetki pacjentów. Ocena tempa wzrastania wykazywała wyższy odsetek pacjentów ze złą odpowiedzią na leczenie.
6. Dokładne monitorowanie prowadzonej terapii, indywidualne podejście do pacjenta, weryfikacja dawkowania, sposobu leczenia i decyzja o jego kontynuacji po roku są niezbędne do optymalizacji efektów leczenia. W celu utrzymania dobrego tempa wzrastania zaleca się indywidualizację dawkowania GH u dzieci z SGA.
7. W zależności od przyjętej normy u istotnego odsetka dzieci stwierdzono podwyższone stężenie IGF-1 powyżej górnej granicy normy, a co za tym idzie zdecydowano o redukcji dawki rhGH, co może negatywnie wpływać na tempo wzrastania i końcowy efekt leczenia.

## 9.2. Streszczenie w języku angielskim

### Introduction

Short stature resulting from SGA has been a mandatory indication for rhGH treatment in Poland since 2015. The population of patients born small for gestational age is heterogeneous, which influences the treatment outcomes as well as the final growth. The safety and benefits of rhGH treatment have been repeatedly confirmed. Assessment of IGF-1 level is one of the parameters that are included in the assessment of response to treatment during mandatory follow-up visits. An increase in IGF-1 correlates with good response to rhGH treatment, but persistent elevated IGF-1 level above reference range may increase the risk of side effects.

### Aims of the study

Two main aims of the study were:

1. Assessment of the response to rhGH treatment in patients treated in 2016–2020 in six clinical centers in Poland.

2. To evaluate the IGF-1 local reference ranges for the rhGH treatment centers concerned and to compare these values with the population reference ranges.

### **Materials and Methods**

The study was retrospective in nature and encompassed data from patients treated between 2016 and 2020 at six university centers in Poland. Medical and auxological data of patients were analyzed during the qualification for rhGH treatment and during routine follow-up visits within the first two years of therapy. Visits occurred every 3 months during the first year of treatment and then every 6 months ( $\pm 3$  months). All patients included in the study underwent the qualification process for rhGH treatment in accordance with the standardized guidelines of the Drug Program and received a positive opinion from the Coordination Team for Growth Hormone Use. The serum IGF-1 concentration was assessed for each patient in a fasting state using the immunological method and compared to the reference ranges used by the local laboratory for measurement, as well as to population norms based on the Italian children population presented by Bedogni et al.

In the first publication, the study group consisted of 235 children (137 boys) with a mean age of 9.08 years at the start of therapy. 190 patients were evaluated at Tanner stage I. Patients were divided into groups based on their additional diagnosis: (1) Patients with non-specific dysmorphic features, (2) Patients with fetal alcohol syndrome (FAS), and (3) Patients with Silver-Russell syndrome (SRS). Poor response to treatment was defined as  $\Delta\text{Ht SDS} < 0.3$  and/or  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/year.

In the second publication, the study group included 229 children (134 boys) with a mean age of 9 years at the start of therapy, and 186 patients had not yet reached Tanner stage I. Poor response to treatment was defined as  $\Delta\text{Ht SDS} < 0.3$  and/or  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/year.

### **Results from the first publication**

Seventeen percent of all patients after the first year and 44% after the second year met the criteria of  $\Delta\text{Ht SDS} < 0.3$ , while 56% in the first year and 73% in the second year met the criteria of  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/year. Patients with SRS showed the best response to treatment, which was sustained throughout the entire observation period.

### **Results from the second publication**

After 12 months, 56 patients (24%) had IGF-1 values  $> 97^{\text{th}}$  percentile for the local reference range, while only 8 patients (3.5%) did so using population reference ranges;  $p < 0.001$ . After 24 months of treatment, these values were 47 (33%)  $> 97^{\text{th}}$  percentile according to local

norms vs. 6 (4.2%) according to population norms;  $p < 0.001$ . The dosage of rhGH was reduced in 39 patients after 12 months, of whom twelve (25%) had IGF-1  $> 97^{\text{th}}$  percentile according to local reference ranges, and five (13%)  $> 97^{\text{th}}$  percentile for the population.

### Conclusions

Based on the course of the study, the following conclusions were formulated:

1. Despite careful and detailed patient qualification for the therapeutic program, 17% of them did not benefit from the first year of therapy, and 44% from the second year, considering the parameter  $\Delta\text{Ht SDS} < 0.3$ . The  $\Delta\text{HV} < 3$  cm/year criterion shows a higher percentage of patients with a poor response to treatment (56% in the first year and 73% in the second year, respectively).
2. Despite high rates of poor response to treatment, both Ht SDS and HV improved significantly in the entire study group and in all subgroups. Patients with SRS were significantly younger at the beginning of the study and exhibited the best response to treatment, which was sustained throughout the entire observation period.
3. Patients responded better to treatment before the onset of puberty compared to the entire study group. Regardless of the stage of puberty at the start of treatment, the best response was observed after the first 12 months of therapy.
4. Patients with fetal alcohol syndrome had the slowest growth rate before treatment and were the latest to qualify for the Drug Program.
5. The study showed that depending on the chosen criterion for assessing treatment response, different percentages of patients are obtained. Assessment of growth rate showed a higher percentage of patients with a poor response to treatment.
6. Accurate monitoring of therapy, an individualized approach to the patient, dosage verification, treatment method, and the decision to continue after a year are essential for optimizing treatment outcomes.
7. To maintain good HV, individualization of GH dosage is recommended for children with SGA.
8. Depending on the chosen norm, a significant percentage of children have elevated IGF-1 levels above the upper limit of the norm, leading to a reduction in rhGH dosage, which can negatively affect growth rate and the final treatment outcome.



## 10. Bibliografia do rozprawy doktorskiej

- [1] M. B. Ranke and J. M. Wit, “Growth hormone — past, present and future,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, no. 5, pp. 285–300, 2018, doi: 10.1038/nrendo.2018.22.
- [2] Statistics Poland, “Rocznik Demograficzny,” *Demogr. Yearb. Pol.*, p. 524, 2018, [Online]. dostępne on-line: [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/12/1/rocznik\\_demograficzny\\_2018.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/12/1/rocznik_demograficzny_2018.pdf).
- [3] P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport, and A. Rogol, “Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 3, pp. 804–810, Mar. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-2017.
- [4] A. Karowicz-Bilińska, “Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu,” *Ginekol. i Perinatol. Prakt.*, vol. 3, no. 3, pp. 93–102, 2018.
- [5] Dubiel M, Krajewski M, Pietryga M, Tretyn A, Breborowicz G, Lindquist P, Gudmundsson S. Fetal biometry between 20-42 weeks of gestation for Polish population. *Ginekol Pol.* 2008 Nov;79(11):746-53. PMID: 19140496.
- [6] A. Suhag and V. Berghella, “Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis,” *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.*, vol. 2, no. 2, pp. 102–111, 2013, doi: 10.1007/s13669-013-0041-z.
- [7] C. Sun, K. M. Groom, C. Oyston, L. W. Chamley, A. R. Clark, and J. L. James, “The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong?,” *Placenta*, vol. 96, pp. 10–18, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003.
- [8] M. J. J. Finken *et al.*, “Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications,” *Endocr. Rev.*, vol. 39, no. 6, pp. 851–894, 2018, doi: 10.1210/er.2018-00083.
- [9] D. Dunger, F. Darendeliler, N. Kandemir, M. Harris, A. Rabbani, and A. Kappelgaard, “What is the evidence for beneficial effects of growth hormone treatment beyond height in short children born small for gestational age? A review of published literature,” vol. 33, no. 1, pp. 53–70, 2020.
- [10] A. Hokken-Koelega, Y. van Pareren, N. Arends, and V. Boonstra, “Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Growth Hormone Treatment of Children Born Small for Gestational Age,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 62(suppl 3, no. Suppl. 3, pp. 149–154, 2004, doi: 10.1159/000080518.

- [11] P. Saenger, P. Czernichow, I. Hughes, and E. O. Reiter, “Small for gestational age: Short stature and beyond,” *Endocr. Rev.*, vol. 28, no. 2, pp. 219–251, 2007, doi: 10.1210/er.2006-0039.
- [12] P. F. Collett-Solberg *et al.*, “Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 92, no. 1, pp. 1–14, 2019, doi: 10.1159/000502231.
- [13] K. Albertsson-Wikland, M. Boguszewski, and J. Karlberg, “Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status,” *Horm. Res.*, vol. 49 Suppl 2, pp. 7–13, 1998, doi: 10.1159/000053080.
- [14] J. Argente, O. Mehls, and V. Barrios, “Growth and body composition in very young SGA children,” *Pediatr. Nephrol.*, vol. 25, no. 4, pp. 679–685, 2010, doi: 10.1007/s00467-009-1432-2.
- [15] L. Toni *et al.*, “The genetic landscape of children born small for gestational age with persistent short stature (SGA-SS),” *Horm. Res. Paediatr.*, 2023, doi: 10.1159/000530521.
- [16] M. B. Ranke and A. Lindberg, “Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders:,” vol. 95, no. March, pp. 1229–1237, 2010, doi: 10.1210/jc.2009-1471.
- [17] M. B. Ranke *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,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 4, pp. 1174–1183, 1999, doi: 10.1210/jcem.84.4.5634.
- [18] M. B. Ranke *et al.*, “Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: Evidence and theses,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 79, no. 2, pp. 51–67, 2013, doi: 10.1159/000347121.
- [19] H.-J. Ly, H. Fors, S. Nilsson, and J. Dahlgren, “A prediction model could foresee adequate height response in children eligible for growth hormone treatment,” *Acta Paediatr.*, vol. 111, no. 2, pp. 346–353, Feb. 2022, doi: 10.1111/apa.16070.
- [20] C. P. Houk and P. A. Lee, “Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes,” *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 2012, no. 1, p. 1, 2012, doi: 10.1186/1687-9856-2012-11.
- [21] P. Bang *et al.*, “A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 75, no. 5, pp. 335–345, 2011, doi: 10.1159/000322878.

- [22] W. S. Cutfield, A. Lindberg, R. Rapaport, M. P. Wajnrajch, and P. Saenger, "Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis," *Horm. Res.*, vol. 65 Suppl 3, pp. 153–159, 2006, doi: 10.1159/000091719.
- [23] B. Bakker, J. Frane, H. Anhalt, B. Lippe, and R. G. Rosenfeld, "Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 2, pp. 352–357, Feb. 2008, doi: 10.1210/jc.2007-1581.
- [24] Kędzia, Andrzej, Katarzyna A Majewska, and Monika Korcz. 2020. "Do the intervals in growth hormone therapy positively affect the growth velocity?,". *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism* 26 (3): 113-117. doi:10.5114/pedim.2020.97463.
- [25] J. E. Moon and C. W. Ko, "Delayed Bone Age Might Accelerate the Response to Human Growth Hormone Treatment in Small for Gestational Age Children with Short Stature," *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/8454303.
- [26] L. Ibáñez, N. Potau, I. Francois, and F. de Zegher, "Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 10, pp. 3558–3562, Oct. 1998, doi: 10.1210/jcem.83.10.5205.
- [27] M. Petriczko, Elżbieta; Korpysz, Alicja; Walczak, Mieczysław; Szalecki, "(SGA), Następstwa endokrynologiczne u dzieci urodzonych z za niską masą w stosunku do wieku ciążowego," *Klin. Pediatryczna*, vol. 31, no. 1, pp. 21–26, 2023, [Online]. Dostępne on-line: <https://klinika.com.pl/produkt/kp1-2023-neonatologia/>.
- [28] P. Bang *et al.*, "Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 77, no. 2, pp. 169–181, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x.
- [29] Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych. Dostępne on-line: <https://www.gov.pl/attachment/e48d74fb-7298-472d-adc9-ffc096d91b6d> (dostęp 28.09.2023 r.).
- [30] P. A. Lee, S. D. Chernausek, A. C. S. Hokken-Koelega, and P. Czernichow, "International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001," *Pediatrics*, vol. 111, no. 6 I, pp. 1253–1261, 2003, doi: 10.1542/peds.111.6.1253.

- [31] L. Lindström, F. Ahlsson, M. Lundgren, E. Bergman, E. Lampa, and A. K. Wikström, “Growth patterns during early childhood in children born small for gestational age and moderate preterm,” *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–10, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-48055-x.
- [32] D. Sharma, S. Shastri, and P. Sharma, “Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects,” *Clin. Med. Insights Pediatr.*, vol. 10, p. CMPed.S40070, 2016, doi: 10.4137/cmped.s40070.
- [33] J. Leger, C. Limoni, D. Collin, and P. Czernichow, “Prediction Factors in the Determination of Final Height in Subjects Born Small for Gestational Age,” *Pediatr. Res.*, vol. 43, no. 6, pp. 808–812, 1998, doi: 10.1203/00006450-199806000-00015.
- [34] A. Deodati, B. B. Ferroli, and S. Cianfarani, “Association between growth hormone therapy and mortality, cancer and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis,” *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 24, no. 4, pp. 105–111, Aug. 2014, doi: 10.1016/J.GHIR.2014.02.001.
- [35] J. S. Renes, J. Van Doorn, and A. C. S. Hokken-Koelega, “Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 92, no. 1, pp. 15–27, 2019, doi: 10.1159/000502739.
- [36] M. C. S. Boguszewski *et al.*, “Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors — a review of research and clinical practice,” *Pituitary*, vol. 24, no. 5, pp. 810–827, 2021, doi: 10.1007/s11102-021-01173-0.
- [37] S. J. Kim *et al.*, “Efficacy and safety of the recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age: A randomized, multicentre, comparative phase III trial,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 100, no. 30, p. e26711, 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000026711.
- [38] S. Straetemans, J. De Schepper, M. Thomas, S. Tenoutasse, V. Beauloye, and R. Rومان, “Criteria for First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency: Do They Predict Poor Adult Height Outcome?,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 10, no. November, 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00792.
- [39] P. F. Collett-Solberg and M. Misra, “The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 1, pp. 10–18, 2008, doi: 10.1210/jc.2007-1534.

- [40] E. Rinderknecht and R. E. Humbel, "The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin," *J. Biol. Chem.*, vol. 253, no. 8, pp. 2769–2776, 1978, doi: 10.1016/s0021-9258(17)40889-1.
- [41] Y. Wang, D. D. Bikle, and W. Chang, "Autocrine and Paracrine Actions of IGF-I Signaling in Skeletal Development," *Bone Res.*, vol. 1, no. 3, pp. 249–259, 2013, doi: 10.4248/BR201303003.
- [42] A. Suwała, K. Ziora, and D. Landowska, "Budowa i funkcja insulinopodobnych czynników wzrostowych oraz objawy kliniczne," *Endokrynol. Pediatryczna*, vol. 9, no. 3, pp. 47–61, 2010.
- [43] R. Monzavi and P. Cohen, "IGFs and IGF-BPs: role in health and disease," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 16, no. 3, pp. 433–447, 2002, doi: <https://doi.org/10.1053/beem.2002.0212>.
- [44] E. Israel *et al.*, "Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society," *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, vol. 85, pp. 3990–3993, Nov. 2000, doi: 10.1210/jc.85.11.3990.
- [45] G. Brabant, V. Mühlen, and M. B. Ranke, "Serum Insulin-Like Growth Factor I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay System: Results from a Multicenter Study," pp. 53–60, 2003, doi: 10.1159/000071871.
- [46] Palczewska I., Niedzwiecka Z. "Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży Warszawskiej," *Med. Wieku Rozwoj.* 2001, 5: 18–118.
- [47] T. Specifications, "IMMULITE 2000 XPI Immunoassay System," 2000. Dostępne on-line: (dostęp 28.09.2023 r.) Dostępne on-line: <https://www.siemens-healthineers.com/immunoassay/systems/immulite-2000-xpi-immunoassay-system> (dostęp 28.09.2023 r.)
- [48] M. Analytics, F. M. Analytics, A. C. Number, and T. Igf, "Elecsys IGF-1," 2019. Dostępne on-line: [https://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/igf-1\\_2019-01\\_v1.pdf](https://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/igf-1_2019-01_v1.pdf) (dostęp 28.09.2023 r.).
- [49] D. Immunoassays, "IGF-1-RIA-CT," Dostępne on-line: <https://diasource-diagnostics.com/products/918-igf-1-ria-ct-96-tests?I> (dostęp 28.09.2023 r.).
- [50] G. Bedogni *et al.*, "Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients," *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 22, no. 3–4, pp. 134–138, 2012, doi: 10.1016/j.ghir.2012.04.005.

## 11. Oświadczenia współautorów

Szczecin, 1.09.2023 r.

(miejsowość i data)

Lek. Marta Glińska  
(imię i nazwisko)  
Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii,  
Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku  
Rozwojowego SPSK nr 1 PUM  
(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)  
Ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
(adres)

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na zaplanowaniu badania, rekrutacji pacjentów do badania prowadzeniu procesu badawczego, opracowaniu bazy danych pacjentów włączonych do badania, zarządzaniu danymi, przygotowaniu manuskryptu i wyniósł 56%.

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na zaplanowaniu badania, rekrutacji pacjentów do badania prowadzeniu procesu badawczego, opracowaniu bazy danych pacjentów włączonych do badania, zarządzaniu danymi, przygotowaniu manuskryptu i wyniósł 56%.

  
.....  
(lek. Marta Glińska)

Szczecin, 10.09.2023 r.  
(miejsce i data)

Dr hab. n. med. Elżbieta Petriczko  
(imię i nazwisko)  
Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii,  
Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku  
Rozwojowego SPSK nr 1 PUM  
(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)  
Ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
(adres)

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

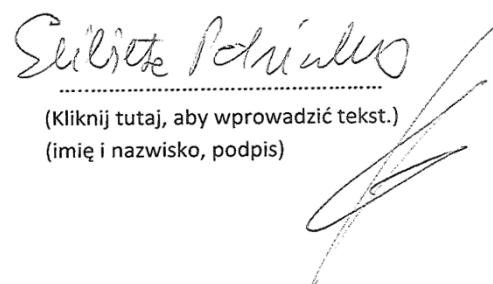
Mój wkład pracy polegał na zaplanowaniu badania, opiece merytorycznej nad przeprowadzonym badaniem, zarządzaniu danymi, korekcie manuskryptu i wyniósł 20%.

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na zaplanowaniu badania, opiece merytorycznej nad przeprowadzonym badaniem, zarządzaniu danymi, korekcie manuskryptu i wyniósł 20%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

  
.....  
(Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.)  
(imię i nazwisko, podpis)

Szczecin, 28.09.2023 r.

(miejsowość i data)

Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak

(imię i nazwisko)

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii,

Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku

Rozwojowego SPSK nr 1 PUM

(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)

Ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

(adres)

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

KIEROWNIK  
KLINIKI PEDIATRII, ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII,  
CHOROBY METABOLICZNYCH I KARDIOLOGII WIEKU ROZWOJOWEGO  
Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak



Wrocław, 12.09.2023

(miejsce i data)

**Beata Wikiera**

(imię i nazwisko)

**Klinika Pediatrii, Endokrynologii,**

**Diabetologii i Chorób Metabolicznych**

**Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)

**ul. Chałubińskiego 2a, 50-368 Wrocław**

(adres)

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

Beata Wikiera

(Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.)

(imię i nazwisko, podpis)

Warszawa, 11.09.2023

Beata Pyrżak  
Klinika Pediatrii i Endokrynologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa

#### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.



.....

Warszawa, 13.09.2023

Anna Majcher  
Klinika Pediatrii i Endokrynologii WUM  
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63a

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrzak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

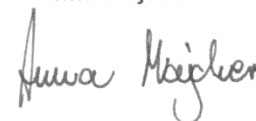
**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrzak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

Anna Majcher



Warszawa; 11.09.2023

(miejsce i data)

Monika Paluchowska

(imię i nazwisko)

Klinika Pediatrii i Endokrynologii WUM

(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)

Puszczy Solskiej 7/2, 01,390 Warszawa

(adres)

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.



(imię i nazwisko, podpis)

Aneke Gawlik

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(imię i nazwisko)

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(Jednostka organizacyjna/Zakład

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(adres)

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej  
Katedry Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej  
40-752 Katowice, ul Medyków 16  
tel. 32 207 16 54

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(miejsowość i data)

## OŚWIADCZENIE WSPÓLAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrzak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniość 2%.

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrzak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniość 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

Aneke Gawlik

(Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.)

(imię i nazwisko, podpis)

### KIEROWNIK

Kliniki Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej  
Katedry Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Aneta Gawlik

Aleksandra Antosz

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(imię i nazwisko)

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej  
Katedra Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej

40-752 Katowice, ul Medyków 16  
Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(adres)

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(miejsowość i data)

## OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

Aleksandra Antosz

(Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.)

(imię i nazwisko, podpis)

Katowice, 12.09.23r.

Lek. Marcin Kusz  
Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii  
Dziecięcej SUM w Katowicach  
ul. Medyków 16 40-752 Katowice

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

  
.....

Białystok, 25.09.2023  
(miejscowość i data)

Prof. dr hab. Artur Bossowski  
(imię i nazwisko)  
Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii  
z Pododdziałem Kardiologii UMB  
(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)  
ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok  
(adres)

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

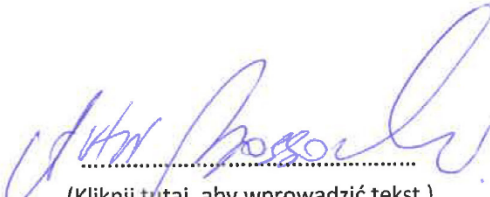
Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.



(Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.)  
(imię i nazwisko, podpis)



Białystok, 26.09.2023  
(miejsowość i data)

Karolina Stożek

(imię i nazwisko)

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,  
Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii,  
z Pododdziałem Kardiologii  
(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)  
15-274 Białystok ul. J. Waszyngtona 17  
(adres)

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.



.....  
(Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.)  
(imię i nazwisko, podpis)

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(miejsce i data)

Kraków, 12.09.2023

ANNA WĘDRYCHOWICZ

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(imię i nazwisko)

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)

Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.

(adres)

KLINIKA ENDOKRYNOLOGII DZIECI I MŁODOŚCI  
USD w KRAKOWIE

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

Dr hab.n.med. ANNA WĘDRYCHOWICZ

specjalista pediatra  
specjalista endokrynolog  
specjalista diabetolog  
spec. endokrynolog i diabetolog dziecięcy  
(Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.)  
(imię i nazwisko, podpis)

Kraków, dnia 13 września 2023  
(miejsowość i data)

Jerzy B. Starzyk  
(imię i nazwisko)  
Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży  
Instytut Pediatrii Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
(Jednostka organizacyjna/Zakład pracy)  
30-663 Kraków ul. Wielicka 265  
(adres)

### OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORA

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096> ; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

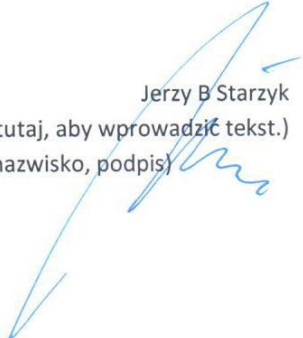
**Glińska, M.; Walczak, M.; Wikiera, B.; Pyrżak, B.; Majcher, A.; Paluchowska, M.; Gawlik, A.; Antosz, A.; Kusz, M.; Bossowski, A.; et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; (IF 3,9, punkty MNiSW 140)**

Mój wkład pracy polegał na rekrutacji pacjentów do badania, zarządzaniu danymi i wyniósł 2%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Martę Glińską jako rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wskazuje na indywidualny wkład lek. Marty Glińskiej przy opracowywaniu koncepcji, opracowywaniu i interpretacji wyników.

Jerzy B Starzyk  
(Kliknij tutaj, aby wprowadzić tekst.)  
(imię i nazwisko, podpis)



## **12. Spis tabel**

Tabela 1. Czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie rhGH.....	15
Tabela 2. Czynniki wpływające na stężenie IGF-1 w modyfikacji własnej.....	18
Tabela 3. Wybrane parametry oceniane w trakcie badania.....	21
Tabela 4. Wybrane cechy pacjentów w grupach badanych .....	23