

NISKI RAST DJECE S KRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

AMIRA PECO-ANTIĆ*

Uvod: Niski rast je najvidljivija komplikacija djece s kroničnom bolešću bubrega (KBB). Vezan je za povećan rizik od hospitalizacije i smrti te ima loše posljedice po kvalitetu života i uspjeh u društvenom i poslovnom životu.

Cilj ovog preglednog rada je pružiti suvremena saznanja o epidemiologiji, patogenezi i načinu liječenja niskog rasta djece koja imaju KBB. Korištene su informacije iz PubMed baze podataka za posljednja 3 desetljeća, većinom za posljednjih 10 godina.

Rezultati: Zaostajanje u rastu se nalazi kod više od trećine djece u predijaliznom razdoblju KBB i kod skoro polovine djece na terapiji zamjene funkcije bubrega. Zaostajanje u rastu je najviše izraženo kod najmlađih bolesnika i u negativnoj je korelaciji s rezidualnom funkcijom bubrega. Standardna kronična dijaliza ne poboljšava longitudinalni rast, ali je dokazano da djeca s uspješno presađenim bubregom generalno bolje rastu u odnosu na svoje vršnjake na dijalizi. Nizak rast u KBB nastaje kao posljedica nutritivnih, metaboličkih i hormonskih poremećaja. Ukupna koncentracija somatotropnih hormona (GH/IGF-1) je normalna ili povećana, ali su plazmatske koncentracije njihovih biokativnih formi smanjene uslijed povećanih nivoa inhibitornih vezujućih proteina i učinak im je oslabljen zbog postreceptorske rezistencije. Poremećaj u gonadotropnoj osovini uzrokuje kasniji početak puberteta i njegovo kraće trajanje, što smanjuje pubertetsko ubrzanje rasta za oko 50%.

Zaključak: Niski rast je značajna komplikacija KBB. Ukoliko se ne popravi poslije korekcije nutritivnih i metaboličkih poremećaja, liječi se rhGH. Zahvaljujući ranoj i uspješnoj transplantaciji bubrega, a naročito primjeni rhGH, oko 55% djece u Europi na terapiji zamjene funkcije bubrega dostigne normalnu odraslu visinu.

Deskriptori: HORMON RASTA, DJECA, KRONIČNO BUBREŽNO ZATAJENJE, DIJALIZA, TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Skraćenice:

KBB, kronična bolest bubrega; KBZ, kronično bubrežno zatajenje; TBZ, terminalno bubrežno zatajenje; ZBF, terapija zamjene bubrežne funkcije; HitSDS, skor standardne devijacije za visinu; GH, hormon rasta; IGF1, vezujući proteini za IGF-1; GHRH, oslobađajući hormon hormona rasta; IGF-1, inzulinu sličan faktor rasta-1; GnRH, gonadotropni oslobađajući hormon; LH, luteinizirajući hormon; PTH, paratiroidni hormon; rhGH, rekombinantni humani hormon rasta

Uvod

Kronična bolest bubrega (KBB) je strukturno i/ili funkcionalno oštećenje bubrega koje traje duže od 3 mjeseca

(1). Prema stupnju očuvanosti rezidualne funkcije bubrega, koja se mjeri jačinom glomerulske filtracije (JGF), KBB se dijeli u 5 stadija (1, 2). U prvom stadiju JGF je normalna ili povećana (hiperfiltracija), a u ostalim stadijima, od 2 do 5, JGF opada s rastućim stupnjem KBB (Tablica 1). Kronično bubrežno zatajenje (KBZ) je KBB kod koje je JGF manja od 60 ml/min/1,73 m², a njen terminalni stadij (TBZ) se definira smanjenjem JGF ispod 15 ml/min/1,73 m², odnosno potrebom za započinjanjem terapije zamjene bubrežne funkcije (ZBF), dijalizom ili transplantacijom.

KBB je značajan zdravstveni problem zbog rastuće prevalencije, visoke stope morbiditeta i mortaliteta, i velikih troškova liječenja, naročito u njenom terminalnom stadiju. Prosječna incidencija i prevalencija KBB stadiji 2-5 kod djece u Srbiji, u razdoblju od 2000. - 2009. go-

dine iznose 14,3 odnosno 96,1 na milijun dječje populacije (nmdp), a prosječna incidencija TBZ (KBB₃) je 5,7 nmdp (3). Medijan incidencije TBZ kod djece mlađe od 15 godina u Europi u 2007. godini je 6,5 (interkvartilni opseg od 3,7-7,8) (4). Do desete godine života najčešći uzrok KBB su kongenitalne anomalije bubrega i mokraćnih putova, a kod starije djece povećava se prevalencija stečenih bolesti bubrega, od kojih je najčešća fokalna segmentna glomeruloskleroza. KBB je skoro dvostruko češća kod dječaka nego kod djevojčica, što se objašnjava većom učestalosti kongenitalnih anomalija bubrega i mokraćnih putova kod dječaka (3, 5).

Kronično bubrežno zatajenje je multisistemska bolest. Prateće komplikacije, poput kardiovaskularnih, metaboličkih, hematoloških, endokrinoloških, koštanih i vodeno - elektrolitskih, se povećavaju i usložnjavaju s rastućim stadijem

*Dječja klinika Medicinskog fakulteta u Beogradu

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Amira Peco-Antić, dr. med.
Univerzitetna dječja klinika
Beograd, Tiršova 10, Srbija
E-mail: amirapecoantic@yahoo.com

Tablica 1.
Stadiji kronične bubrežne bolesti

| Stadij | Klasifikacija prema tretmanu | JGF, ml/min/1.73 m ² | Opis | Liječenje |
|--------|------------------------------|---------------------------------|---|--|
| 1. | | ≥90 | Oštećenje bubrega s normalnom ili povećanom JGF | Osnovne bolesti |
| 2. | +T za transplantirane | 60-89 | Oštećenje bubrega s blagim smanjenjem JGF | Odrediti brzinu progresije, renoprotektivna terapija |
| 3. | | 30-59 | JGF umjereno smanjena, rano KBZ | Evaluacija / Liječiti komplikacije |
| 4. | + D za dijalizu | 15-29 | JGF veoma smanjena, kasno KBZ ili preterminalno KBZ | Priprema za dijalizu / transplantaciju |
| 5. | | <15 (ili dijaliza) | TBZ | Zamjena funkcije bubrega |

JGF, jačina glomerulske filtracije; TBZ, terminalno bubrežno zatajenje.

Za transplantirane bolesnike se pored stadija koji odgovara stupnju JGF dodaje i slovo "T", a kod dijaliziranih slovo "D".

KBB a zaostajanje u rastu je proizvod njihovog zajedničkog učinka. Nizak rast je vezan za povećan rizik od hospitalizacije i smrti i ima velike posljedice po kvalitetu života i samopoštovanje; više od jedne trećine mladih odraslih osoba kod kojih je TBZ počela u djetinjstvu je nezadovoljna svojom tjelesnom visinom (6, 7). Nizak rast odraslih bolesnika je povezan sa teškim nedostacima u društvenom i poslovnom životu, kao što su niži stupanj obrazovanja, zaposlenosti i slabiji izgledi da budu u braku (8). Postizanje normalne konačne visine je stoga ključno pitanje za djecu s KBB i veoma zahtjevan cilj liječenja pedijatar koji se brinu o ovim bolesnicima.

U ovom preglednom radu su prikazana suvremena saznanja o epidemiologiji, etiopatogenezi i načinu liječenja niskog rasta kod djece koja imaju KBB.

Epidemiologija

Zaostajanje u rastu je vrlo značajna i najvidljivija komplikacija KBB. Prema podacima registra NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), 37% djece s KBB koja primaju konzervativnu terapiju, 47% djece na kroničnoj dijalizi i 43% bolesnika s presađenim bubregom su bili niskog rasta definiranog skorom standardne devijacije za visinu (HtSDS, od engl. height standard deviation score) <-188, što odgovara rastu manjem od 3 percentila za visinu u odnosu na dob djeteta (9). Prema podacima Srbijanskog registra za djecu s KBB stadija 2-5, od ukupno 324

djece srednjeg uzrasta 8,6 godina, 29,3% je imalo nizak rast na početku registracije (10). Konačni nizak rast se nalazi čak kod 45- 60% odraslih kod kojih je KBB počela u djetinjstvu (11, 12). HtSDS je najniža kod najmlađih bolesnika, dok adolescenti (>12 godina) imaju manje zaostajanje u rastu u odnosu na dojenčad i malu djecu (9). Zaostajanje u rastu je u negativnoj korelaciji s rezidualnom funkcijom bubrega (9, 10). Zapravo, više od polovine djece sa JGF manjim od 25 ml/min/1,73m² zaostaje u rastu, ali se niski rast nalazi i kod 22% bolesnika s blagim smanjenjem JGF (50-75 ml/min/1,73 m²) (13, 14). Longitudinalni rast kod djece s TBZ se bitno ne poboljšava s uvođenjem standardne kronične dijalize, naprotiv, postupno smanjenje rasta se može očekivati kod djece liječene kroničnom dijalizom, peritonejskom ili hemodijalizom. Kod djece na kroničnoj hemodijalizi godišnje smanjenje vrijednosti HtSDS je u prosjeku -0,10; ono je više izraženo kod mlađe djece, kod dječaka, s dužim trajanjem kronične hemodijalize, s većom brzinom katabolizma proteina i s nižom bazalnom HtSDS (15). Razlika u rastu nije zapažena između djece na kroničnoj peritonejskoj i djece na kroničnoj hemodijalizi, ali je dokazano da djeca s presađenim bubregom generalno bolje rastu u odnosu na svoje vršnjake na dijalizi, naročito mlađi od 6 godina (16-18). Ohrabrujuća su najnoviji podaci koja pokazuju da je kod djece na ZBF tijekom posljednjih godina došlo do poboljšanja rasta, koje je značajno izraženo u adolescenciji (HtSDS -1.52 u odnosu na -3.40; p<0,001) (12, 19).

Patogeneza niskog rasta u KBB

Niski rast u KBB je rezultanta djelovanja više faktora, nutritivnih, metaboličkih i hormonskih, koji su usko vezani za stupanj bubrežne disfunkcije i genetski potencijal rasta (20-31).

Primarna bolest bubrega. Niski rast je zastupljen više kod djece s kongenitalnim i nasljednim bolestima bubrega koje dovode do KBZ u ranom djetinjstvu, nego kod stečenih bubrežnih bolesti (10, 17).

Proteinsko - kalorijska malnutricija. Više faktora doprinose malnutriciji djece s KBB, uključujući progresivnu anoreksiju, smanjenu sintezu i povećan katabolizam proteina (20). Malnutricija je najčešći i najznačajniji faktor koji doprinosi poremećaju rasta u prve 2 godine života. Betts i Magrath su pokazali da energetski unos značajno korelira s brzinom rasta, tako da se normalan rast odvija ako je kalorijski unos veći od 80% preporučenih vrijednosti za dob, a može se očekivati da će prestati ako je energetski unos manji od 40% od referentnih vrijednosti za dob (21). Veći unos od 100% preporučenog za uzrast ne povećava rast, nego rezultira pretilošću.

Težina KBB. Stupanj bubrežne slabosti je glavni faktor koji određuje varijabilnost rasta za vrijeme srednjeg djetinjstva (od 3 godine do puberteta). U studiji Schaefer i suradnika bolesnici s JGF<25 ml/min/1.73 m² imali su stalno manju brzinu rasta u odnosu na vršnjake s većom JGF, tako da je u desetoj godini

razlika između njihovih srednjih visina bila 6 cm (13). U dijaliziranih bolesnika rezidualna funkcija bubrega pozitivno utječe na rast neovisno od učinkovitosti hemodijalize i terapije hormonom rasta (22). Intenzivnija i učinkovitija dijaliza pozitivno djeluje na rast kako kod bolesnika na peritonejskoj, tako i kod bolesnika na hemodijalizi (23-25). Učinkovitija dijaliza doprinosi poboljšanju rasta jer smanjuje rezistenciju na somatotropne hormone, smanjuje uremijsku intoksikaciju i inflamaciju, poboljšava apetit i eliminira potrebu za strogim dijetalnim ograničenjima.

Vodeno - elektrolitski poremećaji.

Poznato je da djeca sa nekontroliranom poliurijom i natriurezom slabije rastu, te da korekcija ovih poremećaja poboljšava rast (26).

Metabolička acidoza. Poremećaj acidobazne ravnoteže je čest pratitelj KBB s JGF manjom od 50% normalne. Dugotrajna metabolička acidoza usporava longitudinalni rast jer doprinosi rezistenciji na somatotropne hormone, suprimira sintezu i pospješuje katabolizam proteina (27).

Renalna osteodistrofija. Sekundarni hiperparatireoidizam djeluje depresivno na longitudinalni rast jer izaziva destrukciju zone rasta na dugim kostima, stvara uvjete za epifiziolizu i frakturu metafiza, a u teškoj formi, destrukcijom metafizealne arhitekture može zaustaviti rast. S druge strane, niske koncentracije PTH rezultiraju adinamičnim tipom renalne osteodistrofije koji također vodi zastoju u rastu (28).

Kronična anemija. Dugotrajna anemija ima višestruki negativan efekt na rast kod bolesnika s KBB jer doprinosi anoreksiji, povećanom katabolizmu, povećava osjetljivost na infekcije, smanjuje oksigenaciju tkiva (uključujući i hrskavice) i remeti funkciju kardiovaskularnog sustava. U NAPRTCS studiji je pokazano da bolesnici s bazalnim hematokritom nižim od 33% imaju lošiji rast u odnosu na one bez anemije (vrijednost HtSDS-a od -1.67 kod anemičnih u odnosu na vrijednost HtSDS-a od -1.31 kod bolesnika bez anemije) (29).

Porodajni faktori i visina roditelja. Intrauterini zastoje u rastu i neonatalni distres negativno utječu na rast u KBB (30, 31). Kao i kod zdrave djece, tako i kod djece s KBB, visina roditelja značajno utječe na rast (31).

Komorbiditet. Djeca s udruženim teškim poremećajima drugih organa slabije rastu u odnosu na djecu bez komorbiditeta (32).

Poremećaj hormona rasta. Hormon rasta (eng. growth hormone - GH) je ključni hormon koji je odgovoran za postnatalni rast. Sekretacija GH je normalna ili povišena kod bolesnika s KBB u predpubertetskom dobu, a kod adolescenata je smanjena. S obzirom da je renalno izlučivanje GH smanjeno u KBZ, njegove koncentracije u cirkulaciji su povećane ili normalne. GH ostvaruje svoj učinak na zonu rasta u kostima preko inzulinu sličnog faktora rasta-1 (eng. insulin-like growth factor - IGF-1) (33-37).

U kroničnom bubrežnom zatajenju postoji stečena rezistencija na HG i IGF-1 uslijed: a) povećanih koncentracija inhibitornih vezujućih proteina (renalni klirens je smanjen), b) smanjene distribucije receptora za GH i IGF-1 i c) postreptorskog poremećaja (33-36). Poremećaj postreptorskog efekta GH se ogleda u smanjenoj aktivaciji JAK/STAT transdukcijskog / transkripcijskog signalnog puta s posljedičnom manjom transkripcijom gena za IGF-1, a povećanom ekspresijom gena za supresore signalnog puta citokina (SOCS2 i SOCS3) kao prirodnih inhibitora JAK/STAT signalnog puta (36). Poremećaj postreptorskog efekta IGF-1 nastaje zbog smanjene aktivnosti tirozin-kinaze, značajne za autofosforilaciju receptora za IGF-1 i njegovu aktivaciju. Treba naglasiti, da u KBB ukupna koncentracija GH/IGF-1 peptida nije smanjena, ali zbog postojanja navedenog postreptorskog oštećenja, kao i smanjenja bioaktivnog, slobodno cirkulirajućeg IGF-1 u plazmi (povećane razine inhibitornih vezujućih proteina - IGFBP), ozbiljno je narušena aktivnost somatotropne osovine kod djece u uremiji.

Poremećaj u gonadotropnoj osovini. Nedostatna sekretacija GnRH na razini hipotalamusa, smanjena pulsna noćna sekretacija luteinizirajućeg hormona (LH) i

smanjene koncentracije gonadalnih hormona (slobodni testosteron/dihidrotestosteron kod mladića i estradiol kod djevojaka) utječu na kasni početak puberteta (oko 2,5 godine) i poremećaj spolnih funkcija u adolescenciji (38, 39).

Glukokortikoidi. Steroidna terapija koja se primjenjuje kod bolesnika s glomerulskim bolestima, ili u sklopu post - transplantacijske imunosupresivne terapije, smanjuje longitudinalni rast preko: a) depresije pulsne sekrecije GH iz hipofize, b) povećanja postreptorske rezistencije na GH i IGF-1 u jetri i u zoni rasta i c) smanjenjem parakrine sekrecije IGF-1 i povećanjem sinteze IGFBP. Pored toga steroidi djeluju negativno na metabolizam vitamina D i kalcijuma.

Klinička slika smanjenog rasta u KBB

Rast neliječenog dojenčeta s KBZ je znatno usporen, tako da je u dobi od 2 godine vrijednost HtSDS-a manja od -2 (20, 21, 29). Tijekom srednjeg razdoblja djetinjstva, brzina rasta je normalna, ali nema ubrzanja rasta, pa dijete ostaje i dalje nisko. Pubertetsko ubrzanje rasta je za 50% sporije odnosu na zdrave vršnjake, jer pubertet kasni u prosjeku 2-2,5 godine, njegovo trajanje je skraćeno za oko godinu dana i maksimalna brzina rasta je 50% manja u odnosu na zdravu djecu (40). Rezultat svega je da djevojčice dostižu prosječnu odraslu visinu od 148 do 152 cm, a dječaci od 162-168 cm (41). Najvažnije odrednice konačne, odrasle visine bolesnika s TBZ su: etiologija primarne bolesti, uzrast kada je počela KBZ i njeno trajanje (42). Kod transplantiranih bolesnika rast je bolji ako je transplantaciju učinjena u vrijeme ranog djetinjstva, kad je funkcija presatka zadovoljavajuća i kad je upotreba steroida svedena na najmanju mjeru.

Ispitivanje poremećaja rasta

Osnovna metoda za otkrivanje poremećaja rasta je redovno i pravilno mjerenje tjelesne visine, odnosno dužine kod mlađe djece (< 2 godine) koje treba vršiti najmanje 2 puta češće u odnosu na preporučenu dinamiku mjerenja za zdrave vršnjake. Izmjerene vrijednosti se uspo-

ređuju s referentnim vrijednostima zdrave djece istog uzrasta, spola i etničke pripadnosti, a u nedostatku nacionalnih normalnih vrijednosti koriste se europski ili svjetski standardi (43). Poremećaj rasta se otkriva i na osnovi brzine rasta koja se izračunava na temelju dva uzastopna mjerenja u razdoblju koje ne treba biti kraće od 6, niti duže od 18 mjeseci (poželjno na 12 mjeseci). Genski potencijal rasta (ciljna visina) se procjenjuje na osnovu izračunavanja srednje visine roditelja prema jednadžbama: ciljna visina za dječake (cm) = (visina oca + visina majke)/2 + 6,5, a ciljna visina za djevojčice (cm) = (visina oca + visina majke)/2 - 6,5. Pored mjerenja visine, određuje se pubertetska zrelost, koštana zrelost, osnovne laboratorijske pretrage, razina parathormona (PTH) i tiroidnih hormona u krvi.

Liječenje niskog rasta djece s kroničnom bolešću bubrega

Zaostajanje u rastu u KBB treba liječiti ako je JGF manja od 90 ml/min/1,73m² i kad je vrijednost HtSDS-a manja od -2 SD, odnosno kada je visina ispod trećeg percentila, ili je brzina rasta manja od -2 SD, a postoji potencijal za linearni rast (otvorene epifize) (44). Cilj terapije je da se tjelesna visina vrati u genetski predodređenu bolesnikovu percentilnu krivu, te da se na kraju rasta dostigne normalna odrasla visina. Prvo treba liječiti nutritivne i druge metaboličke poremećaje koji mogu usporiti rast. Ako se rast ne popravi tijekom 3-6 mjeseci poslije normalizacije nutritivnih i metaboličkih poremećaja, treba razmotriti uvođenje humanog rekombinantnog hormona rasta (44).

Klinička ispitivanja su pokazala da je rekombinantni humani hormon rasta (rhGH) učinkovita i sigurna terapija u poboljšanju linearnog rasta kod djece s preterminalnom i terminalnom KBB (45-50). Kontraindikacije za uvođenje rhGH su maligna bolest, teška renalna osteodistrofija, značajna skolioza, hiper-glikemija i hiperinzulinemija, kao i spojene epifize dugih kostiju. Hormon rasta je odobren za liječenje djece s KBB u: Americi, Europi, Japanu i Australiji. Preporučene doze za djecu s KBB su: 0,05

mg/kg dnevno ili 0,35 mg/kg/tjedno (28 IU/m²/tjedno) za prepubertetski uzrast, a u periodu puberteta doze mogu biti veće (do 0,7 mg/kg tjedno).

Zaključak

Niski rast je značajna komplikacija KBB. Ukoliko se ne popravi poslije korekcije nutritivnih i metaboličkih poremećaja, liječi se rhGH. Zahvaljujući ranoj i uspješnoj transplantaciji bubrega, a naročito primjeni rhGH, oko 55% djece na terapiji zamjene funkcije bubrega u Europi, dostigne normalnu odraslu visinu.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.
Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 2003; 111: 1416-21.
- Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67: 2089-100.
- Peco-Antić A, Bogdanović R, Paripović D et al. on behalf of the Serbian Pediatric Registry of Chronic Kidney Disease (SPRECKID). Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 1978-84.
- van Stralen KJ, Tizard EJ, Verrina E, Schaefer F, Jager KJ; European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) registry study group. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: 2007 annual report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1379-82.
- Ardissino G, Testa S, Bonaudo R et al, on behalf of the Italkid Project. Epidemiology of the chronic renal failure in children: data from the Italkid Project. *Pediatrics*. 2003; 111: 382-7.
- Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 450-5.
- Rosenkranz J, Reichwald-Klugger E, Oh J, Turzer M, Mehls O, Schaefer F. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1288-94.
- Broyer M, Le Bihan C, Charbit M et al. Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004; 77: 1033-7.
- Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease. Lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1195-204.
- Salević P, Radović P, Milić N, Bogdanović R, Paripović D, Paripović A, Golubović E, Milosević B, Mulić B, Peco-Antić A. Growth in children with chronic kidney disease: 13 years follow up study. *J Nephrol*. 2014; 27 (5): 537-44.
- Nissel R, Brázda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int*. 2004; 66: 792-800.
- Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ et al.; ESPN/ERA-EDTA Registry. Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 92-9.
- Schaefer F, Wingen AM, Hennicke M, Rigden S, Mehls O. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10: 288-93.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies NAPRTCS Annual Report 2007. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2007.pdf>
- Gorman G, Frankenfield D, Fivush B, Neu A. Linear growth in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 123-7.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2006) NAPRTCS Annual Report: Renal Transplantation, Dialysis, Chronic Renal Insufficiency. NAPRTCS, Boston: NAPRTCS; 2006.
- Lewis M, Joanne Shaw J, Reid C, Evans J, Webb N, Verrier-Jones K. Growth in children with established renal failure a Registry analysis (Chapter 14). *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (7): 176-80.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2010) NAPRTCS Annual Report 2010. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2010.pdf>
- Franke D, Winkel S, Gellermann J et al. Growth and maturation improvement in children on renal replacement therapy over the past 20 years. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 2043-51.
- Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplan-

tation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 739-46.

- Betts PR, Magrath G. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. *Br Med. J* 1974; 2: 189-93.
- Guzzo I, Mancini E, Wafo SK, Ravà L, Picca S. Residual renal function and nutrition in young patients on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 1391-7.
- Hölttä T, Rönnholm K, Jalanko H, Holmberg C. Clinical outcome of pediatric patients on peritoneal dialysis under adequacy control. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 889-97.
- Schaefer F, Klaus G, Mehls O and The Mid-European Pediatric Peritoneal dialysis study group. Peritoneal transport properties and dialysis dose affect growth and nutritional status in children on chronic peritoneal dialysis. *JASN*. 1999; 10: 1786-92.
- Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Seuge L, Zaloscizet A. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 867-73.
- Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE et al. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 2418-26.
- Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 19-28.
- Kuizon BD, Salysky IB. Growth retardation in children with chronic renal failure. *J Bone Miner Res*. 1999; 14: 1680-90.
- Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic renal disease: analysis of NAPRTCS data base. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 793-9.
- Greenbaum LA, Muñoz A, Schneider MF et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 14-21.
- Frank D, Alakan H, Pavičević L et al. Birth parameters and parenteral height predict outcome in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 2335-41.
- Mekhali D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long term outcome of infants with severe CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 10-7.
- Mak RH, Cheung WW, Roberts CT Jr. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18: 17-25.
- Tonshoff B, Blum WF, Mehls O. Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in children with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10: 269-74.
- Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H et al. Plasma growth hormone-binding activity is low in uraemic children. *Pediatr Nephrol*. 1991; 5: 545-7.
- Rabkin R, Sun DF, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 313-8.
- Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Tonshoff B, Mehls O. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uraemia. *Pediatr Nephrol*. 1991; 5: 539-44.
- Schaefer F, Veldhuis JD, Robertson WR, Dunger D, Schärer K. Immunoreactive and bioactive luteinizing hormone in pubertal patients with chronic renal failure. Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic renal failure. *Kidney Int*. 1994; 45: 1465-76.
- Schaefer F, Veldhuis JD, Stanhope R, Jones J, Schärer K. Alterations in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after renal transplantation. Cooperative Study Group of Pubertal development in Chronic Renal Failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78: 1298-306.
- Schaefer F, Seidel C, Binding A et al. Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr Res*. 1990; 28: 5-10.
- André JL, Bourquard R, Guillemin F, Krier MJ, Briançon S. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 685-91.
- Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wu'hl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med*. 2000; 343: 920-3.
- Bonthuis M, van Stralen KJ, Verrina E et al. Use of national and international growth charts for studying height in European children: Development of up-to-date European Height-for age charts. *PLOS ONE*. 2012; 7 (8): 42506.
- Mahan JD, Bradley A, Warady A. Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatric Nephrol*. 2006; 21: 917-30.
- Wu Y, Cheng W, Yang X, Xiang B. Growth hormone improves growth in pediatric renal transplant recipients a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 129-33.
- Mehls O, Lindberg A, Nissel R, Haffner D, Hokken-Koelega A, Ranke MB. Predicting the Response to Growth Hormone Treatment in Short Children with Chronic Kidney Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 686-92.

Summary

SHORT STATURE IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

A. Peco-Antić

Background: Short stature is the most visible complications of pediatric chronic kidney disease (CKD). It is related to an increased risk of hospitalization and death and has a negative impact on the quality of life and success in social and work life.

The aim of this review is to provide current knowledge of the epidemiology, pathogenesis and treatment of growth failure in children with CKD. The information from the PubMed database over the last three decades, mainly for the last 10 years, has been used.

Results: Growth retardation is found in more than one third of children in the predialysis period of CKD and in almost half the children on renal replacement therapy. Growth retardation is the most pronounced in the youngest patients and is negatively correlated with residual renal function. Standard chronic dialysis does not improve longitudinal growth, but has been proven that children with a successful kidney transplant generally grow better in comparison to their peers on dialysis. Growth failure in CKD occurs as a result of nutritional, metabolic and hormonal disorders. The total concentrations of the growth hormone-insulin/like growth factor (GH/IGF) are normal or increased, but the plasma levels of their bioactive forms are reduced due to increased concentrations of inhibitory binding proteins and their effect is weakened due to post receptor resistance. Disturbed gonadotropic hormone axis causes puberty delay and its shorter duration, which reduces pubertal growth spurt by about 50% of normal

Conclusion: Growth failure is a significant and common complication of CKD. If it does not improve after correction of nutritional and metabolic disorders, treatment with recombinant human GH (rhGH) has to be introduced. Thanks to early and successful kidney transplantation, and in particular the application of rhGH, about 55% of children in Europe on renal replacement therapy reached normal adult height.

Descriptors: GROWTH HORMONE, CHILDREN, CHRONIC RENAL FAILURE, DIALYSIS, KIDNEY TRANSPLANTATION

Primljeno/Received: 19. 3. 2015.

Prihvaćeno/Accepted: 30. 3. 2015.