

Gratu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Haurtzaroko gilzurrun gutxiegitasun kronikoarekin lotutako hipoazkundearen ikerketa. GH/IGF-1 ardatza eta rhGH terapia.

Egilea:
Itziar Belmonte Hernáez
Zuzendaria:
Leyre Madariaga Dominguez

© 2023, Itziar Belmonte Hernáez

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. Giltzurrun gutxiegitasun kronikoaren epidemiologia eta garrantzi kliniko.....	1
1.2. Hipohazkundera.....	2
1.2.1. Giltzurrun gutxiegitasun kronikoan hipohazkunderaren garrantzia.....	4
1.2.2. Hipohazkunderaren eragileak giltzurrun gutxiegitasun kronikoan.....	6
1.3. GH/IGF-1 ardatzaren funtzionamendua.....	7
2. HIPOTESIA	9
3. HELBURUAK	9
4. METODOLOGIA	10
5. EMAITZAK	12
5.1. GH/IGF-1 ardatzaren asaldurak giltzurrun gutxiegitasun kroniko pediatrikoan.....	13
5.1.1. Hazkuntza hormonarekiko (GH) erresistentzia edo sentikortasun eza.....	13
5.1.2. IGF-1 maila desegokiak eta bioaktibitate gutxitua.....	18
5.1.3. Azidosi metabolikoaren eragina.....	19
5.1.4. Kortikoesteroideen erabilera.....	20
5.2. rhGH bidezko tratamendua giltzurrun gutxiegitasun kronikoari loturiko hipoazkunderan.....	21
5.2.1. rhGH-ren eraginkortasuna.....	22
5.2.2. rhGH-ren GH/IGF-1 ardatzaz kanpoko eragin onuragarriak.....	26
5.2.3. Gaur egungo rhGH-ren erabilera.....	27
6. EZTABAIDA	27
7. ONDORIOAK	30
8. BIBLIOGRAFIA	31

0. LABURDUREN ZERRENDA

Laburdura	Terminoa
GGK	Giltzurrun Gutxiegitasun Kronikoa
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
pmpp	<i>per million pediatric population</i>
SDS	<i>Standard Deviation Score</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
IGF-1	<i>Intsuline-like Growth Factor-1</i>
IGFBP	<i>IGF Binding Proteins</i>
ALS	<i>Acid Labile Subunit</i>
GHRH	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
GHR	<i>Growth Hormone Receptor</i>
GHBP	<i>Growth Hormone Binding Protein</i>
JAK/STAT	<i>Janus Kinase/Signal Transductor and Activator of the Transcription</i>
SOCS	<i>Suppressors of Cytokine Signaling</i>
rhGH	<i>Recombinant human growth hormone</i>
KT	<i>Kidney Transplant</i>

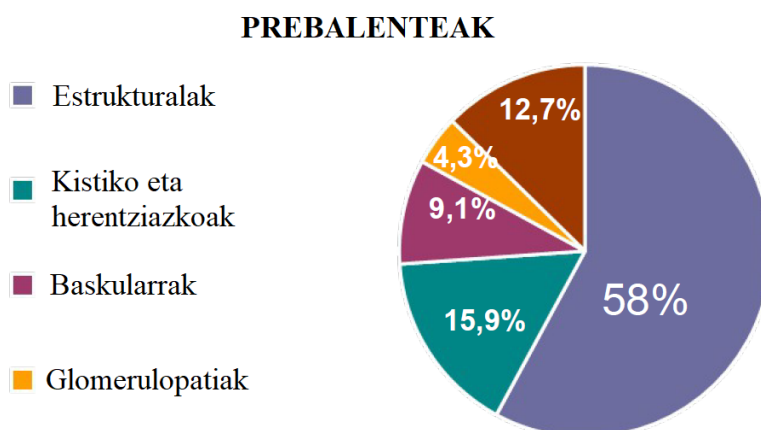
1. SARRERA

1.1. GILTZURRUN GUTXIEGITASUN KRONIKOAREN EPIDEMIOLOGIA ETA GARRANTZI KLINIKOA

Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa (GGK) giltzurrun funtzioaren kalte iraunkor eta aurrerakorra da, iragazketa glomerularren tasaren (*GFR: Glomerular Filtration Rate*) murrizketa mantendua ezaugarri duena, hainbatetan tratamendu gisa giltzurrun funtzioaren ordezkatzeko metodoak beharrezkoak izanik.^(1,2)

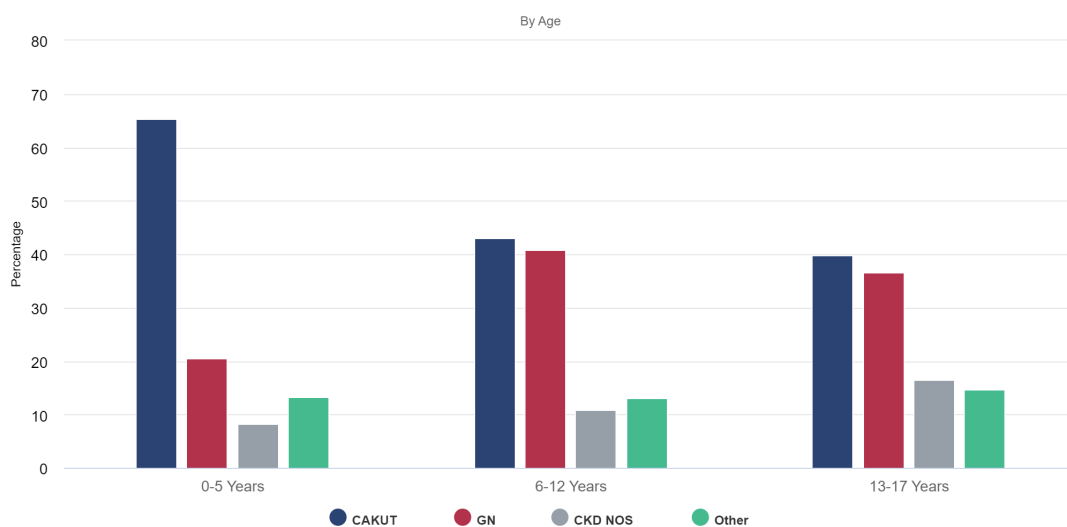
GGK pediatrikoaren epidemiologiari dagokionez, datu zehatzak lortzea eta hauek orokortzea zaila da. Alde batetik, gaixotasun hau asintomatikoa izan ohi da hasierako etapetan eta horrek GGK-ren diagnostiko goiztiarra oztopatzen du. Bestalde, garapen bidean dauden edota osasun zerbitzu mugatuak dituzten herrialdeetan, benetan dauden kasuak baino askoz gutxiago erregistratzen dira. Gainera, lurralde ezberdinetan populazio pediatrikoaren ikerketetan erabiltzen diren metodologia eta kriterioak ez dira berdinak eta gaixotasuna bera definitzeko orduan ere ezberdintasunak daude. Guzti honek munduan zeharreko GGK-ren etiologia, intzidentzia eta prebalentziaren orokortzea asko zailtzen du.^(1,2)

REPIR (*Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal*)-en 2017an argitaratu ziren datuen arabera, GGK-aren kausa nagusia Espainian patologia estrukturalak dira (%58,3) eta horien atzetik patologia kistiko eta herentziazkoak (%14), glomerulopatiak (%11,1), baskularrak (%7) eta bestelakoak (%9,7).⁽³⁾



1. Irudia. Haurtzaroko giltzurrun gutxiegitasun kronikoaren etiologia Espainian. Iturria: (3)

USRDS (*United States Renal Data System*) eta RELATREP (*Registro Latinoamericano de Trasplante Renal Pediátrico*)-en arabera ere patologia estrukturalak dira GGK-ren zergati nagusia adin pediatrikoan.^(4,5) Bi erregistroetan jasotzen denez, 0-5 urte bitartean, giltzurruneko sortzetiko anomalien portzentaia nabarmen altuagoa da glomerulopatiaren portzentaiaren aurrean. 6-12 urteko tartean ordea portzentaiak parekatuz doaz.



2. Irudia. Haurtzaroko giltzurrun gutxiegitasun kronikoaren etiologia Estatu Batuetan. Iturria: (4)

REPIR-en jasotako datuen arabera, 2012-2017 bitartean Espainian GGK-aren intzidentzia 8,23 pmpp (*ppmp: per million pediatric population*) eta prebalentzia 113,6 pmpp izan ziren, populazio intzidente zein prebalentean mutil kaukasiarrak nagusi izanik. GGK populazio pediatrikoan maiztasun baxuko patologia izan arren, inpaktu handikoa da bere morbi-mortalitate nabarmenagatik eta umearen garapenean dauzkan ondorio larriengatik.⁽²⁾

1.2. HIPOHAZKUNDEA

Hazkundera ume guztiengan gertatzen den funtsezko prozesu dinamikoa da.⁽⁶⁾ Hazkunde prozesuaren ebaluazioa oso azterketa garrantzitsua da pediatrian egiten diren jarraipen kontsultetan. Izan ere, ume baten hazkunde prozesua oso estuki dago

lotuta bere osasun egoerarekin. Hori horrela, umearen altuera eta pisua teknika egoki eta estandarizatuak erabilia periodikoki aztertzeak prozesu horretan gertatzen den edozein alterazio goiz identifikatzea ahalbidetzen du; hala, asaldura horren atzean egon daitezkeen patologiak modu egokian diagnostikatzeko eta tratatzeko aukera ematen digu.^(6,7)

Umearen tamainaren inguruko datuak dagozkien hazkuntza grafikoetan kokatuz, altuera, pisua eta garezur zirkunferentziaren balioak pazientearen adin eta sexu bereko umeen batz besteko balioekin konparatu daitezke eta beraz, bere kasuan normalak liratekeen parametroetatik zenbat urruntzen den ezagutu.^(6,7) Hazkunde “normala” Gauss-en banaketa edo banaketa normala jarraitzen duen fenomeno gisa definitu daiteke; adin eta sexu bereko populazioaren altuera eta pisua kanpai forma duen kurba batean banatzen dira.⁽⁷⁾ Hori horrela, paziente baten hazkuntza egoera populazio orokorrarekin alderatzeko pertzentillak zein umearen *z score*-a erabil daitezke; gaur egun, definizioz, ume baten hazkuntza prozesua normaltasunaren barruan dago bere adin eta sexu bereko umeen batz besteko altuerarekin konparatuz 3. eta 97. pertzentilen artean mantentzen bada edo berdina dena, 2 desbiderazio estandar baino gutxiagoko desbiderazioa badu. Hau da, 3. pertzentiletik behera kokatzen bada edo, batz besteko baloretik behera >2 SDS (*Standard Deviation Score*) badu, garaiera txikiko umetzat hartzen da.^(6,7,8)

Hazkuntza abiaduraren kalkuloa garrantzitsua da umearen denboran zeharreko hazkuntza prozesua ezagutzeko.⁽⁷⁾ Izan ere, hazkuntza prozesua ez da lineala, baizik eta bat-bateko bizkortze garaiak dauzkan prozesua. Horregatik, hazkuntza abiadura hazkuntza-indizea neurtzeko modua da; hazkuntza abiadura zehaztasunez neurtzeko beharrezkoa da 2 neurketaren artean 2-6 hilabeteko (hobe 6-12 hilabete) tartea uztea.⁽⁸⁾ Hazkuntza abiadura oso handia da jaio osteko 2 urteetan, hain zuzen ere, hazkuntza totalaren $\frac{1}{3}$ ematen da garai horretan;⁽⁹⁾ ondoren, hurrengo bi urteetan abiadura murriztuz doa, umeak 5 urte bete arte. Hortik aurrera pubertarora heldu arte hazkuntza abiadura nahiko konstante mantentzen da (5-6cm/urte); pubertaroan, hazkuntza tasa 10-15 cm/urte -ra igotzen da. Hortaz, bi hazkuntza piko daude, bata jaio osteko lehenengo bi urteetan eta bestea pubertaroan.^(6,7,8)

1. Taula. Adinaren arabera hazkunde abiadura normala. Modifikatua: (8)

ADINA	HAZKUNTZA ABIADURA (urteko)
Jaiotza – 12 hilabete	23 – 27 zm
12 hilabete – 1 urte	10 – 14 zm
2 – 3 urte	8 zm
3 – 5 urte	7 zm
5 urte - pubertaroa	5 – 6 zm
Pubertaroa	Neskak: 8 – 12 zm Mutilak: 10 – 14 zm

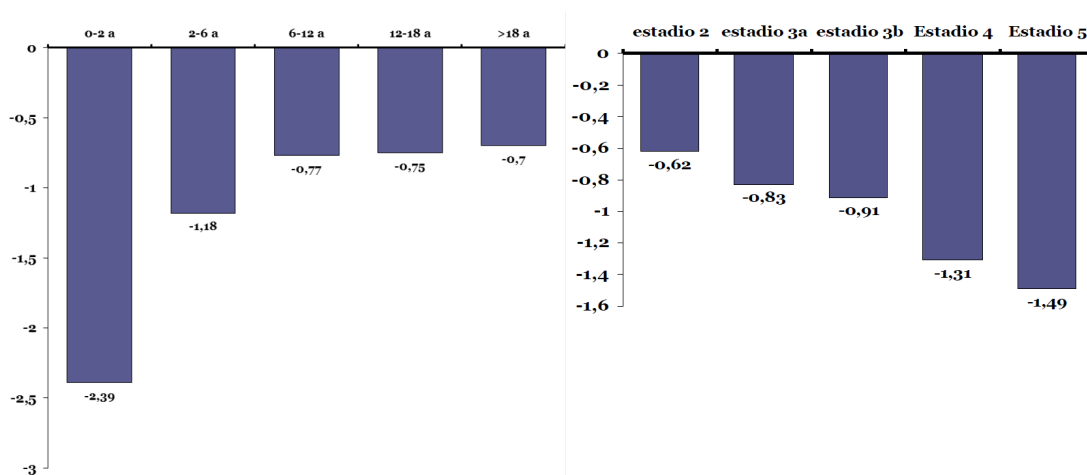
Jaioberri baten tamaina eta hazkundera umetoki barneko ingurunearen arabera dira, fase horretan hazkuntza hormonak ez du paper garrantzitsurik. 6 eta 18 hilabete bitartean, umek “catch-up” edo “catch-down” hazkuntza jasaten dute genetikoki determinatutako hazkuntza kurbara iritsi arte (gurasoen altuera dianarekin korrelazioa duena), faktore genetikoak beraz garrantzitsuak dira fase horretan.⁽⁸⁾ Jaiotzatik aurrera eta bereziki bizitzako lehenengo bi urteetan, nutrizioak eta hazkuntza hormonak (*GH: Growth Hormone*) dute paper nagusia hazkunde prozesuan, beste faktore batzuek ere, neurri apalagoan bada ere, eragina duten bitartean (hala nola hormona tiroideoak, faktore genetikoak, osasun egoera orokorrak).^(7, 8, 9) Hortik aurrera nerabazarora heldu arte, hormonek, GH eta hormona tiroideoek batez ere bideratzen dute hazkundera.⁽⁹⁾ Nerabezaroan, pubertaroaren hasierak hazkunde erritmoan eragiten du eta garai horretan hormona sexualak dira hazkuntza prozesuaren erantzule nagusiak, hein handi batean ardatz somatotropikoa estimulatzeko.^(8, 9)

Hazkuntza eredu horren alterazioak egoera patologiko baten zeinu izan daitezke. Ordea, garaiera baxua duten umeen %5 inguruk bakarrik izaten du identifika daitekeen kausa patologiko bat;⁽⁸⁾ kasu gehienak altuera baxu familiarra, hazkuntza eta pubertaroaren atzerapen konstituzionala edo garaiera baxu idiopatikoa izaten dira.

1.2.1. Giltzurrun gutxiegitasun kronikoan hipohazkundearen garrantzia

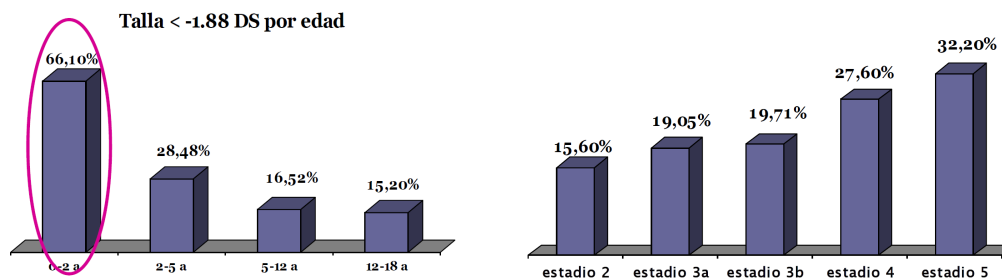
Hazkuntza urritasuna oso arazo ohikoa da GGK pairatzen duten umeen artean.⁽¹⁰⁾

2017-ko REPIR II-ko datuetan oinarrituz, adin tarte guztietan GGK duten paziente pediatrikoen batz besteko altuera, adin eta sexu bereko umeen batz besteko altuerarekin alderatuz baxuagoa da, ezberdintasun nabarmenena adin tarte txikienetan egonik; 0-2 urteko tartean SDS -2.39 eta 2-6 urteko tartean -1.18 da, 6-18 urte bitartean ordea SDS balioak -0.77 eta -0.7 bitartean daude (3. irudia).⁽³⁾ Aldi berean, GGK-aren estadia zenbat eta altuagoa izan, pazienteen altuera orduan eta gehiago urruntzen da adin eta sexurako normala den altueratik; 1. estadioan SDS -0.62 den bitartean, 5. estadioan SDS -1.49 izanik (4. irudia).⁽³⁾



3. eta 4. Irudiak. GGK duten umeen altueraren SDS adin tartearen eta estadioaren arabera. Iturria: (3)

REPIR-en erregistratutako paziente guztietatik 401 umek (%20.9ak) garaiera baxua zuten (hau da, <-1.88 SDS-eko altuera, edo berdina dena, 3. pertzentiletik beherako altuera). Aipagarria da horietatik 130 bakarrik ari zirela GH tratamendua hartzen. Berriro ere, zenbat eta adin txikiagoa izan eta estadio altuagoko GGK eduki, garaiera baxua duten GGK-dun umeen portzentaia altuagoa da (5. eta 6. irudiak).⁽³⁾



5. eta 6. Irudiak. Garaiera baxuko GGK-dun umeen portzentaia adin tartearen eta estadioaren arabera. Iturria: (3)

GFR-aren murrizketa mantenduak beraz, beste gauza batzuen artean, umearen hipohazkundera eragiten du. Populazio pediatrikoan hipohazkundera osasun-arazo kezkarria da ez bakarrik mortalitatearen gorakadarekin lotuta dagoelako, baita umearen bizi kalitatea, gizarte-egokitzapena, errendimendu akademikoa eta autoestima bortizki erasaten dituelako ere.^(11, 29)

1.2.2. Hipohazkunderaren eragileak giltzurrun gutxiegitasun kronikoan

GGK-an gertatzen den hipohazkunderaren jatorria multifaktoriala da eta gaur egun oraindik ere zalantza asko dago afekzio horren maneiuaren inguruan. Jakina da giltzurrun disfuntzioaren aurkezte adinak, iraupenak eta iragazketa glomerularraren murrizte mailak inpaktu zuzena dutela hipohazkuntzaren larritasunean. Hau da, giltzurrun disfuntzioa zenbat eta larriagoa izan, zenbat eta goizago agertu eta denbora luzeagoan mantendu, orduan eta eragin handiagoa izango du hazkuntza defizitarengan.^(2, 10) Horiek ordea, aldagarriak ez diren faktoreak dira.

GH/IGF-1 ardatza jaio osteko hazkunderaren erregulatzailerako endokrino nagusia da.⁽¹³⁾ Hain zuzen ere, GGK-ri loturiko hipohazkunderaren atzean faktore eragile aldagarri ugari dauden arren (2. taula), GH/IGF-1 ardatzaren asaldura da garrantzitsua.^(10, 11) Hori horrela, hipohazkundera askoz nabarmenagoa da giltzurrun gaixotasuna hazkuntza abiadura goreneko urteetan aurkezten bada, bizitzako lehenengo 2 urteetan eta pubertaroan.⁽³⁹⁾

Azken urteetan, giltzurrun funtzioaren ordezkatzeko terapiari esker eta GGK-an hazkunde urritasuna eragiten duten faktore aldagarrien maneia hobetzeari esker arlo horretan aurrerakuntza handiak egin diren arren, oraindik ere hipohazkundera pairatzen duten GGK-dun pazienteen proportzioa altua da. Izan ere, hipohazkunderaren oinarrian dauden mekanismo eragileen inguruan oraindik ezjakintasun handia dago.⁽¹²⁾

2. Taula. Giltzurrun gutxiegitasun kronikoan hipohazkunderaren faktore eragile aldagarriak eta horien aurrean erabil daitezkeen aukera prebentibo eta terapeutikoak. Modifikatua: (2)

Faktore eragilea	Indikatuta dauden neurriak
------------------	----------------------------

Hazkuntza hormonarekiko erresistentzia	- Hazkuntza hormona
Elikadura defizit kalorikoa	- Elikadura enterala edoskitzaileetan - Osagarri kalorikoak
Azidosi metabolikoa	- Osagarri alkalinoak (bikarbonato sodikoa, karbonato kaltzikoa)
Deplezio hidrosalinoa	- Ur eta sodio osagarriak
Anemia	- Burdin osagarriak - Eritropoietina eta antzekoak
Hezur eta mineralen gaixotasuna	- Fosforoaren errestrizio dietetikoa - Aho bideko kaltzio osagarriak - Fosforo bahitzaileak - D bitaminaren deribatuak
Konplikazio kirurgikoak eta sortzetiko anomalia nefrourologikoei loturiko infekzioak	- Indikazio kirurgiko zorrotzak - Gernubideko infekzioak saihestu (beharrezkoa balitz kimioprofilaxia)
Giltzurrun gaixotasun terminala	- Dialisi bortitzagoa - Transplante goiztiarra
Hazkuntza inhibitzen duten farmakoak	- Kortikoide gabeko inmunosupresioa

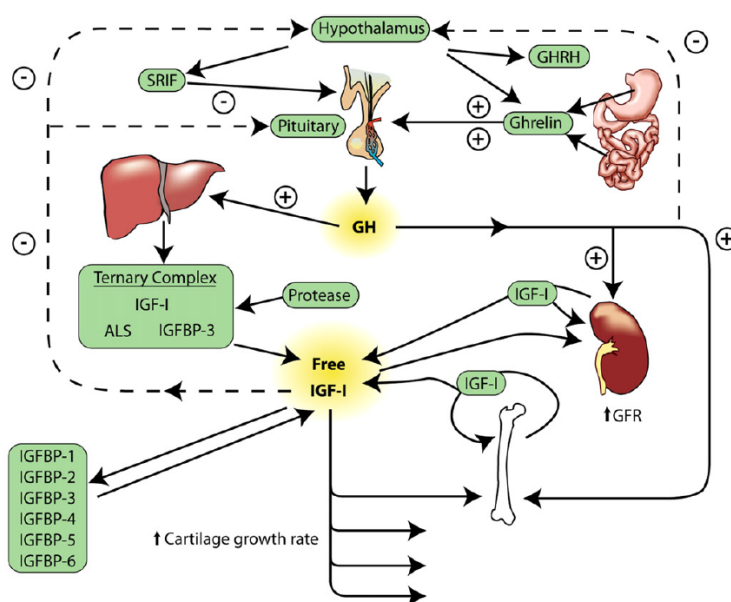
1.3. GH/IGF-1 ARDATZAREN FUNTZIONAMENDUA

Hazkuntza hormona, jaio osteko hazkundearen erregulazaile endokrino nagusia da.⁽¹³⁾ Pertsona baten hezur luzeera eta beraz altuera, osifikazio endokondrala deitutako prozesuaren menpe dago. Prozesu hori hezuraren hazkunde-kartilagoan jazotzen da, non bertako zelula nagusiak diren kondrozitoak zutabeetan eta hezuraren luzeera ardatzarekiko paralelo kokatzen diren. Hazkuntza hormonak kondrozito horietan eraginez, zelula horien proliferazioa, diferentziazioa eta hazkuntza sustatzen du eta horrela hezur luzeera handituz doa.⁽¹⁴⁾ GH-k efektu nagusia hezuraren gain badauka ere, bestelako ehunetan ere eragina du, horien artean giltzurrunak, gibela eta muskuloa. Hori horrela, GH/IGF-1 ardatzaren asaldurak, luzetarako hazkuntzan ondorioak izateaz gain, muskulu eta hezur masaren murrizketa, garapen neurokognitibo urria eta plasmako lipidoen asaldurak eragiten ditu.^(14, 15) Hezur eraketa prozesuaren barne, osifikazio endokondralaz gain, hezur birmoldaketa ere badago, osteoblasto eta osteoklastoek bideratua.⁽⁹⁾

GH-k itu organoetan dauzkan efektu biologikoak (zelulen erreplikazioa, proteinen sintesia, karbohidratoen homeostasia, hezurren luzetarako hazkuntza, giltzurrun hemodinamikaren erregulazioa) modu zuzenean eta batez ere modu ez zuzenean, bere bitartekaria den IGF-1 (*IGF-1: Intsuline-like Growth Factor-1*) hormonaren bitartez, gauzatzen ditu.⁽¹³⁻¹⁷⁾

Egoera fisiologikoan, GH-ren ekoizpena GHRH (*GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone*) hormona hipotalamikoak eta somatostatina erregulatzen dute, lehenengoa estimulatuzailea izanik eta bigarrena ordea inhibitzailea.^(13, 15-17) GH-ren ekoizpena modu taupakarian ematen da aurreko hipofisian eta behin zirkulazioan dagoela, GH-k, bere hartzaileetara lotuz (*GHR: Growth Hormone Receptor*), IGF-1 hormonaren ekoizpen eta askapena sustatzen ditu batez ere gibelean, baina baita beste ehun batzuetan ere, horien artean hazkunde kartilagoan bertan. IGF-1 beraz efektu endokrino eta parakrinoak dituen hormona da.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Lokalki ekoizten denak eragin parakrinoa du eta zirkulazioan zehar doanak ordea (gehiena gibelean ekoiztua), eragin endokrinoa.⁽¹³⁾ Aldi berean, zirkulazioko GH eta IGF-1 mailek ardatz somatotropoa erregulatzen dute, atzeraelikadura negatiboaren bitartez GHRH hipotalamikoaren eta GH hipofisiarioaren askapena inhibituz.⁽¹³⁻¹⁷⁾ Gainera, ikusi da grelina izeneko peptidoa ere hazkuntza hormonaren sekretagogoia dela; peptido hori batez ere urdail eta heste meharretik askatzen da odolera eta kopuru txikiagoan pankrea eta hipotalamotik.^(13, 15-17)

Zirkulazioan dagoen IGF-1 kopuru gehiena IGFBP-ei (*IGFBP: IGF binding protein*) loturik doa. 6 IGFBP dago eta afinitate handia dute IGF-ekiko; odoleko IGF-1-aren %1-a baino gutxiago garraiatzen da aske, egoera bioaktiboan. Zirkulazioko IGF-en %75 IGFBP3-arekin eta azpiunitate azido-labilekin (*ALS: Acid Labile Subunit*) konplexu ternarioa (150 kDa-eko konplexu handia) sortuz garraiatzen da. IGF-en %25-30-ak beste IGFBP-ekin konplexu binarioak sortzen ditu (35 kDa-eko konplexu txikiagoak).^(13, 15-17)



7. Irudia. GH/IGF-1 ardatzaren funtzionamendu fisiologikoa eta erregulazioa. Iturria: (15)

2. HIPOTESIA

Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa duten umeetan ikusten den hazkunde atzerapena multifaktoriala izanik hipohazkundearen atzean dauden mekanismo fisiopatologikoak ondo ezagutzea garrantzitsua da. Horrela, GGK duten umeetan hipohazkundeari aurre egiteko estrategia eta tratamenduak garatzea errezagoa litzateke, umeek hazkuntza prozesu normala izan dezaten eta helduaroko garaiera normala eskura dezaten ezinbestekoa izanik.

GGK-n hipohazkundearen eragile nagusienetako bat GH/IGF-1 ardatzaren alterazioa izanik, horren erantzuleak diren mekanismoak ondo ezagutu ostean, horiek zuzentzeko tratamendu egokia erabiliz, ardatzaren asaldura zuzentzea lortuko litzateke. Horrela hazkunde prozesua bere onera bueltatuko litzateke, umeak helduaroko garaiera normala eskuratzea posible izanik.

3. HELBURUAK

Lehen mailakoa: Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa duten paziente pediatrikoengan hipohazkundearen oinarrian dagoen GH/IGF-1 ardatzaren disregulazioaren atzean

dauden mekanismo fisiopatologikoak zehaztasunez ezagutu eta hori zuzentzeko erabiltzen den hazkuntza hormona errekonbinantearen (*rhGH: recombinant human growth hormone*) eraginkortasuna aztertu.

Bigarren mailakoak: Gaur egun giltzurrun gutxiegitasun kronikodun umeen hipohazkundearen maneian rhGH erabilera nolakoa den ikusi eta azkeneko gomendioekin bat egiten duten aztertu.

4. METODOLOGIA

Errebisio bibliografiko honen helburuak definitzeko PICO estrategia jarraitu dut. Estrategia honi esker lanaren xedea argi definitu dut beranduago ondorio zehatzak atera ahal izateko.

P (Patient): GGK-ri loturiko hipohazkundera duten paziente pediatrikoak.

I (Intervention): GGK-an hipohazkundearen tratatzeko erabiltzen den estrategia terapeutikoa (rhGH).

C (Comparison): GGK-ren ondoriozko hazkunde defizita pairatzen duten eta rhGH tratamendurik jasotzen ez duten paziente pediatrikoak.

O (Outcome): Hipohazkuntza zuzentzea edo hobetzea.

Errebisioa aurrera eramateko eta planteatutako helburuei erantzuna bilatzeko *PubMed* datu base biomedikoa erabili da. Horretarako, hipotesi eta helburuetan oinarrituta artikuloen aukeraketa egokia egiteko inklusio eta eskusio kriterioak ezarri dira (3. taula) eta hitz gakoaren bidezko bilaketa estrategia diseinatu da (4. taula).

3. Taula. Errebisio lanean artikuluen aukeraketa egiteko erabili diren inklusio eta eskusio kriterioak.

Eskusio kriterioak	Inklusio kriterioak
Testu osoa eskuragarri ez dutenak	Testu osoa eskuragarri dutenak
Ingelesez edo erderaz idatzita ez daudenak	Ingelesez edo erderaz idatzita daudenak
2013. urtea baino lehen argitaratuak*	Azken hamar urteetan argitaratuak*
Populazio pediatrikoari aplikatzen ez zaizkionak	Populazio pediatrikoari aplikatuak
GGK ez den beste arrazoi batengatik ematen den hipohazkundera buruz hitz egiten dutenak	GGK-ri loturiko hipohazkundearen ingurukoak
Errebisio honen helburuekin zer ikusirik ez duten gaiak lantzen dituztenak	Errebisio honetarako interesekoak diren gaiak lantzen dituztenak (GH/IGF-1 ardatzaren fisiopatologia, GGK-an rhGH-ren erabilera eta hipohazkundearen maneia)
Bilatutako hitz gakoak ez dituztenak	Bilatutako hitz gakoak zituztenak
Bi bilaketa ezberdinetan errepikatzen diren artikulak	

4. Taula. Errebisio lanean erabilitako hitz gakoak eta bilaketa estrategia.

BILAKETA	FILTROAK	ARTIKULU GUZTIAK	AUKERATUAK
<i>((CKD) AND ((GH axis) OR (growth hormone axis))*)</i>	- Full text - English, spanish - Child: birth-18 years	11	8
<i>((metabolic acidosis) AND (growth failure) AND (CKD)*)</i>	- Full text - English, spanish	35	3
<i>((CKD) OR (chronic kidney disease)) AND (growth failure) AND (rhGH)</i>	- 2013-2023 - Full text - English, spanish - Child: birth-18 years	15	8
<i>((CKD) OR (chronic kidney disease)) AND (rhGH)</i>	- 2013-2023 - Full text - English, spanish - Child: birth-18 years	21	3
<i>((CKD) OR (chronic kidney disease)) AND ((rhGH) OR (recombinant human growth hormone))</i>	- 2013-2023 - Full text - English, spanish - Child: birth-18 years - Reviews	15	2
<i>((CKD) OR (Chronic kidney disease)) AND ((GH) OR (growth hormone)) AND (growth failure)</i>	- 2013-2023 - Full text - English, spanish - Child: birth-18 years	59	1
GUZTIRA		156	25

**GH/IGF-1 ardatzaren fisiopatologiaren inguruko informazioa lortzeko egindako bilaketetan, ((CKD) AND ((GH axis) OR (growth hormone axis))) eta ((metabolic acidosis) AND (growth failure) AND (CKD)), artikulo gutxi zeudenez, kasu horietan azken 10 urteetako artikuluen filtroa kendu eta artikulu zaharragoak onartu dira aukeraketan.*

Artikulu horiez gain, egindako bilaketaren barruan hainbat errebisio artikulu aukeratu direnez, PubMed-en bilaketaren barruan ez dauden baina hautatutako errebisioen bibliografiatik hartutako intereseko artikulu batzuk ere barne hartu dira (5. taula). 18-22, 29 eta 31 erreferentzia zenbakidun artikulua 2013. urtearen ostean argitaratutakoak dira. Inklusio kriterio hori betetzen ez duten arren, beste inklusio kriterioak betetzen dituztenez eta errebisioaren helburuekin bat egiten dutenez, gehitu egin dira.

Beraz, azkenean, orotara, errebisio honetan 35 artikulua bildu dira, horien artean errebisio artikulua, ikerketa obserbazionalak (kohorte zein kasu-kontrol motakoak) eta entsegu klinikoak daude.

5. Taula. Aukeratutako errebisio artikuluen bibliografiatik hartutako artikulua.

JATORRIZKO ERREBISIO ARTIKULUA	HARTUTAKO ARTIKULUA
Brown DD et al.: <i>Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Dysregulation in Pediatric Chronic Kidney Disease.</i> ⁽¹⁴⁾	1. Mehls et al.: <i>Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia.</i> ⁽¹⁸⁾ 2. Tönshoff et al.: <i>Reduced concentration of serum growth hormone (GH)-binding protein in children with chronic renal failure: correlation with GH insensitivity.</i> ⁽¹⁹⁾ 3. Tönshoff et al.: <i>Reduced hepatic growth hormone (GH) receptor gene expression and increased plasma GH binding protein in experimental uremia.</i> ⁽²⁰⁾ 4. Wühl et al.: <i>Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis.</i> ⁽²¹⁾ 5. Haffner et al.: <i>Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure.</i> ⁽²²⁾ 6. Troib et al.: <i>Epiphyseal growth plate growth hormone receptor signaling is decreased in chronic kidney disease-related growth retardation.</i> ⁽²³⁾ 7. Brown et al.: <i>Low Serum Bicarbonate and CKD Progression in Children.</i> ⁽²⁷⁾
Mahan et al.: <i>Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement.</i> ⁽¹⁷⁾	8. Hochberg et al.: <i>Mechanisms of steroid impairment of growth.</i> ⁽³¹⁾ 9. Boirie et al.: <i>Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure.</i> ⁽²⁹⁾
Bacchetta et al.: <i>Combining exercise and growth hormone therapy: how can we translate from animal models to chronic kidney disease children?</i> ⁽⁹⁾	10. Troib et al.: <i>Endurance exercise and growth hormone improve bone formation in young and growth-retarded chronic kidney disease rats.</i> ⁽⁴¹⁾
GUZTIRA	10 artikulua

5. EMAITZAK

Ezaguna da GKG-ari loturiko hipohazkudearen eragileen artean GH/IGF-1 ardatzaren funtzionamendu okerra dagoela eta horri aurre egiteko rhGH da gaur egun erabiltzen den tratamendua. Errebisio honetan GKG duten paziente pediatrikoetan aurki daitezkeen GH/IGF-1 ardatzaren mekanismo akastunak zeintzuk diren ikertuko da. Horretaz gain, arazo hori gainditzeko erabiltzen den rhGH terapiaren eraginkortasuna eta erabilera aztertuko dira.

5.1. GH/IGF-1 ARDATZAREN ASALDURAK GILTZURRUN GUTXIEGITASUN KRONIKO PEDIATRIKOAN

GGK-an hipohazkundera eragiten duten gertakarien artean GH/IGF-1 ardatzaren asaldura dago; izan ere, giltzurrun disfuntzioak hainbat mailatan eragiten dio hazkundera berebiziko garrantzia duen ardatz horri.⁽¹³⁻¹⁷⁾ 6. taulan ardatzaren mekanismo akastun horien laburpena ikus daiteke.

6. Taula. GGK-dun umeetan azaltzen diren GH/IGF-1 ardatzaren asalduraren laburpena. Modifikatua: (32)

ASALDURA MOTA	MEKANISMOA
GH metabolismoa	GH-ren jariaketa tasa altu edo normala (IGF-1-aren feedback negativo ahuldua) Odoleko GH askearen maila baxuak (odoleko GH totala normala edo altua, baina GH hartzaileen maila handituak) GH-ren erdibizitza handitua
Hezurren GH-rekiko erresistentzia	Hartzaileen adierazpen gutxitua itu organoetan (gibelean bereziki)
GH-rekiko erresistentzia zelularra	GH-ak aktibaturiko errezeptore osteko JAK/STAT seinalizazio bidearen akatsa (SOCS bidearen gehiegizko aktibazioa) eta ondorioz, geneen adierazpen gutxitua (IGF-1 bereziki)
IGF-1 metabolismoa	Odoleko IGF-1-aren maila normalak (gutxituak giltzurrun gaixotasun terminalean) baina IGF-1 bioaktibo gutxitua IGFBP inhibitzaileen odoleko maila handituak (IGFBP1, IGFBP2, IGFBP4, IGFBP6) IGFBP estumulatzaileen odoleko maila normalak (IGFBP3) IGF-1 bioaktibitate gutxitua eta IGF-1 errezeptoreen aktibazio murriztua
IGF-1-ekiko erresistentzia zelularra	Errezeptore osteko seinale transdukzioaren erresistentzia eta ondoriozko tirosin kinasa aktibitate gutxitua

5.1.1. Hazkuntza hormonarekiko (GH) erresistentzia edo sentikortasun eza

GGK-an ardatz somatotropikoaren atzean dagoen mekanismo fisiopatologikoen artean hazkuntza hormonarekiko sentikortasunarekin lotutako alterazioak daude.

Alterazio horiek asko dira, konplexutasun handia dute eta oraindik ere ez dira guztiz ulertzen. Hala ere, egindako hainbat ikerketatan ikusi da hipohazkundera eta giltzurrun funtzio akastuna duten umeetan, odoleko GH mailak normalak edo altuak direla.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ Horrek adierazten duenez, paziente horien hazkuntza gutxiegitasunaren oinarrian ez dago GH defizitrik, baizik eta hormona horrekiko sentikortasunarekin edo metabolismoarekin loturiko arazoak.^(14, 15)

Alde batetik, ikusi da GH mailak altu egotearen arrazoia giltzurrun funtzio eskasaren ondorioz GH-ren giltzurrun-argitzea gutxituta egotea izan daitekeela.^(13-15, 17) Izan ere, filtrazio glomerularra zenbat eta baxuagoa izan GH mailak gehiago igotzen direla ikusi da.^(13, 14)

Beste alde batetik, paziente horietan GH mailak altu egon arren, espero litekeenaren kontrara, odoleko IGF-1 maila baxua dela ikusi da (ikus 5.2.1.). Horrek GH mailak altu egotearen inguruan beste azalpen bat eskaintzen du: odoleko IGF-1 askearen mailak baxuak izanik, IGF-1-ak hipotalamoan eta hipofisian egiten duen feedback negatiboa ahula da.^(13, 14, 15) Aldi berean, IGF-1 mailak GH mailekiko desegokiro baxuak izateak, GH-rekiko erresistentzia edo sentikortasun arazo bat existitzen dela agerian uzten du.^(13, 14, 15)

5.1.1.1. GH hartzaileen (GHR) dentsitate murriztua

Hazkuntza hormonarekiko erresistentzia azaltzen duen mekanismoetako bat itu organoetako GH hartzaileen dentsitate murriztua da.^(13, 15-17) Giltzurrun disfuntzioan GHR-ren aurreko erresistentzia agertzen dela indartzen duten ikerketak egin dira arratoi uremikoekin eta dialisian dauden umeekin (7. taula). Arratoi uremikoetan ikusi da gibelego GHR-en mRNA adierazpena gutxituta dagoela eta GH terapia bidez dosi suprabioologikoak behar izan direla hazkunderaren hobekuntza ikusteko; dialisian dauden umeekin egindako ikerketa batzuetan ikusi da rhGH tratamendua erabili arren hazkuntza eskasa mantentzen dutela. Horrek guztiak, uremia egoerak induzitutako GH-rekiko erresistentziaren teoria indartzen du.⁽¹⁴⁾ GHR-en dentsitatearen jeitsiera odoleko GHBP-aren (*GHBP: Growth Hormone Binding Protein*) jeitsieran isladatuta ikus daiteke, GHBP GHR-ren proteolisiaren produktua baita eta ikusi da GHBP mailak giltzurrun disfuntzioarekiko proportzionalki jeisten direla.^(13, 15-17) Odoleko GHBP mailak hazkuntza tasa espontaneoarekin zein GH

terapiarekiko erantzunarekin korrelazioa du, GH exogeno zein endogenoarekiko sentikortasunaren indikatzailea da.⁽¹³⁾ Hala ere, GHBP mailak ehunetako GH hartzaile mailen markatzaile gisa erabiltzearen fidagarritasuna eztabaidan dago oraindik.⁽¹³⁾

7. Taula. Uremiak induzitutako GH erresistentziaren teoria indartzen duten ikerketak. Modifikatua: (14)

IKERKETA	POPULAZIOA	AZTERTUTAKOA	EMAITZAK
Mehls et al. ⁽¹⁸⁾	1. Nefrektomia subtotaldun arratoiak 2. Kontrol arratoiak	rh(GH) administrazioaren ostean hazkuntza tasa konparatu	Arratoi uremikoetan, rhGH administrazioaren ostean ez zen hazkunde normala lortu
Tönshoff et al. ⁽¹⁹⁾	1. GGK-dun umeak (N=126) 2. Ume osasuntsuak (N=773)	Odoleko GHBP** mailak/GHR adierazpena konparatu	Adin eta sexu bereko kontrolekin alderatuz, GGK-dun pazienteen gehiengoak (%77) odoleko batz besteko GHBP kontzentrazio baxuagoa zuen Odoleko GHBP maila baxuak giltzurrun disfunzio mailarekin lotura zuten → mailarik baxuenak GGT* zuten umeek zuten Odoleko GHBP mailak ez ziren aldatzen 3 hilabetetako rhGH terapiaren ostean
Tönshoff et al. ⁽²⁰⁾	1. 5/6 nefrektomiadun arratoiak 2. Elikadura parekatua duten kontrolak 3. Nahierara elikatutako kontrolak	1. Uremiak GHR adierazpenarengan duen efektua aztertu 2. Uremiak zirkulazioko GHBP-arengan duen efektua aztertu	Arratoi uremikoetan GHR-en mRNA-ren adierazpena %50ean gutxituta zegoela ikusi zen kontrolekin alderatuz Odoleko GHBP mailak arratoi uremikoetan 2 kontrol taldeetan baino nabarmen altuagoak ziren Dosi altuko rhGH tratamenduak IGF-1 plasmaticoaren antzeko igoera eragin zuen arratoi uremikoetan eta elikadura parekatuko kontroletan, beraz

			uremian GH sentikortasun eza rhGH-ri esker gaindi daiteke
Wühl et al. ⁽²¹⁾	<10 urterekin (rh)GH tratamendua hasi duten GGK-dun (N=38) eta GGT*-dun (N=18) paziente prepuberalak	GGK-dun pazienteetan eta dialisian dauden pazienteetan rh(GH) terapiaren erantzuna aztertu	Tratamenduaren lehenengo urtean, rhGH-rekiko erantzuna txikiagoa da dialisian dauden umeetan GGK-pazienteetan baino Altueraren aldaketa ere handiagoa zen GGK-pazienteetan tratamenduaren lehenengo bi urteetan
Haffner et al. ⁽²²⁾	(rh)GH-rekin tratatutako GGK-dun (N=74) eta GGT*-dun (N=29) umeak	GGK/GGT* eta hazkunde defizita duten umeetan (rh)GH-ren erabileraren epe labur eta luzeko efektuak aztertu	Altuera estandarizatu eta aurreikusitako helduaroko garaiera handiagoak ziren GGK-dun umeetan dialisian zeuden umeetan baino GFR-a positiboki erlazionatu zen hazkuntza SDS eta hazkuntza abiadurarekin

*GGT: Giltzurrun Gaixotasun Terminala

**GHBP: Growth Hormone Binding Protein

5.1.1.2. Hazkuntza hormonak aktibatutako JAK/STAT seinalizazio-bidearen asaldura

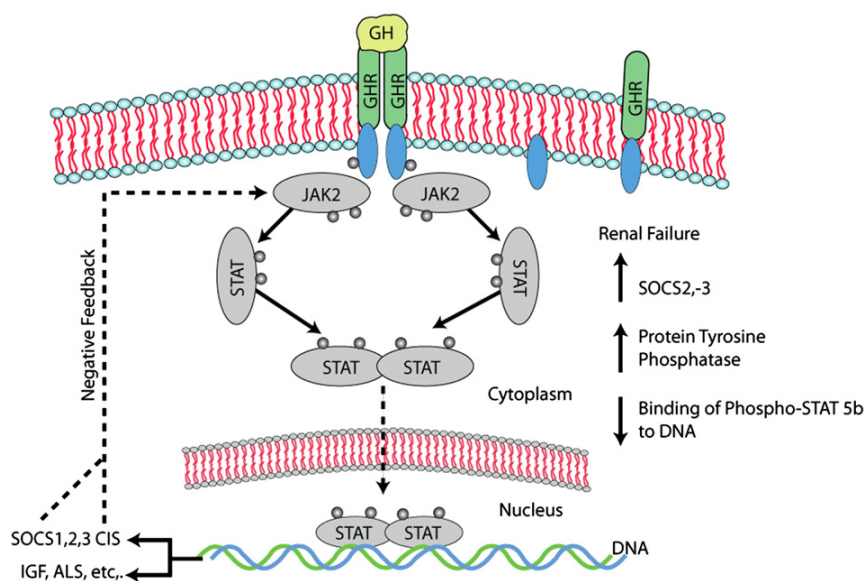
GH-rekiko erresistentzia azaltzen duen beste mekanismo bat, uremiak induzitutako GH errezeptore osteko JAK/STAT (JAK/STAT: *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of the Transcription*) seinalizazio bidearen alterazioa da.⁽¹³⁻¹⁷⁾ GH-ak estimulatzen duen IGF-1 gene adierazpena bide honen menpe dago.⁽¹⁶⁾

Egoera fisiologikoan, GH bere erreptorea den GHR-ri lotu eta azken horren dimerizazioa eta tirosin kinasen (JAK2) fosforilazio eta aktibazioa gertatzen da. Azken horrek, seinalizazio proteinen (STAT1, STAT3 eta STAT5) fosforilazio eta aktibazioa bultzatzen du eta horiek behin aktibatuta, STAT proteinak nukleoan sartu eta hainbat generen transkripzioa erregulatzen dute, horien artean *IGF-1*, *IGFBP3*, *ALS* eta *SOCS* (*SOCS: Suppressors of Cytokine Signaling*) geneak⁽¹⁶⁾; *SOCS*

proteinek seinalizazio bidearen erregulatzailerik gisa dihartute, JAK2 proteinetara lotuz eta STAT proteinen fosforilazioa inhibituz.^(13, 15, 16) Bide honen funtzionamendu egokia ezinbestekoa da *IGF-1* genearen adierazpena estimulatzeko^(13, 15, 17) GGK-an ordea, SOCS2 eta SOCS3 proteinen gehiegizko adierazpena, JAK eta STAT proteinen desfosforilazio handitua eta fosfo-STAT5b-aren DNA-rekiko loturaren asaldura ematen dira. Horrek, *IGF-1* gene adierazpena oztopatzen du.^(13, 15)

Troib et al.-ek arratoiekin burututako ikerketan, kontrol talde osasuntsua kirurgikoki induzitutako GGK-dun taldearekin konparatu zen, azken horren barruan GH bidez tratatutako eta tratatu gabeko azpitaldeak egonik. GGK-dun arratoien (GH-rekin tratatuak zein ez tratatuak) hazkunde kartilagoan ikusi zen JAK2 proteina maila baxuagoa zela, STAT5 proteinaren fosforilazioa gutxituta zegoela eta SOCS2 mRNA mailak altuagoak zirela.⁽²³⁾

Ugarte et al.-ek dialisi peritonealean zeuden 5. estadioko GGK zuten 15 paziente prepuberalekin egindako ikerketan, JAK/STAT seinalizazio bidearen fosforilazio intrazelularra aztertu zen fibroblastoetan. Horretarako pazienteen taldea kontrol taldearekin konparatu zen rhGH administratu ostean. Administrazioaren osteko 30. zein 60. minutuan JAK2 fosforilatuaren proportzioa nabarmenki baxuagoa izan zen dialisatutako pazienteetan kontroletan baino, baita IGFBP3 mRNA kopurua ere.⁽²⁴⁾



8. Irudia. Hazkuntza hormonak aktibatutako JAK/STAT seinalizazio-bidearen asaldura GGK-n. Iturria: (15)

5.1.2. IGF-1 maila desegokiak eta bioaktibitate gutxitua

Hazkuntza nabarmena ematen den garaietan, IGF nagusia IGF-1 da. Hainbat ikerketatan ikusi da GGK-dun umeetan IGF-1 mailak baxuak edo behintzat GH maila handituekiko desegokiro baxuak direla.^(13, 14)

Horren arrazoa, alde batetik, uremiak induzitutako GH-rekiko erresistentzia eta beraz IGF-1 mRNA-ren adierazpen murriztua izan daiteke.⁽¹⁴⁾

Bestalde, kontuan izan behar da GGK okertuz doan heinean estrategia terapeutikoaren barruan proteina errestrikzioa aplikatzen dela eta nutrizio desegokiak ere IGF-1 mRNA mailak gutxitzen ditu.⁽¹⁴⁾

GGK-dun umeetan, IGF-1 mailak baxuak edo desegokiro normalak izateaz gain, ikusi da IGF-1-aren frakzio aske edo bioaktiboa ere gutxituta dagoela eta frakzio aske horren mailek giltzurrun funtzioaren asaldurarekin korrelazioa dutela.^(14, 15)

GGK-dun umeetan IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-4 eta IGFBP-6 mailak altu daude, baita IGFBP-3-aren pisu molekular baxuko fragmentu batzuk ere, baina azken horiek ez dute IGF-1-arekiko afinitate handirik. Ordea IGFBP-3 eta IGFBP-5 mailak normal mantentzen dira.^(13, 14, 15) Giltzurrun funtzioa okertuz doan heinean, IGFBP horien argitzea gutxituz doa eta beraz IGF-1 kopuru handiagoa proteinei lotuta joatearen ondorioz, giltzurrun gutxiegitasuna aurrera doan heinean frakzio askea geroz eta txikiagoa da IGF-1 kopurua normala izanda ere; hortaz, IGF-1-aren eragin biologikoak ere ahulduz doaz hazkuntza defizita eraginez.^(14, 15, 17)

Büscher et al.-ek burututako zeharkako azterketa prospektiboan, GGK-dun eta GGK ez zuten paziente pediatrikoen t-IGFBP3 (totala), f-IGFBP3 (funtzionala) eta IGF-1 mailak neurtu ziren. IGF-1 lotzeko gai den proteina f-IGFBP3 da. Ikerketaren emaitzen arabera, GGK-dun paziente pediatrikoetan t-IGFBP3-aren odol kontzentrazioa altua zen beste pazienteekin alderatuta; ordea f-IGFBP3 kontzentrazioa ordea antzekoa zen talde guztietan. Aurkikuntza horrek, uremia egoeran odolean IGF-1-arekiko afinitate baxua duten IGFBP3 fragmentuak metatzen direla dioen hipotesia indartzen du beraz.⁽²⁵⁾

Derakhshan et al.-ek GGK pairatzen zuten eta paiatzen ez zuten umeen IGF-1 mailak alderatu zituzten. GGK zuten umeetan IGF-1 mailak esanguratsuki baxuak ziren.

Horretaz gain, GGK-dun umeetan ez zen IGF-1 mailen eta GFR edo/eta altueraren arteko korrelaziorik topatu.⁽²⁶⁾

5.1.3. Azidosi metabolikoaren eragina

Azidosi metabolikoa GGK pediatrikoaren konplikazio goiztiar eta ohikoa da, gutxi gora behera GGK-dun paziente pediatrikoen heren batean aurkezten delarik. Azidosi metabolikoa GGK-aren konplikazio gisa, askoz ohikoagoa da GGK pediatrikoan helduen GGK-an baino. Izan ere, egoera honen oinarrian, giltzurrun tubuloen funtzionamendu okerraren ondoriozko amonio iraizpen murriztua dago; disfuntzio tubularra maiz erlazionatzen da giltzurruneko sortzetiko anomaliarekin eta sortzetiko patologia horiek askoz ohikoagoak dira GGK-dun populazio pediatrikoan helduan baino.^(14, 27)

Arlo honetan ikerketa gutxi existitzen da, baina ikusi da giltzurrun azidosi tubularra duten ume ia-guztiek, giltzurrun funtzio normala izanda ere, hipohazkundera pairatzen dutela. Badirudi hori azidosi metabolikoak GH/IGF-1 ardatza asaldatzearen ondorioz gertatzen dela.^(14, 28) GH askapena eta odoleko IGF-1 mailak gutxitzen dira eta gainera, azidosi metabolikoak GH-ren eragin anabolikoen aurkako erresistentzia ere sortzen du, albuminaren sintesia gutxitzen du, hezurretik ateratzen den kaltzio fluxua handitzen du eta proteinaren degradazioa handitzen du.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Azidosi metaboliko arina ez da hazkuntza eskasagoarekin erlazionatzen: azidosi metaboliko moderatu edo larria ordea, altueraren DS nabarmen baxuagoekin erlazionatu da.⁽²⁸⁾

Boirie et al.-ek egindako ikerketan ikusi zen alderantzizko korrelazio esanguratsua zegoela plasma bikarbonatoaren eta leuzinaren agerpen tasaren artean; azken hori proteinen deskonpozizioaren adierazlea izanik, GGK-dun umeetan ematen den hipohazkuntzaren arrazoi bat azidosi metabolikoak induzitutako proteina deskonpozizioa izan daitekeela adierazten du.⁽²⁹⁾

Brown-et al.-ek odoleko bikarbonato maila baxuen eta hazkuntza linealaren arteko lotura longitudinala aztertu zuten GGK zuten umeetan. Ikusi zen tarte normaletik beherako bikarbonato mailak (≤ 22 mEq/L) altueraren z-score okerragoekin erlazionatzen direla etiologia glomerular zein ez-glomerularra zuten umeetan. Longitudinalki ordea, kausa ez-glomerularrak zituzten umeetan bikarbonato maila

baxuen eta altuera *z-score* baxuen arteko erlazio esanguratsua azaldu zen bitartean, kausa glomerularrak zituzten umeetan ez zen bi aldagai horien arteko erlazio esanguratsurik topatu. Horretaz gain ikusi zen terapia alkalinoak eragin positiboa zuela altueraren *z-score*-arengan, baina erabilera iraunkorra egin zuten umeen kasuan bakarrik.⁽³⁰⁾

5.1.4. Kortikoesteroideen erabilera

GGK eragiten duten gaixotasun asko tratatzeko glukokortikoideak erabiltzen dira.⁽¹⁴⁾ Farmako hauen eragin desiragaitzen artean GH/IGF-1 ardatzaren alterazioak daude (8. taula). Glukokortikoideen erabilerak ardatzaren elementu guztietan eragiten du; epe laburreko erabilerak GH eta IGF-1 jariapena estimulatu duen arren, epe luzeko erabilerak GH-ren jariapen zein ekintzaren murrizketa dakar.⁽³¹⁾ Hori horrela kortikoesteroideak ere hazkuntza defizitean inplikaturik egon daitezke, beste arrazoi batzuen artean (hazkunde-kartilagoan eta inguruko ehunen metabolismoan edo kaltzio metabolismoan duten eragina), GH/IGF-1 ardatza asaldatzearen ondorioz.^(14, 17, 31) Izan ere, kortikoesteroideek GH-ren jariaketa taupakaria ahultzen dute eta IGF-1-aren gibelego ekoizpena inhibitzen dute.^(17, 33)

8. Taula. Glukokortikoideen gehiegizko erabilerak GH/IGF-1 ardatzean duen eragina. Modifikatua: (31)

Nukleo arkutua	Grelinaren errezeptoreen inhibizioa
Hipotalamoia	Somatostatina-jariapen edo ekintza handitua
Hipofisia	GHRH-ren aurreko erantzun somatotropiko gutxitua
GH hartzailea	Errezeptoreen adierazpen gutxitua Isoforma inaktiborako eraldaketa GH seinale transdukzioarekin GC errezeptorearen koespresioa
IGF-1 eta IGFBPak	IGF-1 adierazpen eta jariaketaren inhibizioa IGF-1 hartzailearen adierazpenaren inhibizioa IGF-1-arekiko sentikortasunaren alterazioa IGFBP1, IGFBP2 eta IGFBP5-aren inhibizioa, baina ez IGFBP3 edo ALS-rena

5.2. rhGH BIDEZKO TRATAMENDUA GILTZURRUN GUTXIEGITASUN KRONIKOARI LOTURIKO HIPOAZKUNDEAN

Giltzurrun gaixotasuna zuten umeetan hazkuntza bultzatzeko rhGH-ren erabileraren inguruan atera ziren lehenengo ikerketak 1988. urtean atera ziren. Ordutik hona hainbat ikerketek tratamendu honen eraginkortasuna frogatu dute hazkuntza hobetzen eta helduaroko garaiera normala lortzen.^(33, 38) rhGH-ak bere efektua IGF-en eta IGFBP-en arteko balantzean eragiteari esker lortzen du seguruenik, IGF/IGFBP ratioa handitzari esker batez ere.⁽³³⁾ Izan ere, GH-rekiko sentikortasun eza, giza hazkuntza hormona errekonbinantearen dosi suprafisiologikoak emanaz gainditu daiteke.⁽³⁴⁾

Hori dela eta, GGK-aren ondoriozko hipohazkundera tratatzeko rhGH terapia onartu da Europan, Ipar Amerikan eta errenta altuko beste herrialde batzuetan.⁽³⁴⁾

2019-an ebidentzian oinarritutako azken kontsentsu-adierazpena argitaratu zen rhGH tratamenduaren erabileraren inguruan.⁽³⁴⁾ Bertan, rhGH-ren erabilera zein egoeratan gomendatzen den azaltzen da:

1. 3-5 estadioetako GGK duten edo dialisian dauden umeetan, hazkuntza defizit iraunkorra badute (adin eta sexuaren araberako 3. pertzentiletik beherako altuera eta hazkuntza abiadura 25. pertzentiletik behera), beti eta hipohazkunderaren beste faktore eragile aldagarrien (2. taula) maneiu egokia egin bada eta umeak hazkunde potentziala badauka.
2. Giltzurrun transplantea (*KT: Kidney Transplant*) jaso duten umeetan, hazkuntza defizit iraunkorra badute, GH tratamendua transplante osteko urte bat pasata hastea gomendatzen da “catch up” hazkunde espontaneo gertatu ez bada eta esteroiderik gabeko immunosupresioa posible ez bada.

Izan ere, gaur egungo praktika estandarra KT burututakoan rhGH hartzeari uztean datza, eta transplante osteko hazkundera optimizatzeko gomendaturiko estrategia honakoa da: rhGH tratamendua planteatu baino lehen, estereroideen erabilera minimizatzen duten immunogutxitze-protokoloak erabili eta hazkunde espontaneo monitorizatu KT osteko 12 hilabtetetan zehar gutxienez.⁽³⁵⁾

Egunean 0.045-0.05 mg/kg dosiak larruazalpeko injekzio bidez ematea gomendatzen da, pazientea behin betiko altuerara heldu arte edo giltzurrun transplantea jaso arte.⁽³⁴⁾

5.2.1. rhGH-ren eraginkortasuna

GGK daukaten umeetan asaldura metabolikoak zuzendu, nutrizioegoera optimizatu eta terapia dialitikoak aplikatu arren, %35-50-ak helduaroko garaiera baxua izaten du.⁽³⁶⁾ KT 5. estadioko GGK duten paziente pediatrikoetan aukerako tratamendua da.⁽³⁵⁾ KT arrakastatsu baten ostean ere, “catch up” hazkuntza nahiko mugatua izan ohi da, kasu honetan ere pazienteen kopuru garrantzitsu batek behin betiko altuera baxua izaten duelarik.^(35, 36, 37) KT osteko hazkundera, KT momentuko adinak, mentuaren funtzioak, esteroideekiko esposizioak eta GH-IGF-1 ardatzaren asaldurek baldintzatzen dute besteak beste.^(35, 36, 13)

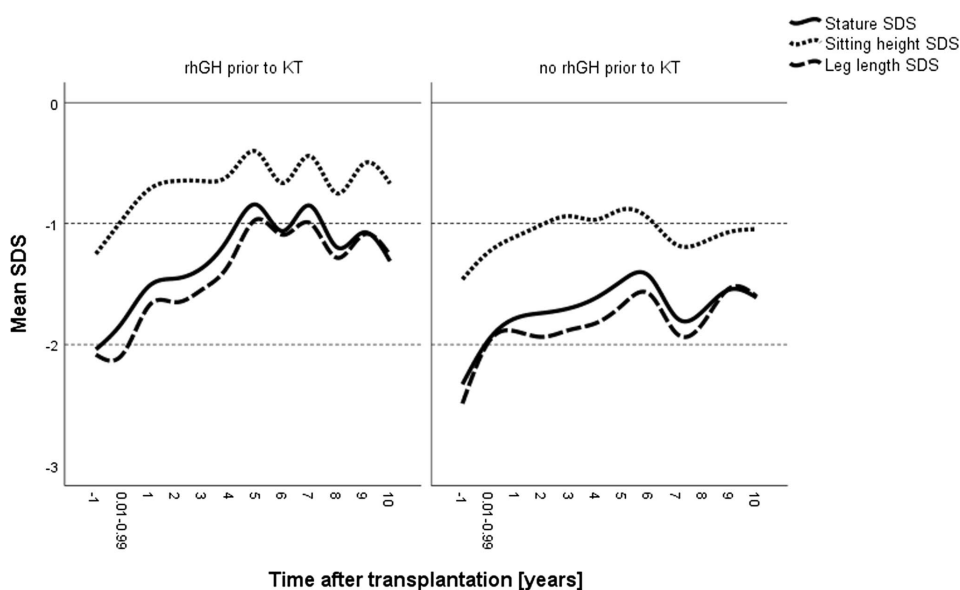
Jagodzinski et al-ek egindako kohorte ikerketa prospektiboan rhGH tratamendua KT aurreko garaian erabiltzeak umeen hazkuntzari nola eragiten dion ikertu zuten pubertaro aurreko pazienteetan.⁽³⁵⁾

Alemaniko bi nefrologia pediatriko zentrotako umeen hazkuntza aztertu zen 3-5 estadioetako GGK zuten <8 urteko pazienteetan, KT burutu osteko urte bakoitzean. Pazienteak 2 taldetan banatu ziren: GT aurretik rhGH hartu zutenak eta hartu ez zutenak.

rhGH tratamendua hasteko indikazioa < -2.0 SDS eta hazkuntza abiadura <25. pertzentila zen. Hori dela eta, KT jaso aurretik 2 taldeen datu antropometrikoen batz besteko z-score-en artean ez zegoen ezberdintasun esanguratsurik (9. irudia); eta altuera baxua (< -2 SDS) rhGH taldearen %61.3-ak eta beste taldearen %67.9-ak aurkezten zuen. KT ostean ordea, batz besteko altuera estandarizatuaren igoera esanguratsu eta iraunkorra ikusi zen aurretik rhGH tratamendua jaso zuen taldean; beste taldean ordea hobekuntza hori KT osteko lehenengo urtean bakarrik izan zen esanguratsua, bi taldeen arteko altuera ezberdintasun nagusia KT-tik 7 urte pasata izanik. Garaiera baxuaren maiztasuna beraz txikiagoa zen rhGH taldean. Hau, batez ere KT osteko lehenengo urteetan rhGH hartutako taldean hankaren luzeeraren handitze nabarmenaren menpekoa da (9. irudia).

KT aurretik rhGH hartu zuen taldeko pazienteek, behin KT eginda, ez zuten rhGH hartzen jarraitu; bigarren taldean ordea, %18ak hazkuntza abiadura eskasa erakutsi zuten KT ostean, ondorioz eta GH tratamenduarekin hasteko kriterioekin bat eginez, rhGH hartzen hasi behar izan zuten transplante ondoko garaian.

Gainera, pubertaro aurreko hazkunde pikoari dagokionez, rhGH hartu zuen taldean KT-tik 5 urtetara eman zen, rhGH hartu ez zuen taldean ordea atzeratuta zegoela ikusi zen (KT-tik 6 urtetara).



9. Irudia. Altueraren, jesarrita neurtutako altueraren eta hanken luzeeraren batz besteko SDS-aren aldaketa KT osteko lehenengo hamar urteetan, KT aurretik rhGH jaso zuen eta jaso ez zuen taldean. Iturria: (35)

Ikerketa ildo horretatik jarraituz, Australiako bi datubase erabiliz egin zen beste kohorte ikerketa batean rhGH tratamendua giltzurrun funtzioaren ordezkatzeko terapia, dialisia zein KT, hasi baino lehen eta hasi ostean erabiltzeak hazkuntzan eta garaiera definitiboan duen eragina aztertu zen.⁽³⁶⁾ Lehenengo kohortean ordezkatzeko terapia hasi baino lehenago (gutxienez 6 hilabete lehenago) rhGH jaso zuten GGK-dun umeak zeuden. Bigarren kohortean ordea giltzurrun funtzioaren porrota zuten eta >6 hilabetetan dialisia zein KT jaso zuten <18 urteko ume eta nerabeak sartu ziren, horien artean batzuek rhGH tratamendua hartzen zuten eta beste batzuek ez.

Bi kohorteetan rhGH tratamendua hasteko kriterioak <12 urteko mutilak edo <10 urteko neskek izatea eta 25. pertzentiletik beherako garaiera eta hazkuntza abiadura izatea ziren.

GGK-dun umeen kohortean, pazienteek transplante osteko “catch-up” hazkuntza esanguratsua jasan zuten, rhGH tratamendua hasi zutenean bataz besteko altueraren SDS -2.55 izanik, eta tratamenduaren amaieran ordea SDS -1.75 izanik.

Beste kohortean ordea, rhGH tratamenduaren efektu positibo hori kasu batzuetan bakarrik lortu zen rhGH hartzen ez zuen taldearekin alderatuz. Dialisia zein KT jaso osteko rhGH tratamenduarekiko erantzun indibidualari dagokionez beraz bariabilitate handia dago. Hala ere, kohorte horretan ikusi zen indarrean zeuden gomendioen arabera rhGH terapiaz balia zitezkeen paziente batzuek ez zutela tratamendu hori jaso eta gainera rhGH jaso zuten eta jaso ez zuten taldeen ezaugarri klinikoei dagokienez aldakortasun handia zegoela (ordezkatzeko terapia hastean zuten adina, oinarriko gaixotasuna, GGK-aren iraupena etab.). Are gehiago, ordezkatzeko terapia ostean rhGH jaso zuen kohortean, pazienteen %99-ari esteroideak preskribatu zitzaizkion transplantearen ostean eta horrek hazkuntza hormona errekonbinantearen eragina gutxitu izana posible da. Guzti hori ikerketan azaldu zen rhGH-ren eraginkortasun murriztuaren arrazoi izan daiteke, emaitzen interpretazioa beraz nahiko mugatuta dago.

Aldridge et al-en ikerketa honetan beraz GGK-dun umeetan dialisi edo KT aurreko rhGH-ren erabilerak hazkuntza nabarmen hobetzen duela konprobatu da. Ordezkapen terapia hasi osteko rhGH-k ordea, hazkuntzan eta behin betiko altueran aldakortasun indibiduala erakutsi du.⁽³⁶⁾

Azken auzi hori ebazteko Gil et al.-ek⁽³⁷⁾ eta Adamczuk et al.-ek⁽³⁸⁾ egindako ikerketa erretrospektiboetara jo dezakegu.

Gil et al.-en ikerketan, rhGH tratamendua pubertaro berantiarrean hastea helduaroko altuera hobetzeko eraginkorra den aztertu nahi zen.⁽³⁷⁾ Horretarako, bi talderen ia-helduaroko altuera (*near adult height*) alderatu zen, ia-helduaroko altueraren definizioa <1zm/urteko hazkunde abiadura eta/edo >16 urteko hezur adina izanik.

Lehenengo taldean, GGK-aren ondorioz giltzurrun transplantea jaso ostean rhGH tratamendua hartu zuten (ia-helduaroko altuerara iritsi baino lehen gutxienez 18 hilabetetan zehar) 13 paziente sartu ziren, bataz besteko adina 15.52 urtekoa izanik. Bigarren taldean, kontrol taldean, rhGH hartu ez zuten 10 paziente, 14.36 urteko bataz besteko adinarekin. Bi taldeen ezaugarriak (adin kronologikoa, transplante momentuko adina, hezur-adina, altuera...) antzekoak ziren eta aplikatutako eskklusio eta inklusio kriterioak berdinak. Kontrol taldean, pazienteek rhGH tratamendua jasotzeko irizpide medikoak betetzen zituzten arren, ez zuten tratamendu hori jaso, pairatzen zuten gaixotasunetik at geratzen diren arrazoiengatik; gizarte segurantzaz ez izateagatik edo gurasoek tratamenduari uko egiteagatik esaterako. Ikusi zen, ia-helduaroko adina nabarmenki altuagoa zela rhGH hartu zuen taldean (-1.8 ± 0.8 SDS) kontrol taldean baino (-2.9 ± 1.1 SDS), lehenengo taldearen altuera-irabazia nabarmena izanik (1.2 ± 0.3).

Adamczuk et al.-en ikerketari dagokionez, rhGH terapiaren eragina dialisatutako umeetan aztertzea zen helburua.⁽³⁸⁾ Dialisian zeuden 81 paziente hartu ziren (erdia baino gehiago dialisi peritonealean), dialisian sartu ostean gutxienez 12 hilabetetan zehar rhGH tratamendua jasotzen egon zirenak. Hazkuntza hormonarekin tratamendua hasi baino lehen, dialisi peritonealean eta hemodialisian zeuden umeen altueraren SDS-en artean ez zegoen ezberdintasun esanguratsurik; ezta rhGH tratamenduarekin urte bete egon ostean ere. Hala ere, rhGH tratamendua urte batean zehar hartu ostean, altueraren SDS-a nabarmen handitu zen bai talde osoan zein dialisi peritonealaren eta hemodialisiaren azpitaldeetan. Gainera, ikusi zen lehenengo urtean rhGH-arenganako erantzunak pazientearen adin, hezur-adin eta dialisi hasiera adinarekiko alderantzizko korrelazioa duela. Ordea, pazientearen sexuak, giltzurruneko gaixotasun primarioak, dialisi modalidadeak eta hemoglobina, proteina eta lipidoen parametroek ez dute rhGH-ren eraginkortasunarekin erlaziorik.

Ikerketa horretan aztertutako paziente taldean, hazkuntza hormonaren tratamenduarekin hasi baino lehen, adin eta sexuaren arabera altueraren bataz besteko SDS-a <-3 zen. Erabili ziren inklusio kriterioen arabera ordea (GGK-dun umeetan rhGH tratamenduaren Poloniako Programa Nazionala), <-1.88 -ko SDS-arekin rhGH hasteko indikazioa dago.

Tunezeko Charles Nicolle ospitaleko nefrologia pediatrikoko unitatean egindako ikerketa obserbazional batean 4-5 estadietako GGK zuten pazienteetan rhGH tratamendua altuera eta pisuaren hobekuntzarekin erlazionatzen zen aztertu zuten. rhGH-rekin tratatutako taldean modu esanguratsuan ematen da altuera eta pisuaren igoera, hazkuntza abiaduraren batezbestea tratatu gabeko taldean 5zm/urte den bitartean, tratatutako taldean 9zm/urte izanik.⁽³⁹⁾

5.2.2. rhGH-ren GH/IGF-1 ardatzaz kanpoko eragin onuragarriak

GGK duten paziente pediatrikoen konplikazio eskeletiko espezifikoa hipohazkuntza izan arren, giltzurrun osteodistrofia ere garatu ohi dute hezur birmoldaketaren, mineralizazioaren eta bolumenaren alterazioekin.⁽⁴⁰⁾

Guiltzurrun osteodistrofia hezur birmoldaketaren asaldura multifaktoriala da. Hezur biopsia bidez diagnostikatzen da eta hezur matrizearen mineralizazio asaldurekin batera ager daiteke ala ez.⁽⁴⁰⁾

Jakina da, GGK-ari lotutako hezur eta mineralen gaixotasuna GGK-dun paziente pediatrikoen hipohazkundearen eragileetako bat dela.⁽²⁾ 2. estadioko GGK daukaten ume eta nerabeetan, mineralizazioaren asaldura, lehenengo asaldura eskeletikoa dela ikusi da eta horren prebalentzia handituz doa GGK-ren progresioarekin batera.^(9, 40) Hezur *turnover*-aren asaldurak ordea GGK-aren estadio berantiarretan agertzen dira.

Nawrot-Wawrzyniak et al-ek hipohazkundera zuten eta dialisian zeuden GGK-dun 18 umerekin egindako ikerketa obserbazionalean ikusi zuten pazienteek hezur birmoldaketa baxua eta hezur matrizearen mineralizazio handitua zutela. rhGH terapiarekin urte bete eman ostean ordea, pazienteen hezur birmoldaketa handitu zen pazienteen altueraren hobekuntzarekin batera.⁽⁴⁰⁾

Gainera, arratoiekin egindako ikerketa batean ikusi da, erresistentzia motako ariketa fisikoarekin konbinatzen denean, rhGH tratamenduak hazkunde linealean zein hezur eraketan duen eragin positiboa potentziatu egiten dela hainbat molekularen adierazpena handitzeari esker (IGF-Q, VEGF, RANKL, etab.).⁽⁴¹⁾

rhGH-k gizabanako osasuntsuetan GFR-a handitzen du eta hiperfiltrazio glomerularrak glomeruloesklerosia eta giltzurrun gaixotasun aurrerakorra eragin dezake. Ondorioz, GGK eta hipohazkundera duten umeengan rhGH tratamendua epe

luzean erabiltzeak GGK-aren progresioa eragin dezakeela pentsatu da.⁽⁴²⁾ Ordea, Mehls et al-ek egindako ikerketan teoria hori ezeztatu zen.⁽⁴²⁾ Are gehiago, Jagodzinski et al-en ikerketa prospektiboan ikusi zen KT aurreko GH terapiak eragin onuragarria zuela mentuaren epe luzeko funtzioan, anemiaren kontrolean eta inflamazio kronikoan.⁽³⁵⁾

5.2.3. Gaur egungo rhGH-ren erabilera

Gaur egun GGK eta hazkuntza defizita duten paziente pediatrikoen maneia 2006-an sortu zen kontsentsu adierazpenean eta 2019-ko praktika klinikoaren gomendioetan oinarritzen da.⁽⁴³⁾ Italiako disziplina anitzeko talde batek nazioarteko jarraibide horienganako atxikidura maila aztertu zuen Italiako zentro ezberdinetan. Ikerketa horretan ikusi zen indarrean dauden jarraibideen erabilerak aldakortasun handia duela zentro ezberdinen artean. rhGH behar baino kasu gutxiagotan preskribatzen da eta nekez KT ostean.⁽⁴³⁾ Akchurin et al-ek Ipar Amerikako zentroetan egindako ikerketan ere ikusi zen nefrologia pediatrikoaren barruan desberdintasun handiak daudela hipohazkundearen maneian eta rhGH-ren erabileran, azken hori murriztuegia izanik.⁽⁴⁴⁾ Europako herrialde askotan ere rhGH tratamenduaren gutxiegiako erabilera egiten da GGK-dun haurretan.⁽⁴⁵⁾ Gainera, paziente pediatrikoen artean medikazioarekiko atxikidura txarra oso arazo ohikoa da eta rhGH-ren kasuan, atxikidura eza, hazkuntza abiadura eskasarekin erlazionatu da.⁽⁴⁶⁾ Egundun, rhGH-ren gutxiegiako erabilera munduko herrialde askotan existitzen den arazo bat da, horren atzean familiarren errefusa, tratamenduarekiko atxikidura eza eta finantziarioekin loturiko arazoak daude batez ere.^(35, 43, 44, 45)

6. EZTABAIDA

GH/IGF-1 ardatza jaio osteko hazkuntza prozesuaren sustatzaile nagusienetako bat izanik, GGK-an ardatz horretan ematen diren alterazioek, bestelako faktore eragile ugari dauden arren, neurri handian azal dezakete gaixotasun horretan ohikoa den hipohazkunde egoera.⁽¹⁰⁾

GH/IGF-1 ardatzarekin lotutako alterazioei dagokienez, asko dira GGK-an hipohazkundera bultzatzen duten GH/IGF-1 ardatzeko mekanismo akastunak.⁽¹³⁻¹⁷⁾ Alde batetik hazkuntza hormonarekiko sentikortasun arazoak aurkezten dituzte

paziente hauek.^(14, 15, 16) GGK-dun umeetan egoera hori iradokitzen duen aurkikuntza tipikoak dira behar baino GH maila altuagoak eta horiekiko desproporzionalki baxuak diren IGF-1 mailak (frakzio total zein askea).⁽¹³⁻¹⁷⁾

Egoera hori alde batetik GFR gutxituaren ondorio izan daiteke. Izan ere, iragazketa glomerularra zenbat eta txikiagoa izan GH-ren eta IGFBP-1, -2, -4, -6-en argitzea ere txikiagoa da eta horien odoleko mailak altuagoak dira (IGFBP-3 eta -5 mailak normal manentzen dira); ondorioz IGF-1-aren frakzio bioaktiboa gutxitzen da bere funtzio biologikoak ahultzen direlarik.^(13-15, 17)

Beste alde batetik, IGF-1 mailak GH mailekiko desegokiro gutxituta egotea GH-rekiko erresistentziaren adierazle da.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Erresistentzia horren oinarrian GHR dentsitate murriztua eta hazkuntza hormonak aktibatutako JAK/STAT seinalizazio-bidearen asaldurak daudela eusten duten hainbat ikerketa dago⁽¹⁸⁻²⁴⁾

Hau horrela, ezaguera horrek GH-rekiko erresistentziaren arazoa gaindizeko aukera diagnostiko eta terapeutiko berriak garatzeko bidea zabaltzen du. Adibidez, GHR-en proteolisiaren produktua den GHBP-ren mailak giltzurrun disfunczioarekiko proportzionalki jeisten direla ikusi da^(13, 15-17) eta baita hazkuntza tasa espontaneoarekin zein GH terapiarekiko erantzunarekin korrelazioa dutela.⁽¹³⁾ Beraz, etorkizunean molekula hori GGK-an hazkunde atzerapenaren markatzaile diagnostiko gisa edo rhGH tratamenduarekiko erantzuna neurtzeko paramentro gisa erabiltzea posible liteke; hala ere, GHBP-ren erabileraren inguruko ebidentzia irmoagoa beharrezkoa da. Era berean, JAK/STAT seinalizazio-bidean parte hartzen duten molekulak etorkizunean terapia berriak garatzeko iturri molekula gisa erabil litezke (JAK, STAT, SOCS proteinak).

IGFBP mailak ere tresna diagnostiko moduan planteatu litezke gizabanako batean IGF-1-aren frakzio askea eta beraz ekintza biologiko potentziala neurtzeko. Izan liteke IGFBP-etan IGF molekulen desplazamendua handitzen duen farmako baten garapenak azken horien efektu biologikoak potentziaztea eta beraz hezur luzeeran eragin positiboa izatea.

Azidosi metabolikoa GGK pediatrikoaren konplikazio goiztiar eta ohikoa da eta ikusi da azidosi metaboliko moderatu eta larriak (kausa edozein izanda) GH/IGF-1 ardatzean alterazioak eragitearen ondorioz hazkunde urritasuna dakarrela.^(14, 28)

Horren inguruan asko ikertu ez den arren, badirudi terapia alkalinoa modu jarraituan hartzeak hazkundera hobetzen duela azidosi metaboliko kasuetan.⁽³⁰⁾ Azidosi metabolikoa GGK pediatrikoan bereziki ohikoa izanik eta hazkundera duen garrantzia ikusita, arlo horretan ikerketa gehiago egitea beharrezkoa da.

Kortikoideen epe luzeko erabilera ere GH/IGF-1 ardatzaren funtzionamendu egokia kaltetzen duela jakina da.⁽³¹⁾ Farmako hauek askotan erabiltzen dira GGK-an, horren atzean dauden gaixotasunak tratatzeko edo giltzurrun transplantearen ostean esate baterako. Horregatik, garrantzitsua litzateke pazientearen hazkunde prozesua optimizatzeari begira, kortikoesteroideen erabilera ahal beste mugatzea eta terapia immunoezabatzaile alternatiboak erabiltzea.

Bukatzeko, gaur egun GGK-dun umeetan GH/IGF-1 ardatzaren funtzionamendu desegokia zuzentzeko eta hipohazkundera tratatzeko rhGH terapia erabiltzen da. Hala ere, garrantzitsua da tratamendu honekin hasi baino lehen hipohazkunderaren beste faktore aldagarriak zuzentzea.⁽³⁴⁾

rhGH tratamenduak 1988. urtetik gaur egunera arte egin diren ikerketa anitzetan hazkundera optimizatzen eta helduaroko garaiera hobea lortzen eraginkortasuna erakutsi du.^(33, 38) Azken urteetan egin diren hainbat ikerketatan ere hazkuntza hormona exogenoak hipohazkunderaren zuzenketa duen eragin positiboa frogatu da. Terapia honek, onura erakutsi du KT osteko “catch-up” hazkundera tratamendua KT baino lehen hartzen denean eta baita ostean hartzen denean ere, nahiz eta bigarren kasuan emaitzak aldakorragoak izan.^(35, 36) rhGH terapiaren hasiera adina helduaroko garaiera definitiboarekin zuzenean erlazionatzen denez, tratamendua berandu hastea eztabaidagarria izan daitekeen arren, pubertate berantiarrean hasita ere helduaroko altuera definitiboa hobetzeko eraginkorra dela frogatu da.⁽³⁷⁾ Terapia honek dialisian dauden pazienteetan eta 4-5 estadioetako GGK duten pazienteetan ere eraginkortasuna azaldu du.^(38, 39) Hala ere, kontuan izan behar da kortikoideak hartzeak rhGH tratamenduaren eragina gutxitu dezakeela; hau KT osteko pazienteetan bereziki kontuan hartzekoa da, kortikoide bidezko terapia immunoezabatzailea eman ohi zaielako.⁽³⁶⁾

rhGH tratamenduak beraz, GH-rekiko erresistentzia gainditzeari esker hazkunde lineala hobetzen du.⁽³³⁾ Baina horretaz gain ikusi da GGK-ari lotutako hezur eta

mineralen gaixotasunean ere efektu onuragarria daukala hezur birmoldaketa zuzentzeari esker.⁽⁴⁰⁾ Gainera, rhGH erresistentzia motako ariketa fisikoarekin konbinatzean, hezur hazkunde linealean eta hezur eraketan duen eragina potentziatu daitekeela pentsatzen da.⁽⁴¹⁾ Azkenik, KT aurretik rhGH hartzeak mentuaren luzeko funtzioa, anemiaren kontrola eta inflamazio kronikoa hobetzen dituela ikusi da.⁽³⁵⁾

Urtetan zehar arlo horretan egin diren ikerketek beraz GGK pediatrikoan hipohazkundera tratatzeko eta helduaroko garaiera definitibo hobetzeko rhGH terapiaren eraginkortasuna baieztatu dute paziente eta egoera ezberdinetan. Horretaz gain, terapiak bestelako onurak dauzkala ere ikusi da. Hala eta guztiz ere, errebisio honetan aipatutako errebisio askotan hartutako laginean arazo berdina aurkeztu da: rhGH terapia jasotzeko irizpideak bete arren, paziente batzuk ez ziren tratamenduaz baliatzen ari.^(36, 37, 38) Horrek gaur egun hazkuntza hormonaren tratamenduaren inguruan ematen den arazo bat islatzen du. rhGH-ren maneiua eta preskripzioari dagokionez aldakortasun handia dago herrialde, zentro eta profesional ezberdinen artean; gainera, tratamendu hau behar baino kasu gutxiagotan erabiltzen da,^(43, 45, 46) horren atzean dauden arrazoiak anitzak izanik (pazientearen, profesionalaren edo gurasoen menpekoak, ekonomikoak etab.).⁽³⁵⁾ Hipohazkundera GGK pediatrikoan oso arazo ohikoa eta morbi-mortalitate handikoa da; GH terapiak >20 urtetan zehar arazo hori hobetzen eraginkortasun handia erakutsi du egoera eta paziente ezberdinetan. Hori horrela, gaur egun oraindik ere mundu mailan tratamendu honen erabilera bateratua ez egotea eta behar baino paziente gutxiago tratatuta egotea arazo bat da. Egoera honek, GGK-dun umetan hazkundera hobetzeko bidean arreta medikoa eta estrategia terapeutikoak estandarizatzeko beharra agerian uzten du, horretarako, nazioarteko kolaborazioa eta diziplina anitzeko parte hartzea beharrezkoa izanik.

7. ONDORIOAK

- Giltzurrun gutxiegitasun kroniko pediatrikoan ematen den hipohazkunderaren faktore eragileetako bat den GH/IGF-1 ardatzaren asalduran hainbat mekanismo fisiopatologikok hartzen dute parte: GHR-en dentsitate murriztuaren eta JAK/STAT seinalizazio-bidearen asaldurek bideratutako GH-rekiko erresistentzia edo sentikortasun murriztua, IGFBP-en argitze

murriztuaren ondoriozko IGF-1 bioaktibitate gutxitua, azidosi metabolikoa eta kortikoesteroideen erabilera mantendua.

- rhGH terapia eraginkorra da hazkundera hobetzeko eta helduaroko garaiera definibo egokira hurbiltzeko hainbat egoeratan: paziente pediatriko txiki zein nagusiagoetan (hala ere zenbat eta gazteago eraginkortasuna handiagoa da), estadio aurreratuko GKG-an, dialisian dauden pazienteetan, KT jasan duten pazienteetan bai horren aurretik zein horren ostean (nahiz eta KT aurretik hartuz eraginkortasuna altuagoa izan).
- Gaur egun, giltzurrun gutxiegitasun kronikodun umeen hipohazkunderaren maneian hazkuntza hormona errekonbinantearen erabilera oso aldakorra da, zentro eta herrialde ezberdinetako profesionalek ez dituzte jarraibide amankomunak betetzen eta rhGH-az balia litezkeenak baino paziente gutxiagok hartzen dute tratamendua.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Warady BA, Weidemann DK. Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course. In: UpToDate, Mattoo TK (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2021 [Kontsulta Martxoak 15, 2023]. Eskuragarri: https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-definition-epidemiology-etiology-and-course?search=enfermedad%20renal%20cronica%20infantil&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H4
2. Rébora A, Velasco M. Enfermedad renal crónica. Etiología. Epidemiología. En: Exeni R, García-Nieto V, Medeiros M, Santos F, editors. Nefrología pediátrica. 1st ed. Universidad de Oviedo: Ediuño; 2022. p. 693-696.
3. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. REPIR II: Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal [Internet]. Madrid; 2018 [Kontsulta 2023/03/15]. Eskuragarri: <https://www.aenp.es/component/phocadownload/category/7-repir.html>
4. National Institutes of Health (NIH): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). United States Renal Data System (USRDS) 2022 Annual Data Report: CKD Among Children and Adolescents [Internet]. Bethesda, MD; 2022 [Kontsulta 2023/03/17]. Eskuragarri: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/chronic-kidney-disease/5-ckd-among-children-and-adolescents>

5. Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE), Sociedad de Trasplantes de Latinoamérica y Caribe (STALYC). Registro Latinoamericano de Trasplante Renal Pediátrico (RELATREP) Reporte 2018 [Internet]. Santiago de Chile: Exeni R; 2020 [Kontsulta 2023/03/17]; 20(1):34-48. Eskuragarri: <https://www.alanepe.org/wp-content/uploads/2020/03/ALA-2020-1-corregida-ok.pdf>
6. Al Nofal A, Schwenk WF. Growth failure in children: a symptom or a disease? Nutrition in Clinical Practice. 2013 [2023/04/02]; 28(6):651-8. Eskuragarri: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0884533613506015>
7. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. The Journal of Pediatrics [Internet]. 2014 [2023/03/31]; 164(5 Suppl):S1-14.e6. Eskuragarri: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(14\)00167-X/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(14)00167-X/fulltext)
8. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. American Family Physician [Internet]. 2015 [2023/03/31]; 92(1):43-50. Eskuragarri: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0701/p43.html>
9. Bacchetta J, Salusky IB. Combining exercise and growth hormone therapy: how can we translate from animal models to chronic kidney disease children? Nephrology Dialysis Transplantation. 2016 Aug;31(8):1191-4. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296323/>
10. Tönshoff B. Growth failure in children with chronic kidney disease (CKD): Risk factors, evaluation, and diagnosis. In: UpToDate, Niaudet P. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2023 [Kontsulta Martxoak 19, 2023]. Eskuragarri: https://www.uptodate.com/contents/growth-failure-in-children-with-chronic-kidney-disease-ckd-risk-factors-evaluation-and-diagnosis?search=chronic%20kidney%20disease%20in%20children%20growth&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H359697248
11. Blázquez CJ, Santos F. Crecimiento y nutrición en la enfermedad renal crónica. En: Exeni R, García-Nieto V, Medeiros M, Santos F, editors. Nefrología pediátrica. 1st ed. Universidad de Oviedo: Ediuño; 2022. p. 693-696.
12. Tönshoff B. Growth failure in children with chronic kidney disease (CKD): Treatment with growth hormone. In: UpToDate, Niaudet P. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2023 [Kontsulta Martxoak 19, 2023]. Eskuragarri: https://www.uptodate.com/contents/growth-failure-in-children-with-chronic-kidney-disease-ckd-treatment-with-growth-hormone?search=chronic%20kidney%20disease%20final%20height&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
13. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. Pediatric Nephrology. 2008 Jan;23(1):41-8. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-007-0527-x>

14. Brown DD, Dauber A. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Dysregulation in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Hormone Research in Paediatrics*. 2021;94(3-4):105-114. Eskuragarri: <https://www.karger.com/Article/FullText/516558>
15. Janjua HS, Mahan JD. Growth in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease and Health*. 2011 Sep;18(5):324-31. Eskuragarri: [https://www.akdh.org/article/S1548-5595\(11\)00040-1/fulltext](https://www.akdh.org/article/S1548-5595(11)00040-1/fulltext)
16. Mahan JD. Applying the Growth Failure in CKD Consensus Conference: evaluation and treatment algorithm in children with chronic kidney disease. *Growth Hormone & IGF Research*. 2006 Jul;16 Suppl A:S68-78. Eskuragarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096637406000505?via%3Dihub>
17. Mahan JD, Warady BA; Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatric Nephrology*. 2006 Jul;21(7):917-30. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-006-0020-y>
18. Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, Eggli P, Heinrich U, Zapf J. Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney International*. 1988;33(1): 45–52. Eskuragarri: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)34195-8/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)34195-8/pdf)
19. Tönshoff B, Cronin MJ, Reichert M, Haffner D, Wingen AM, Blum WF, et al. Reduced concentration of serum growth hormone (GH)-binding protein in children with chronic renal failure: correlation with GH insensitivity. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997; 82(4): 1007–13. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/jcem/article/82/4/1007/2866168?login=false>
20. Tönshoff B, Edén S, Weiser E, Carlsson B, Robinson IC, Blum WF, et al. Reduced hepatic growth hormone (GH) receptor gene expression and increased plasma GH binding protein in experimental uremia. *Kidney International*. 1994; 45(4): 1085–92. Eskuragarri: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)58426-3/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)58426-3/pdf)
21. Wühl E, Haffner D, Nissel R, Schaefer F, Mehls O. Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10(3): 294–8. *Abstract-a* skuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8792393/>
22. Haffner D, Wühl E, Schaefer F, Nissel R, Tönshoff B, Mehls O. Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. The German Study Group for Growth

Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9(10): 1899–907. Eskuragarri:

https://journals.lww.com/jasn/Abstract/1998/10000/Factors_predictive_of_the_short_and_long_term.16.aspx

23. Troib A, Landau D, Kachko L, Rabkin R, Segev Y. Epiphyseal growth plate growth hormone receptor signaling is decreased in chronic kidney disease-related growth retardation. *Kidney International.* 2013 Nov;84(5):940-9. Eskuragarri: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)56061-4/fulltext#secst0015](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)56061-4/fulltext#secst0015)

24. Ugarte F, Irarrazabal C, Oh J, Dettmar A, Ceballos ML, Rojo A, et al. Impaired phosphorylation of JAK2-STAT5b signaling in fibroblasts from uremic children. *Pediatric Nephrology.* 2016 Jun;31(6):965-74. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-015-3289-x>

25. Büscher AK, Büscher R, Pridzun L, Langkamp M, Wachendorfer N, Hoyer PF, et al. Functional and total IGFBP3 for the assessment of disorders of the GH/IGF1 axis in children with chronic kidney disease, GH deficiency, or short stature after SGA status at birth. *European Journal of Endocrinology.* 2012 May;166(5):923-31. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/166/5/923/6659281?redirectedFrom=fulltext&login=false>

26. Derakhshan A, Karamifar H, Razavi Nejad SM, Fallahzadeh MH, Hashemi GH. Evaluation of insulin like growth factor-1 (IGF-1) in children with different stages of chronic renal failure. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2007 Jun;18(2):173-6. Eskuragarri: https://journals.lww.com/sjkd/Fulltext/2007/18020/Evaluation_of_Insulin_Like_growth_factor_1_IGF_1_3.aspx

27. Brown DD, Roem J, Ng DK, Reidy KJ, Kumar J, Abramowitz MK, et al. Low Serum Bicarbonate and CKD Progression in Children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2020 Jun 8;15(6):755-765. Eskuragarri: https://journals.lww.com/cjasn/Fulltext/2020/06000/Low_Serum_Bicarbonate_and_CKD_Progression_in.6.aspx

28. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, Hotchkiss HM, Yadin O, Seikaly MG, et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatric Nephrology.* 2014 Oct;29(10):1987-95. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-014-2812-9>

29. Boirie Y, Broyer M, Gagnadoux MF, Niaudet P, Bresson JL. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure. *Kidney International.* 2000 Jul;58(1):236-41. Eskuragarri: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)47092-9/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)47092-9/fulltext)

30. Brown DD, Carroll M, Ng DK, Levy RV, Greenbaum LA, Kaskel FJ, et al. Longitudinal Associations between Low Serum Bicarbonate and Linear Growth in Children with CKD. *Kidney360*. 2022 Feb 9;3(4):666-676. Eskuragarri: https://journals.lww.com/kidney360/Fulltext/2022/04000/Longitudinal_Associations_between_Low_Serum.13.aspx
31. Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Hormone Research in Paediatrics*. 2002;58 Suppl 1:33-8. Eskuragarri: <https://www.karger.com/Article/Abstract/64764>
32. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K. The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Aug;27(8):3063-71. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/8/3063/1818554?login=false>
33. Rees L. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice. *Pediatric Nephrology*. 2016 Sep;31(9):1421-35. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-015-3179-2>
34. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders, Dialysis, and Transplantation Working Groups. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2019 Sep;15(9):577-589. Eskuragarri: <https://www.nature.com/articles/s41581-019-0161-4>
35. Jagodzinski C, Mueller S, Kluck R, Froede K, Pavičić L, Gellermann J, Mueller D, Querfeld U, Haffner D, Zivicnjak M. Growth hormone treatment in the pre-transplant period is associated with superior outcome after pediatric kidney transplantation. *Pediatric Nephrology*. 2022 Apr;37(4):859-869. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-021-05222-5>
36. Aldridge MK, Trnka P, Francis A, McTaggart SJ. Effectiveness of growth hormone on growth and final height in paediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2022 Mar;37(3):651-658. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-021-05259-6>
37. Gil S, Aziz M, Adragna M, Monteverde M, Belgorosky A. Near-adult height in male kidney transplant recipients started on growth hormone treatment in late puberty. *Pediatric Nephrology*. 2018 Jan;33(1):175-180. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-017-3777-2>
38. Adamczuk D, Leszczyńska B, Skrzypczyk P, Turczyn A, Antonowicz A, Majcher A, et al. Twenty years of growth hormone treatment in dialyzed children in Poland-Results of national multicenter study. *Advances in Medical Sciences*. 2019 Mar;64(1):90-99. Eskuragarri:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1896112618300804?via%3Dihub>

39. Boussetta A, Laamouri R, Jellouli M, Naija O, Gargah T. Efficacy of Growth Hormone Treatment in Children With Chronic Kidney Disease: Tunisian Experience. *Indian Pediatrics*. 2021 Dec 15;58(12):1140-1142. Eskuragarri: <https://www.indianpediatrics.net/dec2021/1140.pdf>

40. Nawrot-Wawrzyniak K, Misof BM, Roschger P, Pańczyk-Tomaszewska M, Ziółkowska H, Klaushofer K, et al. Changes in bone matrix mineralization after growth hormone treatment in children and adolescents with chronic kidney failure treated by dialysis: a paired biopsy study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013 May;61(5):767-77. Eskuragarri: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)01585-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)01585-5/fulltext)

41. Troib A, Guterman M, Rabkin R, Landau D, Segev Y. Endurance exercise and growth hormone improve bone formation in young and growth-retarded chronic kidney disease rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Aug;31(8):1270-9. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/ndt/article/31/8/1270/1751764?login=false>

42. Mehls O, Lindberg A, Haffner D, Schaefer F, Wühl E; German KIGS Board; ESCAPE Trial Group. Long-term growth hormone treatment in short children with CKD does not accelerate decline of renal function: results from the KIGS registry and ESCAPE trial. *Pediatric Nephrology*. 2015 Dec;30(12):2145-51. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-015-3157-8>

43. Cappa M, Maghnie M, Carbone V, Chioma L, Errichiello C, Giavoli C, et al. Summary of Expert Opinion on the Management of Children With Chronic Kidney Disease and Growth Failure With Human Growth Hormone. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2020 Sep 2;11:587. Eskuragarri: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00587/full>

44. Akchurin OM, Kogon AJ, Kumar J, Sethna CB, Hammad HT, Christos PJ et al. Approach to growth hormone therapy in children with chronic kidney disease varies across North America: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium report. *BMC Nephrology*. 2017 May 30;18(1):181. Eskuragarri: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0599-1>

45. van Huis M, Bonthuis M, Sahpazova E, Mencarelli F, Spasojević B, Reusz G, et al. Considerable variations in growth hormone policy and prescription in paediatric end-stage renal disease across European countries-a report from the ESPN/ERA-EDTA registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016 Apr;31(4):609-19. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/ndt/article/31/4/609/2459969?login=false>

46. Akchurin OM, Schneider MF, Mulqueen L, Brooks ER, Langman CB, Greenbaum LA, et al. Medication adherence and growth in children with CKD.

Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2014 Sep 5;9(9):1519-25.
Eskuragarri:
https://journals.lww.com/cjasn/Fulltext/2014/09000/Medication_Adherence_and_Growth_in_Children_with.6.aspx