

NÖVEKEDÉSI HORMONNAL KEZELT GYERMEKEK NÖVEKEDÉSI MINTÁZATÁNAK VIZSGÁLATA

Annár Dorina Szilvia

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Embertani Tanszék, Budapest
Témavezetők: Dr. Zsákai Annamária és Dr. Muzsnai Ágota

Annár D. Sz.: *Investigation of growth pattern in children treated with growth hormone. The main aims of the PhD work were to examine the biological and birth status of children treated with growth hormone, to develop national height-for-age growth charts, to analyse their growth patterns, and to identify the key factors influencing their growth trajectory. The data of 123 children with growth hormone deficiency (85 boys and 38 girls) and 45 children with Turner syndrome, who attended the endocrinology clinic at the North Buda St. John's Centre Hospital, were retrospectively reviewed. The analyses of the biological status of children treated with growth hormone revealed that, compared to other European nations, hormone treatment for children in Hungary was initiated later and after a more pronounced height deficiency. However, early hormone replacement was critical for achieving target height. Additionally, we presented previously unavailable data on the biological status of Hungarian girls with Turner syndrome, which are highly relevant to assessing treatment efficiency. In our examination of birth status, we were the first who applied the MDN-percentile matrix in children treated with growth hormone. This approach confirmed that the method is effective in identifying children who are likely to require growth hormone treatment in the future. Furthermore, the application of this method revealed that a significant proportion of children with growth hormone deficiency fell into the "PN-LWR category", which was associated with the highest rates of stillbirth and infant mortality. It is worth to explore whether a common underlying cause might be responsible, of which the impaired GH production is a milder outcome. Using the Preece–Baines I model, we were the first to develop disease-specific height-for-age growth references for boys and girls with growth hormone deficiency, both nationally and internationally. Additionally, we were the first to create height-for-age growth references for GH-treated girls with Turner syndrome in Hungary. We were also the first to analyse growth trajectories among growth hormone-treated children by categorizing them by their growth rate. Furthermore, in our investigation of the factors influencing growth, the existing scientific literature was validated and extended by incorporating variables that had previously received little attention. The results of our analyses may contribute to the early diagnosis of children requiring growth hormone treatment, allow for more precise monitoring of growth by using disease-specific growth references, assist in the planning of treatment protocols, and optimize treatment strategies, ultimately improving the long-term health outcomes and quality of life for these children.*

Keywords: Children treated with growth hormone; Turner syndrome; Postnatal growth; Disease-specific growth references.

Bevezetés

A gyermek- és serdülőkori biológiai állapot egyike azoknak a legfontosabb tényezőknek, amelyek a felnőttkori általános egészségi állapotot meghatározzák. Az általános egészségi állapot fontos mutatója csecsemőkorban a fejlődést tükröző testtömeggyarapodás, gyermek- és serdülőkorban a testmagasság általános növekedésmenete, valamint a serdülőkori növekedési lökés jellemzőinek együttese (Cole 2002). A normál

testi fejlődés egyik legfontosabb szomatikus feltétele a neuroendokrin rendszer megfelelő működése, valamint a szövetek hormonok, faktorok iránti megfelelő érzékenysége (Devesa és mtsai 2016). E tekintetben is kiemelt jelentőségű az ún. szomatotrop tengely működése, a növekedési hormon, növekedési faktorok, a növekedési hormon termelődését szabályzó hipotalamikusan hormonok és a tengely működéséhez elengedhetetlen további szignálmolekulák megfelelő szinten történő termelődése (Waters és Brooks 2012). Ezért a szomatotrop tengely működését érintő krónikus gyermekkori betegségek, jelentős hatással vannak a testi fejlődés mintázatára, a felnőttkori egészségi állapotra és életminőségre (Patel 2008).

A növekedési hormon-hiányos gyermekek auxológiai vizsgálatainak eredményei segíthetik az egészséges gyermekek növekedéséhez és az adott krónikus betegségben szenvedő gyermekek átlagos növekedéséhez képest mutatott növekedési retardáció mértékének felmérését (Dantas és mtsai 2021, Annár és mtsai 2022a, Széchenyi és mtsai 2022). A rendellenes növekedési és érési mintázat pontos megismerése több szempontból is kiemelt jelentőségű. Fontos a fejlődési rendellenességgel született, ill. krónikus beteg gyermekek növekedési mintázatának leírása az egészséges gyermekek testi fejlődésének tükrében, hogy jobban megértsük a betegségek és rendellenességek biológiáját, illetve, hogy a testi fejlődés szabályozását minél pontosabban feltárhassuk. Szintén nagyon fontos, hogy betegség- specifikus növekedési referencia-sorozatokat szerkesszünk a kiszűrt abnormális növekedésű gyermekek kezeléséhez, a társbetegségek diagnózisának gyorsabb felállításához.

A doktori munka tárgya azon klasszikus növekedési hormon-hiányos, valamint Turner-szindrómás gyermekek hazai testmagassági referencia-sorozatainak ismertetése, növekedés mintázatuk elemzése, illetve a növekedésüket befolyásoló legfontosabb tényezők bemutatása, akik növekedési hormon kezelésben részesültek.

Vizsgálati célkitűzések

A doktori munka fő célkitűzési közé tartozott

- 1) növekedési hormonnal kezelt klasszikus növekedési hormon-hiányos és Turner-szindrómás gyermekek kezelés kezdetén, illetve kezelés befejezésekor az endokrinológiai szakrendelésen rögzítésre kerülő adatainak átfogó elemzése;
- 2) a vizsgált betegcsoportok születéskori státuszának elemzése az Érettség–Fejlettség–Tápláltság-mátrix segítségével;
- 3) a betegcsoportok betegség-specifikus növekedési referencia-sorozatainak megszerkesztése az egyedi növekedésmenetek Preece–Baines I. modellel történő becslésével;
- 4) a növekedésmenet összehasonlítása a betegcsoportok PHV bekövetkeztének életkora szerinti korai, átlagos és késői növekedésű alcsoportjainál;
- 5) a betegcsoportok növekedésmenetét befolyásoló legfontosabb tényezők feltárása komplex több szempontú elemzés során.

Vizsgált személyek és alkalmazott módszerek

Vizsgálataink során az Észak-budai Szent János Centrumkórház endokrin szakrendelésén 1975 és 2016 között kezelt 123 növekedési hormon-hiányos (85 fiú; 38 leány) és 45 Turner-szindrómás gyermek adatait dolgoztuk fel retrospektív módon.

A biológiai státusz elemzéséhez az endokrin szakrendelésen minden esetben rögzítésre és követésre kerülő adatokat használtuk. A vizsgálatokat az Észak-budai Szent János Centrumkórház munkatársai végezték. A csontkor meghatározása Greulich–Pyle-módszerrel (Greulich és Pyle 1959), a GH termelési kapacitás vizsgálata pedig GH provokációs tesztek segítségével történtek. A pubertás stádiumának megállapításához a másodlagos nemi jelek Tanner szerinti osztályozását vették figyelembe. A célmagasságot szülői középmagasság alapján határoztuk meg (Tanner és mtsai 1970). A testmagasság, célmagasság, növekedési nyereség, illetve puberális növekmény esetében a vizsgálatok, illetve a diagnózis megállapítása során az eltérő életkorokból fakadó különbségek kiküszöbölése érdekében SDS-értékeket számoltunk az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat (OLGYV; Joubert és mtsai 2006) adatait alapul véve.

A születés kori státusz elemzéséhez a gyermekek gesztációs életkorára, nemére, születés kori testhosszúságára és születés kori testtömegére vonatkozó adatokat használtuk fel. A születés kori testhosszúság és testtömeg percentilis értékeit minden esetben a születési évnél, gesztációs időnél és nemnek megfelelő, hazai referencia-sorozatok alapján határoztuk meg (Joubert 1983, 2000, Joubert és mtsai 2016). A gyermekek újszülöttkori tápláltsági állapotát, illetve az intrauterin növekedési retardáció típusát az ÉFT-percentilis-mátrix segítségével vizsgáltuk (Berkő és mtsai 2023).

A testmagasság növekedésmentének vizsgálatát az egyedi, longitudinális növekedési adatokra illesztett Preece–Baines I. modell (Preece és Baines 1978) segítségével vizsgáltuk. A modell illesztését minden gyermek esetében 8 és 20 éves kor között végeztük el. A modell illesztésének pontosságát a reziduális értékek szórásával ellenőriztük és akkor tekintettük elfogadhatónak, ha nem haladta meg a 0,5 cm-t. A növekedési sebesség-görbéket a Preece–Baines I. modell első deriváltja alapján határoztuk meg. A modell alapján illesztett, egyedi növekedési görbék adataiból az LMS módszer segítségével (Cole és Green 1992) a vizsgált betegcsoportra jellemző referencia-percentilis görbéket (10., 50., 90.) szerkesztettünk.

A növekedési hormonnal kezelt gyermekek PHV bekövetkeztének életkora szerinti csoportosítása során az OLGYV (Joubert és mtsai 2006) átlagos növekedésű gyermekek PHV korának átlagát (fiúk: 13,4 év, leányok: 11,2 év) vettük alapul. A csoportosítás során ± 1 év határértékeket használtunk (Malina és mtsai 2021).

A betegcsoportok testmagasságának referencia-percentilis görbéit, illetve a betegcsoportok PHV bekövetkeztének életkora alapján elkülönített alcsoportjainak növekedését jellemző, biológiailag is értelmezhető tulajdonságait az OLGYV (Joubert és mtsai 2006) adataihoz hasonlítottuk. A Turner-szindrómás leányok esetében az életkoronkénti testmagasságot a Ranke és munkatársai-féle (Ranke és mtsai 1983), Turner-szindrómára specifikus standardokkal is összehasonlítottuk.

A statisztikai elemzéseket minden esetben leíró statisztika elvégzésével kezdtük. A folytonos változók eloszlását Shapiro–Wilk próbával vizsgáltuk. A normalitást, valamint az elemszámot figyelembe véve az egyváltozós statisztikai eljárások során nem-parametrikus próbákat alkalmaztunk. A biológiai státuszt jellemző paraméterek közötti kapcsolat vizsgálatához Spearman-féle rangkorrelációt végeztünk. A biológiai státuszt jellemző paraméterek, illetve a növekedésmentet jellemző biológiailag is értelmezhető paraméterek betegcsoportok közötti összehasonlítását Mann–Whitney-teszt segítségével végeztük el. A betegcsoportok születés kori státuszát jellemző paramétereinek relatív előfordulási gyakoriságának, illetve eloszlásának a hazai referencia-sorozatokhoz történő hasonlítása során Fischer-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. A betegcsoportok növekedés görbéinek, illetve növekedés mentüket jellemző paramétereinek referencia-sorozatokhoz

történő hasonlítását egymintás Wilcoxon-próbával végeztük. A betegcsoportok növekedésmentét, kezelés alatti növekedés nyereségét, illetve puberális növekményét befolyásoló tényezők feltárását többszörös lineáris regresszió segítségével végeztük. Az elemszámra való tekintettel a modelleket ún. stepwise módszerrel illesztettük. A többszörös lineáris regresszió feltételeinek ellenőrzését elvégeztük. Hipotéziseinket 5%-os szignifikancia-szinten teszteltük.

Vizsgálati eredmények megvitatása, új tudományos eredmények (UTE) bemutatása

Növekedési hormon kezelésben részesült gyermekek endokrinológiai rendelésen rögzítésre került adatainak elemzésére vonatkozó átfogó kutatások eredményei hazánkban limitált számban állnak rendelkezésünkre (Széchenyi és mtsai, 2022). Pedig ezen kutatások eredményei a gyermekorvosi gyakorlatban kiemelt jelentőséggel bírhatnak. A növekedéshormon-kezelt gyermekek biológiai státuszának elemzése rávilágított arra, hogy más európai országokkal összehasonlítva hazánkban később, illetve nagyobb testmagasság elmaradás esetén kezdődik meg a gyermekek hormonkezelése, pedig a célmagasság elérése szempontjából a korai hormonpótlás kiemelt jelentőségű (Karavanaki és mtsai 2001, Széchenyi és mtsai, 2022). Turner-szindrómás lányok biológiai státuszára vonatkozó hazai eredmények hazánkban eddig nem kerültek bemutatásra. Új tudományos eredménynek (UTE 1) tekinthető a Turner- szindrómás lányok biológiai státuszára vonatkozó hazai eredmények bemutatása, illetve összehasonlítása növekedéshormon-hiányos lányok eredményeivel. Elemzéseink alapján hazánkban a Turner-szindrómás lányok a növekedéshormon pótló kezelést későbbi életkorban kezdik, illetve a kezelés alatti növekedési nyereségük kisebb mértékű, mint a növekedéshormon- hiányos lányok esetében.

Az újszülöttkori egészségi állapot és életképesség értékelésének kiemelten fontos eszköze a testfejllettségi és a tápláltsági állapot terhességtartam szerinti referenciák alapján történő értékelése. Beteg gyermekek esetében ezen mutatók értékelése még nagyobb jelentőséggel bír, hiszen a lehetséges szövődmények és későbbi egészségi problémák korai indikátoraként szolgálhatnak (Berngard és mtsai 2013). Új tudományos eredményként (UTE 2) szolgál az ÉFT- percentilis-mátrix első gyakorlati alkalmazása klasszikus növekedéshormon-hiányos és Turner-szindrómás gyermekek születés kori testfejllettségének és tápláltsági állapotának meghatározásához. Eredményeink megerősítik, hogy a módszer alkalmas lehet arra, hogy kijelölje azokat a gyermekeket, akiknél érdemes azokat a vizsgálatokat korábban megindítani, amelyek elvezetnek a GH-kezelést indikáló diagnózis felállításához.

Továbbá új tudományos megfigyelés (UTE 3), hogy a klasszikus növekedéshormon-hiányos gyermekek 12,24 százaléka a gesztációs kornak megfelelő születés kori testhossz és testtömeg alapján hossz- és súlyfejllettségükben retardált (HSR) kategóriából került ki. Eredményünk felhívja a figyelmet arra, hogy a HSR kategóriában előforduló magas halvaszületés és csecsemőhalálozás gyakorisága tovább elemzendő esetleges GH-hiányra fókuszálva.

A növekedésvizsgálatok egyik kiemelten fontos célja, hogy a gyermekek testméreteire, illetve biológiai jellemzőire referenciákat határozzanak meg. A megfelelő növekedési referenciák hatékony eszközként szolgálnak az egészségi állapot megítéléséhez, az esetleges eltérések korai azonosításához (De Onis és mtsai 2006), illetve hozzájárulhatnak az egészségügyi intervenciók tervezéséhez (Annár és mtsai 2022b, Zsákai és mtsai 2023). Beteg gyermekek esetében, akiknek növekedése eleve eltér a népességre jellemző

mintázattól, klinikai jelentősége van a betegség-specifikus növekedési referenciáknak. Növekedési hormon- hiányos fiúk és leányok esetében jelenleg nem áll rendelkezésre a testmagasság betegség-specifikus növekedési görbéje. Az endokrinológiai gyakorlatban a gyermekek testmagasságának vizsgálatát az egészséges gyermekek referencia-görbéin követik nyomon (Joubert és mtsai 2006). Új tudományos eredmény (ÚTE 4) a GH-kezelt növekedési hormon- hiányos fiúk és leányok testmagasság referencia-percentiliseinek (10., 50., 90. percentilisek) megszerkesztése 8–18 éves kor között, amelyek az első betegség-specifikus növekedési referencia-sorozatok mind hazai, mind pedig nemzetközi viszonylatban. Eredményeink kiegészítésként szolgálhatnak a gyermekek endokrinológiai szakrendelésen a növekedési hormon-terápia sikerességének monitorozásához.

Turner-szindrómás leányok testmagasságának alakulását hazánkban jelenleg nemzetközi adatokra épült GH-kezelésben nem részesült betegség-specifikus növekedési görbéin (Ranke és mtsai 1983), illetve az egészséges gyermekek referencia-görbéin követik nyomon (Joubert és mtsai 2006). Hazai GH-kezelésben részesült Turner-szindrómára specifikus görbe jelenleg nem áll rendelkezésre. Új tudományos eredmény (ÚTE 5) a GH-kezelt Turner-szindrómás leányok testmagassága referencia-percentiliseinek (10., 50., 90. percentilisek) megszerkesztése 8–18 éves kor között, amely az első hazai betegség-specifikus növekedési referencia-sorozat, és a már alkalmazásban lévő európai, erre a betegcsoportra kidolgozott referencia-sorozat mellett, kiegészítésként szolgálhat a hazai gyermekek endokrinológiai szakrendelésen történő monitorozásához.

A növekedés menet modellezése során azt tapasztaltuk, hogy az egyéni illesztett testmagasság távolság- és sebességgörbéi nagy szóródást mutatnak. Ezért a PHV bekövetkezése alapján korai, átlagos és késői növekedésű alcsoportokra különítettük el az elemzésbe bevont gyermekeket és összehasonlítottuk növekedésük mintázatát. Eredményeink alapján az alcsoportok növekedésének mértéke és időzítetttsége is különbséget mutatott. Azonban a végleges testmagasságuk nem különbözött jelentősen. Új tudományos eredményként (ÚTE 6) szolgálnak a növekedési hormonnal kezelt gyermekek növekedési üteme alapján elkülönített alcsoportok elemzésének eredményei, amelyek szerint a serdülőkori növekedés kitüntetett időpontjai, serdülőkori növekedés kezdetének sebessége és a PHV azonos mértékben járulnak hozzá a felnőttkori testmagassághoz. Ennek fényében megállapítható, hogy a GH-kezelés összességében nem írja felül a pubertásból eredő magasság-gyarapodást. Eredményeink segítséget nyújthatnak az optimálisnak vélt kezelések értékelésében és pontosításában.

A növekedés menet modellezése során az illesztett görbék szóródása felhívta a figyelmet arra is, hogy a növekedést jellemző, biológiailag is értelmezhető paraméterek értékei a vizsgált betegcsoportok esetében nagyon különbözőek. Napjainkban a növekedési hormon-terápia hatékonyságára és hosszú távú eredményeire irányuló kutatások már számos esetben elérhetők (Reiter és mtsai 2006, Ranke 2021), azonban a növekedési hormonnal kezelt gyermekek növekedési ütemével és sebességével összefüggésben álló tényezők többszempontú átfogó vizsgálatára vonatkozó kutatások még korlátozott számban állnak rendelkezésünkre. Új tudományos eredményeink (ÚTE 7) szerint a növekedési hormonnal kezelt gyermekek serdülőkori növekedésének kezdetét, a PHV bekövetkeztének időpontját, illetve a növekedés befejezésének életkorát leginkább genetikai tényezők (nem, kariotípus) befolyásolják.

Továbbá új tudományos eredményként (ÚTE 8) szolgálnak a növekedési hormon kezelésben részesült gyermekek felnőttkori testmagasságához kapcsolódó többváltozós vizsgálataink eredményei, amelyek szerint a GH-kapacitás, a kariotípus, a születési testtömeg és a születési testhossz egyaránt összefüggést mutat a felnőttkori

testmagassággal. Eredményeink ebben az elemzésben is megerősítik, hogy a születéskori státusz meghatározásában a születési testtömeg mellett a születési testhossznak is jelentős szerepe van.

Végül új tudományos eredmény (ÚTE 9) a növekedési nyereséggel, illetve a puberális növekménnyel összefüggő tényezők többváltozós vizsgálata növekedési hormonnal kezelt gyermekek körében. Eredményeink szerint a GH-kapacitás, a csontkor elmaradása, a kezelés kezdetének életkora és a kariotípus egyaránt összefüggésben áll a kezelés alatti növekedési nyereség mértékével. Míg a csontkorelmaradás és a kariotípus a puberális növekménnyel áll kapcsolatban.

Felhasznált irodalom

- Annár, D., Fehér, P., Zsákai, A., Muzsnai, Á. (2022a): A proposal for the adjustment of bone mineral density for body dimensions in children. *Anthropologischer Anzeiger*, 79(3): 245–252. DOI: <https://doi.org/10.1127/anthranz/2021/1516>
- Annár, D., Rátz-Sulyok, F.Zs., Zsákai, A., Muzsnai, Á. (2022b): Növekedési hormonnal kezelt gyermekek növekedésmintázatának jellemzői. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle*, 27(2): 46–49.
- Berkő, P., Joubert, K., Zsákai, A. (2023): Proposal to expand the concept of intrauterine growth retardation/restriction and separate five types of IUGR using the MDN method. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 19(3): 1075–1083. DOI: <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.19.3.1833>
- Bergard, S.C., Bergard, J.B., Krebs, N. F., Garcés, A., Miller, L.V., Westcott, J., Wright, L.L., Kindem, M., Hambidge, K.M. (2013): Newborn length predicts early infant linear growth retardation and disproportionately high weight gain in a low-income population. *Early Human Development*, 89: 967–972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.09.008>
- Cole, T.J. (2002): Assessment of growth. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 16(3): 383–398. DOI: <https://doi.org/10.1053/beem.2002.0209>
- Cole, T.J., Green, P.J. (1992): Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Statistics in Medicine*, 11(10): 1305–1319. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.4780111005>
- Dantas, N.C., Braz, A.F., Malaquias, A., Lemos-Marini, S., Arnhold, I.J., Silveira, E.R., Antonini, S.R., Guerra-Junior, G., Mendonça, B., Jorge, A., Scalco, R.C. (2021): Adult height in 299 patients with turner syndrome with or without growth hormone therapy. *Hormone Research in Paediatrics*, 94(1-2): 63–70. DOI: <https://doi.org/10.1159/000516869>
- De Onis, M., Onyango, A.W., Borghi, E., Garza, C., Yang, H., WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006): Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference. *Public Health Nutrition*, 9: 942–947. DOI: <https://doi.org/10.1017/PHN20062005>
- Devesa, J., Almengló, C., Devesa, P. (2016): Multiple effects of growth hormone in the body: is it really the hormone for growth? *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 9: 47–71. DOI: <https://doi.org/10.4137/CMED.S382>
- Greulich, W.W., Pyle, S.I. (1959): *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford University Press, Stanford.
- Joubert, K. (1983): A születési súly és születési hossz standard az 1973-78. évben élveszületett újszülöttek adatai alapján. *Demográfia*, 26(1): 107–139.
- Joubert, K. (2000): Magyar születéskori testtömeg-és testhossz-standardok az 1990–96. évi országos élveszületési adatok alapján. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 63(12): 155–163.
- Joubert, K., Darvay, S., Gyenis, Gy., Éltető, Ö., Mag, K., van't Hof, M., Ágfalvi, R. (2006): *Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig*. I. A KSH NKI Kutatási Jelentései 83. KSH Népeségtudományi Kutatóintézet, Budapest.

- Joubert, K., Zsákai, A., Berkő, P. (2016): Születés kori testtömeg-, testhossz- és BMI-standardok a 2000–2012. évi országos élveszületési adatok alapján. *Demográfia*, 58(2–3): 173–196.
- Karavanaki, K., Kontaxaki, C., Maniati-Christidi, M., Petrou, V., Dacou-Voutetakis, C. (2001): Growth response, pubertal growth and final height in Greek children with growth hormone deficiency on long-term GH therapy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 14: 397–406. DOI: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2001.14.4.397>
- Malina, R.M., Koziele, S.M., Králik, M., Chrzanowska, M., Suder, A. (2021): Prediction of maturity offset and age at peak height velocity in a longitudinal series of boys and girls. *American Journal of Human Biology*, 33(6): e23551. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23551>
- Preece, M.A., Baines, M.K. (1978): A new family of mathematical models describing the human growth. *Annals Human Biology*, 5: 1–24. DOI: <https://doi.org/10.1080/03014467800002601>
- Ranke, M.B. (2021): Short and long-term effects of growth hormone in children and adolescents with GH deficiency. *Frontiers in Endocrinology*, 12: 720419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.720419>
- Ranke, M.B., Pflüger, H., Rosendahl, W., Stubbe, P., Enders, H., Bierich, J.R., Majewski, F. (1983): Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *European Journal of Pediatrics*, 141(2): 81–88. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00496795>
- Reiter, E.O., Price, D.A., Wilton, P., Albertsson-Wikland, K., Ranke, M.B. (2006): Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(6): 2047–2054. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2284>
- Széchenyi, R., Móritz, M., Sallai, Á. (2022): Adatok a gyermekkori növekedési hormon-hiány miatt gondozott betegeinkről. *Gyermekegyógyászat*, 73(3): 131–136.
- Tanner, J.M., Goldstein, H., Whitehouse, R.H. (1970): Standards for children's height at ages 2–9 years allowing for height of parents. *Archives of Disease in Childhood*, 45(244): 755–762. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.45.244.755>
- Waters, M.J., Brooks, A.J. (2012): Growth hormone and cell growth. *Developmental Biology of GH Secretion, Growth and Treatment*, 23: 86–95. DOI: <https://doi.org/10.1159/000341761>
- Zsákai, A., Annár, D., Koronczai, B., Molnár, K., Varró, P., Tóth, E., Szarvas, Sz., Tauber, T., Karkus, Zs., Vármai, D., Muzsnai, Á. (2023): A new monitoring system for nutritional status assessment in children at home. *Scientific Reports*, 13(1): 4155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30998-x>

A doktori értekezés témájában megjelent tanulmányok

- Annár, D., Fehér, V.P., Zsákai, A., Muzsnai, Á., Bodzsár, É. (2018a): Turner-szindrómások testfejllettségi mintázata és a testszerkezeti mutatóik alapján elkülönülő alcsoportjaik. *Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle*, 23(4): 165–170.
- Annár, D., Fehér V.P., Zsákai, A., Muzsnai, Á., Bodzsár, É. (2018b): Turner-szindrómások morfológiai jellegei, kariotípusa és kezelésük típusa közötti kapcsolat elemzése. *Anthropologiai Közlemények*, 59: 47–54. DOI: <https://doi.org/10.20330/AnthropKozl.2018.59.47>
- Annár, D. (2018c): *Turner-szindrómások testfejllettségi mintázata és testszerkezeti jellegzetességei*. MSc diplomamunka. Eötvös Loránd Tudományegyetem, Embertani Tanszék, Budapest.
- Annár, D., Fehér, P.V., Sára, I., Madarasi, A., Muzsnai, Á., Kékesi, A., Zsákai, A. (2021): A citológiai öregedés életkori mintázatának és szekuláris trendjének vizsgálata. *Anthropologiai Közlemények*, 62: 69–76. DOI: <https://doi.org/10.20330/AnthropKozl.2021.62.69>
- Annár, D., Fehér, P., Zsákai, A., Muzsnai, Á. (2022a): A proposal for the adjustment of bone mineral density for body dimensions in children. *Anthropologischer Anzeiger*, 79(3): 245–252. DOI: <https://doi.org/10.1127/anthranz/2021/1516>
- Annár, D., Rátz-Sulyok, F.Zs., Zsákai, A., Muzsnai, Á. (2022b): Növekedési hormonnal kezelt gyermekek növekedésmintázatának jellemzői. *Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle*, 27(2): 46–49.

- Annár, D., Fehér, P., Madarasi, A., Mascie-Taylor, N., Kékesi, A., Kalabiska, I., Muzsnai, Á., Zsákai, A. (2022c): Body structural and cellular aging of women with low socioeconomic status in Hungary: A pilot study. *American Journal of Human Biology*, 34(3): e23662. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23662>
- Zsákai, A., Annár, D., Koronczi, B., Molnár, K., Varró, P., Tóth, E., Szarvas, Sz., Tauber, T., Karkus, Zs., Várnai, D., Muzsnai, Á. (2023): A new monitoring system for nutritional status assessment in children at home. *Scientific Reports*, 13(1): 4155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30998-x>

Nem a doktori értekezés témájában megjelent tanulmányok

- Zsákai, A., Fehér, V.P., Annár, D., Bodzsár, É. (2017): A gyermek- és serdülőkori kövérség meghatározásának testzsírosság mutatóira épülő, új hazai határértékei. *Anthropologiai Közlemények*, 58: 63–74. DOI: <https://doi.org/10.20330/AnthropKozl.2017.58.63>
- Fehér, V.P., Annár, D., Zsákai, A., Bodzsár, É. (2018): The association of psychosomatic health with physical status and lifestyle factors in adolescence. *Anthropologischer Anzeiger*, 75(4): 279–290. DOI: <https://doi.org/10.1127/anthranz/2018/0897>
- Fehér, V.P., Annár, D., Zsákai, A., Bodzsár, É. (2019): Pszichoszomatikus tünetek előfordulási gyakorisága 7–18 éves magyar gyermekek körében. *Orvosi Hetilap*, 160(12): 464–472. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2019.31366>
- Fehér, V.P., Annár, D., Zsákai, A., Bodzsár, É. (2019): Pszichoszomatikus tünetek gyakoriságát befolyásoló tényezők 18–90 éves nők körében. *Anthropologiai Közlemények*, 60: 65–77. DOI: <https://doi.org/10.20330/AnthropKozl.2019.60.65>
- Fehér, V. P., Annár, D., Zsákai, A., Bodzsár, É. (2020): The body composition analysis as a complementary tool in the screening of bone structural abnormalities. *Anthropologischer Anzeiger*, 77(2): 161–171. DOI: <https://doi.org/10.1127/anthranz/2020/1136>
- Almási, G., Bosnyák, E., Móra, Á., Zsákai, A., Fehér, P.V., Annár, D., Nagy, N., Sziráki, Zs., Kemper, H.C.G., Szmodis, M. (2021): Physiological and Psychological Responses to a Maximal Swimming Exercise Test in Adolescent Elite Athletes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17): 9270. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179270>
- Kalabiska, I., Zsákai, A., Annár, D., Malina, R.M., Szabó, T. (2022): Sport Activity Load and Skeletomuscular Robustness in Elite Youth Athletes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9): 5083. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19095083>
- Szmodis, M., Zsákai, A., Blaskó, G., Fehér, P., Annár, D., Sziráki, Z., Almási, G., Kemper, H.C. (2022): Effects of regular sport activities on stress level in sporting and non-sporting university students. *Physiology International*, 109(2): 293–304. DOI: <https://doi.org/10.1556/2060.2022.00096>
- Rátz-Sulyok, F.Z., Annár, D.S., Zsákai, A. (2022): 8–17 éves gyermekek légzésfunkciós és testszerkezeti mutatói kapcsolatának vizsgálata. *Anthropologiai Közlemények*, (63): 75–88. DOI: <https://doi.org/10.20330/AnthropKozl.2022.63.75>
- Kalabiska, I., Annár, D., Kéki, Z., Borbás, Z., Bhattoa, H.P., Zsákai, A. (2023): The Oral Microbiome Profile of Water Polo Players Aged 16–20. *Sports*, 11(11): 216. DOI: <https://doi.org/10.3390/sports11110216>

Levelezési cím: Annár Dorina Szilvia
Mailing address: Sportélettani Kutató Központ
 Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem
 1123 Budapest
 Alkotás utca 42-48.
 Hungary
annar.dorina@tf.hu