Stężenie greliny u dzieci niskorosłych

Ghrelin concentration in short-statured children

Magdalena Bosak-Prus, Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Anna Noczyńska, 50 368 Wrocław ul. T. Chalubińskiego 2A, anna.noczyńska@umed.wroc.pl

Słowa kluczowe: grelina, dziecko z niedoborem wzrostu

Key words: ghrelin, children with short-stature

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wstęp. Wyniki publikacji na temat oddziaływania greliny na oś somatotropinową wskazują na jej stymulujący wpływ na syntezę GH oraz na proces wzrastania. Celem pracy była ocena wydzielania greliny u dzieci z niedoborem wzrostu przed okresem pokwitania. Zbadano związek greliny z poziomem GH, stopniem wyrównania metabolicznego dziecka (masa ciała, BMI, glikemią na czczo) oraz stężeniem IGF-1. **Materiał i metody.** Badaniem objęto 64 dzieci (22 dziewcząt i 42 chłopców) niskorosłych w wieku 3 do 13. Pacjentów podzielono na trzy grupy, a kryterium podziału stanowił poziom GH w profilu nocnym i testach stymulacji: grupa I – dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH (GH > 10 ng/ml), grupa II – dzieci z SNP (GH < 5 ng/ml), grupa III – dzieci z częściowym niedoborem GH (GH w przedziale 5,1–9,9 ng/ml), grupa kontrolna – 19 dzieci (6 dziewcząt i 13 chłopców) z prawidłowym wzrostem i masą ciała bez cech pokwitania, nieobciążonych chorobą przewlekłą. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowe pakiety programów statystycznych EPIINFO Ver. 3.5.2 (z dnia 17-12-2010). **Wyniki.** Średnie stężenie greliny było największe w grupie kontrolnej, a najniższe w grupie dzieci z SNP. Nie udało się wykazać IS różnicy stężeń greliny pomiędzy poszczególnymi grupami niskorosłych dzieci. Różnicę IS stężeń greliny stwierdzono pomiędzy grupą dzieci z SNP (gr. II) a grupą kontrolną ($p = 0,032$) oraz pomiędzy grupą dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH (gr. I) a grupą kontrolną ($p = 0,0439$). W gr. I wykazano ujemną IS zależność pomiędzy stężeniem greliny a masą ciała ($p = 0,034$) oraz odchyleniem standardowym IGF-1 ($p = 0,051$). U wszystkich niskorosłych dzieci, stwierdzono ujemną IS korelację masy ciała ze stężeniem greliny ($p = 0,011$). U dzieci gr. I wykazano dodatnią, na granicy IS, zależność pomiędzy stężeniem greliny a średnim stężeniem GH w teście stymulacyjnym ($p = 0,098$). U dzieci gr. III wykazano ujemną, na granicy IS, zależność między glikemią na czczo a stężeniem greliny ($p = 0,07$). U wszystkich dzieci niskorosłych wykazano ujemną, na granicy IS, korelację pomiędzy stężeniem greliny a wartością wskaźnika IGF-1/IGFBP-3 ($p = 0,091$). **Wnioski.** 1. Niskie stężenie greliny u dzieci ze zdiagnozowaną SNP w porównaniu do dzieci grupy kontrolnej może wskazywać na jej udział w sekrecji GH. 2. Ujemna zależność pomiędzy stężeniem greliny a odchyleniem standardowym IGF-1 może dowodzić jej roli w produkcji IGF-1 na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. 3. Wyższe stężenie greliny u dzieci z niższą masą ciała może wskazywać na stymulujący wpływ greliny na łaknienie. Endokrynol. Ped. 13/2014;2(47):9-16.

The findings of the papers published on the subject of ghrelin's influence on somatotrophic axis indicate that this hormone stimulates GH synthesis and influences the growth speed. The aim of this paper was to assess the secretion of ghrelin in short-statured pre-pubescent children. I studied the relationship of ghrelin with: the level of GH, metabolic balance (body weight, BMI and AC glucose concentration) and concentration of IGF-1. **Participants and methods.** The research was conducted on 64 children (22 girls and 42 boys) in the pre-puberty stage, aged 3 to 13. Short stature patients were divided into three groups, the division criterion being GH levels in stimulation tests and nocturnal profiles. Group I (G-I) consisted of patients with normal GH secretion ($\text{GH} > 10 \text{ ng/ml}$), Group II of somatotrophic pituitary insufficiency (SPI) children ($\text{GH} < 5 \text{ ng/ml}$), Group III of children with partial insufficiency of GH (GH between 5.1 - 9.9 ng/ml). The control group (CG) consisted of 19 children (6 girls and 13 boys) with no puberty characteristics or chronic diseases, of normal body weight and height. The statistical analysis was conducted with the use of statistical software EPIINFO Ver. 3.5.2 (of 17 December 2010). **Results.** Mean ghrelin concentration was highest in the control group and lowest in the SPI group. No statistical significance was found with regard to concentration of ghrelin between the groups of short-statured children. A statistically significant difference in ghrelin levels was found between SPI group (G-II) and control group ($p = 0.032$) and also between the children with normal GH secretion (G-I) and control group ($p = 0.0439$). In G-I a negative, statistically significant correlation was found between ghrelin concentration and body weight ($p=0.034$) and between ghrelin concentration and standard deviation of IGF-1 ($p=0.051$). In all short-statured children a negative, statistically significant correlation was found between their body weight and ghrelin concentration ($p=0.011$). In G-I a positive, bordering on statistical significance correlation between ghrelin concentration and mean GH concentration in stimulation test ($p=0.098$) was found. In G-III a negative, bordering on statistical significance correlation was found between AC glucose concentration and ghrelin concentration ($p=0.07$). In all short-statured children a negative, bordering on statistical significance correlation was found between ghrelin concentration and the values of IGF-1/IGFBP-3 indices ($p=0.091$). **Conclusions.** 1. Low concentration of ghrelin in children diagnosed with SPI (if compared to control group) may indicate ghrelin's influence on GH secretion. 2. Negative correlation between ghrelin concentration and standard deviation of IGF-1 may confirm its role in IGF-1 production on the basis of negative feedback. 3. Higher ghrelin concentration in children of low body weight may indicate ghrelin's stimulating effect on appetite. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;2(47):9-16.

Wstęp

Wzrastanie jest wieloczynnikowym procesem zależnym od czynników genetycznych, epigenetyczne, hormonalnych i środowiskowych [1, 2]. W okresie prenatalnym proces wzrastania zależy od czynnika wzrostu fibroblastów (FGF), naskórkowego czynnika wzrostu (EGF) oraz cytokin transformujących czynnik wzrostu (TGF- β) oraz czynnik wzrostu nowotworów (TNF). W życiu pozapłodowym głównym hormonem wpływającym na wzrost jest hormon wzrostu (GH), którego anaboliczne oddziaływanie na tkanki docelowe odbywa się przede wszystkim poprzez wpływ na produkcję insulinopodobnych czynników wzrostu, a szczególnie czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1) [2–4]. Wzrastanie zależy także od dostępności składników odżywczych, stężenia hormonów tarczycy, a w okresie pokwitania również steroidów płciowych [1, 4, 5].

Odkrycie greliny, czynnika biorącego udział w procesie wzrastania, było jednym z ważnych wydarzeń w endokrynologii, ponieważ pozwoliło na zmianę spojrzenia na opisany wcześniej piętrowy układ osi GH-IGF-1 [6–8]. Największy wpływ greliny zaznacza się na poziomie osi somatotropi-

nowej, gdzie jest jednym z najsilniejszych stymulatorów wydzielania hormonu wzrostu [6]. Grelina wpływa na większość czynności życiowych organizmu, w tym na metabolizm glukozy oraz homeostazę energetyczną (działanie oreksygeniczne), motorykę żołądka, układ sercowo-naczyniowy, rozwój gonad, a także na sen. Moduluje działanie systemu immunologicznego oraz stymuluje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego, kortyzolu i prolaktyny [7–10]. Udział greliny w regulacji równowagi energetycznej organizmu odbywa się poprzez pobudzanie apetytu i lipogenezy. Podanie egzogennej greliny, pomimo lipolitycznego działania hormonu wzrostu, pobudza odczucie głodu, wpływa na wzrost spożycia węglowodanów i gromadzenie tkanki tłuszczowej, natomiast podaż immunoglobuliny antygrelinowej bardzo szybko hamuje łaknienie [7, 10–12]. Powyższe odkrycia dowodzą, że na wydzielanie greliny przez przewód pokarmowy (zwłaszcza żołądek) wpływa głównie stan odżywienia organizmu, który jest niezależny od jej oddziaływania na oś somatotropinową [6, 7, 9].

Celem pracy była ocena profilu greliny u dzieci niskorosłych przed okresem dojrzewania (I° dojrzewania w skali Tannera) oraz ustalenie powiązań

między stężeniem greliny a wydzielaniem GH u dzieci niskorosłych • z prawidłowym wydzielaniem GH w profilu nocnym i testach stymulacji (gr. I) • z nieprawidłowym wydzielaniem GH w profilu nocnym i testach stymulacji (gr. II) • z nieprawidłowym wydzielaniem GH w profilu nocnym i prawidłową sekrecją GH w testach stymulacji (gr. III) – a także ocena korelacji między profilem greliny a współczynnikiem masy ciała (BMI), stężeniem glukozy i IGF u dzieci niskorosłych. Uzyskane wyniki dzieci niskorosłych porównano z homologiczną grupą dzieci zdrowych – grupą kontrolną (gr. K).

Materiał i metody

Badaniami objęto 64 dzieci (22 dziewcząt i 42 chłopców) w wieku od 3 do 13 lat, w okresie przedpokwitaniowym, diagnozowanych w latach 2009–2011 w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego UM we Wrocławiu z powodu niskorosłości (wzrost < 3 centyla). Grupę kontrolną stanowiło 19 dzieci (6 dziewcząt i 13 chłopców), u których wzrost i masa ciała odpowiadały normie dla wieku i płci (wzrost i masa ciała były w przedziale 25–75 centyla), bez cech pokwitania, nieobciążonych chorobą przewlekłą. W każdym przypadku rodzice wyrazili zgodę na przeprowadzenie badań u dziecka. Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pacjentów niskorosłych podzielono na trzy grupy. Kryterium podziału stanowił poziom GH w profilu nocnym i testach stymulacji • Grupa I (gr. I) – dzieci, u których przynajmniej jedno oznaczenie GH było $\geq$

10 ng/ml (norma) • Grupa II (gr. II) – dzieci, u których wszystkie oznaczenia GH były $\leq$ 5 ng/ml (całkowity niedobór GH) • Grupa III (gr. III) – dzieci, u których przynajmniej jedno oznaczenie GH było w przedziale 5,1–9,9 ng/ml (częściowy niedobór GH) • Grupa kontrolna (gr. K) – dzieci zdrowe.

Charakterystykę pacjentów przedstawia tabela I.

Badania obejmowały • wywiad osobniczy dotyczący dotychczasowego rozwoju dziecka • badanie przedmiotowe • ocenę stopnia dojrzałości płciowej (wg skali Tannera) • pomiary antropometryczne • ocenę wieku kostnego.

Każde dziecko było ważone (waga elektroniczna) w warunkach standardowych, bez obuwia i tylko w białiznie z dokładnością do 0,1 kg, oraz mierzone (stadiometr Martina) z dokładnością $\pm$ 0,1 cm. Wzrost oraz tempo wzrastania ustalano w oparciu o trzy pomiary wysokości ciała wykonane w Poradni Przyklinicznej (dzieci mierzono 3 razy co 6 miesięcy)

Dla oceny wzrostu posłużono się obowiązującymi w Polsce siatkami centylowymi dla danej płci i wieku [13]. Oceny dojrzałości układu kostnego dokonywano w oparciu o metodę Greulich-Pyle'a (G-P) [14].

Wszystkim pacjentom niskorosłym oznaczano • GH w teście stymulacji snem (0' oraz w 60', 90', 120', 150' i 180' po zaśnięciu) • GH w 2 testach stymulacyjnych: – po podaniu glukagonu w dawce 0,03 mg/m² s.c. (0', 90', 120', 150', 180') – po podaniu klonidyny w dawce -150 mg/m² p.o. (0', 30', 60', 90', 120') • stężenia: greliny, IGF-1, IGFBP-3 oraz glikemię na czczo.

Tabela I. Charakterystyka badanych dzieci

Table I. Characteristic of the examined children

	Dziewczynki	Chłopcy
Grupa I (22dzieci)	5 Średnio 7,1 lat ±	17 Średnio 8,1 lat ±
Grupa II (22dzieci)	9 Średnio 6,6 lat ±	13 Średnio 8,3 lat ±
Grupa III (21dzieci)	9 Średnio 7, 8 lat ±	12 Średnio 7,5 lat ±
Gr. K (17 dzieci)	5 Średnio 4,5 lat ±	12 Średnio 6,6 lat ±

W celu wykluczenia innych chorób endokrynologicznych badano: TSH, FT4, ATPO, FSH, LH, PRL, kortyzol (7:00 i 19:00), cholesterol oraz trójglicerydy, a w celu wykluczenia choroby trzewnej stężenie transglutaminazy tkankowej w klasie IgA i IgG.

Krew do badania pobierano z żyły łokciowej zgodnie z zasadami dobrej praktyki lekarskiej. Grelinę oznaczano metodą immunoenzymatyczną, IGF-1 metodą radioimmunologiczną, IGFBP-3 metodą immunochemiluminescencyjną, GH metodą immunochemiluminescencyjną.

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla wszystkich grup zostały wyliczone: liczba przypadków (N), wartości średnie (X), mediany (M), zakres (min-max), dolny i górny kwartyl (25Q-75Q) i odchylenia standardowe (SD) badanych parametrów ciągłych. Weryfikację hipotezy o równości średnich poszczególnych prób przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA lub dla grup o niejednorodnej wariancji lub o małej liczbie przypadków testem nieparametrycznym sumy rang Kruskala-Wallisa (jednorodność wariancji sprawdzano testem Bartletta). Dla wybranych

par parametrów przeprowadzono analizę korelacji, wyliczając współczynnik korelacji Pearsona r . $P \leq 0.05$ uznawano za znaczące statystycznie, natomiast $0,05 < p < 0,1$ przyjęto za możliwość istnienia tendencji. Wyznaczone wartości współczynnika korelacji, przyjmują wartości z przedziału -1 do 1, gdzie wielkość ujemna świadczy o zależności odwrotnie proporcjonalnej, a dodatnia – wprost proporcjonalnej pomiędzy badanymi cechami. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowe pakiety programów statystycznych EPIINFO Ver. 3.5.2 (z dnia 17-12-2010).

Wyniki badań

Najwyższe średnie stężenie greliny stwierdzono w grupie kontrolnej, a najniższe w grupie dzieci z SNP – gr. II (tabela II). Nie stwierdzono istotnej statystycznie (IS) różnicy stężeń greliny pomiędzy poszczególnymi grupami niskorosłych dzieci. Różnicę stężeń greliny, bez istotności statystycznej ($p=0,0779$), wykazano pomiędzy grupą pacjentów z SNP (gr. II) a grupą dzieci z częściowym niedoborem GH w testach stymulacji (gr. III).

Tabela II. Średnie stężenie greliny w badanych grupach
Table II. Mean ghrelin concentration in the treatment groups

Grupa	Grelina [pg/ml]							
	X	N	SD	MIN	MAX	25Q	M	75Q
I	169,7	22	72,0	83,4	332,0	114,5	142,4	240,3
II	145,3	22	82,5	16,1	373,1	92,0	127,8	159,6
III	191,5	20	92,3	73,8	402,1	125,6	170,6	254,7
Kontrolna	225,17	17						

P	GI vs GII	GI vs III	GII vs GIII
	0,197	0,529	0,0779

Wykazano IS różnicę stężeń greliny w grupach I i II i grupie kontrolnej.

Tabela III. Różnica średnich stężeń greliny w Gr. I i II a grupą kontrolną
Table III. Difference in the mean concentration ghrelin in Gr.I and II and control group

	Średnie stężenie greliny pg/ml	p
Gr. I	169,7	0,439
Gr. II	145,3	0,032
Gr. K	226,0	

U dzieci w grupie III wykazano ujemną IS zależność pomiędzy stężeniem greliny a odchyleniem standardowym IGF-1 ($r = -0,44$; $p = 0,051$). Zarówno w grupie I, jak również w grupie dzieci niskorosłych (grupy I–III) oraz w całej badanej grupie dzieci (grupy I–IV) wykazano ujemną IS korelację pomiędzy stężeniem greliny a masą ciała ($r = -0,45$; $p = 0,034$ vs $r = -0,31$, $p = 0,011$ vs $r = -0,26$; $p = 0,022$). U dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH odnotowano dodatnią, na granicy IS, zależność pomiędzy stężeniem greliny a średnim stężeniem GH w teście stymulacyjnym ($r = 0,36$; $p = 0,098$), natomiast w grupie III stężenie greliny ujemnie, na granicy IS, korelowało ze stężeniem glukozy na czczo ($r = -0,42$; $p = 0,070$). U dzieci z niedoborem wzrostu (grupy I–III) wykazano ujemną, na granicy IS, korelację pomiędzy stężeniem greliny a wartością wskaźnika IGF-1/IGFBP-3 ($r = -0,21$; $p = 0,091$).

Dyskusja

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP) stanowi najczęstszą przyczynę wtórnego niedoboru wzrostu [1, 2, 5]. Występuje jako postać izolowana lub towarzyszy jej niedobór pozostałych hormonów tropowych przysadki. Częstość występowania SNP waha się pomiędzy 1: 3000 a 1: 15 000 w zależności od kryteriów jej rozpoznawania [1, 8, 15, 16]. Postęp nauk medycznych, rozwój nowych metod diagnostycznych i technik molekularnych przyczyniły się do lepszego poznania mechanizmów oddziałujących na proces wzrastania, dając szansę pacjentom niskorosłym na skuteczną terapię oraz osiągnięcie prawidłowego wzrostu [5, 15, 16].

Ujawniono wiele potencjalnych zaburzeń mogących wpływać na zaburzenia przekazu sygnału wzrostowego, czego konsekwencją może być upośledzenie procesu wzrastania. [1, 4, 17, 18]. Według najnowszych badań w mechanizmach regulujących fizjologiczne wydzielanie GH oraz w regulacji bilansu energetycznego organizmu bierze udział 28-aminokwasowy peptyd grelina [19, 20]. Whatmore i wsp. wskazali, że poziom greliny zmienia się wraz z wiekiem, osiągając najwyższe stężenie w okresie przedpokwitaniowym, najniższe zaś w okresie dojrzewania [21]. Nie wykazano wpływu greliny na proces dojrzewania płciowego oraz na skok pokwitaniowy, co może dowodzić, że nie pełni ona roli bezpośredniego promotora wzrastania w okresie dojrzewania [2, 6].

W prezentowanych badaniach średnie stężenie greliny było największe w grupie kontrolnej, a naj-

niższe w grupie dzieci ze zdiagnozowaną somatotropinową niedoczynnością przysadki (tabela II). Nie wykazano IS różnicy stężeń greliny pomiędzy poszczególnymi grupami niskorosłych dzieci. Różnicę stężenia greliny bez IS stwierdzono pomiędzy grupą II i III ($p = 0,077$). Najniższe IS stężenie greliny w stosunku do grupy kontrolnej odnotowano u dzieci ze zdiagnozowaną somatotropinową niedoczynnością przysadki (gr. II): $p = 0,032$ oraz w grupie dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH (gr. I): $p = 0,439$ (tabela III). Uzyskane wyniki badań mogą wskazywać na stymulujący wpływ greliny na sekrecję GH, która dzięki oktaacetylacji greliny uzyskuje zdolność do przekraczania bariery krew – mózg. Grelina docierając do somatotropów przysadki mózgowej, aktywuje zlokalizowane tam receptory GHS 1a, prowadząc w konsekwencji do sekrecji GH [7, 12]. Przedstawione powyżej korelacje są zgodne z wynikami badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych [17, 18, 22].

Pomimo licznych badań nie udało się jednoznacznie określić, czy oddziaływanie greliny odbywa się poprzez bezpośredni wpływ na somatotropy, czy też za pośrednictwem podwzgórza, gdzie zlokalizowane są produkujące ją neurony. Jak wykazały badania Tanenbaum z roku 2001, wśród neuronów uwalniających GHRH znajdują się receptory dla greliny. Mogłoby to wskazywać na jej antagonisticzne działanie w stosunku do somatostatyny [23]. Ze względu na nieliczne doniesienia dotyczące roli greliny w procesie wzrastania u dzieci nie można jednoznacznie stwierdzić, czy i w jakim stopniu opisane powyżej mechanizmy oddziaływania greliny mogą występować również u dzieci. Wyniki badań pozwalają stwierdzić, iż niezależnie czy działanie greliny odbywa się na poziomie podwzgórza, czy przysadki mózgowej lub łączy obydwie te mechanizmy, odgrywa ona istotną rolę w procesie rozwoju i tempie wzrastania dziecka [21]. Stymulujący wpływ greliny na sekrecję GH i rozwój somatotropów mógłby zatem zostać wykorzystany w terapii chorób przebiegających z deficytem wzrostu, zwłaszcza u dzieci z SNP. Badania przeprowadzone przez Wren i wsp., a następnie przez Takaya i wsp. wykazały, że dożylne podanie greliny zdrowym ochotnikom stymulowało nie tylko sekrecję GH, ale również ACTH, kortyzolu oraz prolaktyny [24, 25]. Z kolei doniesienia Broglio i wsp. oraz Soule i wsp. zaprzeczają bezpośredniemu wpływowi greliny na wydzielanie adrenokortykotropiny i glukokortykosteroidów [19, 26]. W badaniach własnych wykazano IS niższe stężenie greliny u dzieci ze

zdiagnozowaną SNP w porównaniu z grupą kontrolną, co może wskazywać, że niedobór greliny stanowi jedną z istotnych przyczyn deficytu wzrostu u dzieci. Opisywany w literaturze udział greliny w sekrecji GH sugeruje, że wpływa ona również na produkcję i działanie IGF-1. W prezentowanej pracy wykazano, że w grupie dzieci z częściowym niedoborem wydzielaniem GH w testach stymulacji (gr. III) istnieje ujemna IS zależność pomiędzy stężeniem greliny a odchyleniem standardowym IGF-1 ($p=0,051$). Można to dowodzić, że grelina moduluje osoczowe stężenie IGF-1 na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Pozwala to przypuszczać, że syntetyzowana w żołądku grelina może być silnym stymulatorem łaknienia. Autorzy obserwowali wzrost ekspresji genu greliny po głodzeniu lub podczas hipoglikemii. Podobną sytuację zauważono w stanie przewlekłego niedożywienia, kacheksji oraz w chorobach przewlekłych, w których występowało zachwianie równowagi energetycznej [6, 7, 19, 27]. Podaż pożywienia, otyłość czy długotrwałe utrzymywanie dodatniego bilansu energetycznego wpływa hamująco na syntezę i sekrecję greliny [11, 19]. U badanych dzieci wykazano ujemną IS korelację masy ciała ze stężeniem greliny.

Wykazane w niniejszej pracy korelacje masy ciała ze stężeniem greliny potwierdzają doniesienia z ostatnich lat, wskazujące na istotny wpływ greliny na regulację homeostazy energetycznej u ludzi poprzez stymulację łaknienia i lipogenezy. Ten aspekt oddziaływania greliny nasuwa pytanie o możliwość jej zastosowania w terapii anoreksji lub innych zaburzeń odżywiania czy też stanów przebiegających z wyniszczeniem organizmu [9, 27].

Istnieje niewiele doniesień oceniających wydzielanie greliny w czasie testów stymulujących wyrzut GH. W prezentowanej pracy wykazano jedynie u dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH (gr. I) dodatnią, na granicy IS ($p=0,098$), zależność pomiędzy stężeniem greliny a średnim stężeniem GH w teście stymulacyjnym. Obserwacje te są sprzeczne z wynikami badań Matsuoka i wsp., którzy w grupie niskorosłych dzieci będących w okresie przedpokwitaniowym wykazali ujemną zależność pomiędzy stężeniem GH a poziomem greliny podczas testów stymulujących sekrecję GH [28]. Dwa lata później austriaccy naukowcy przedstawili wyniki badań 20 dzieci z niedoborem wzrostu. Oceniając zależność pomiędzy wyrzutem GH a stężeniem greliny w teście prowokacyjnym z użyciem insuliny

jako stymulatora wydzielania GH, nie obserwowali związku pomiędzy poziomem greliny a wartością GH w 60 i 120 minucie testu [27].

Autorzy oceniający wpływ stężenia glukozy na sekrecję greliny oraz rolę greliny jako czynnika inicjującego przyjmowanie pokarmu wykazali wzrost stężenia greliny przed posiłkiem oraz poposiłkowy spadek, który był tym większy, im bardziej kaloryczny posiłek spożyli uczestnicy badania [6, 8, 18]. Wykazali, że wysoki poziom glukozy wpływa hamująco na sekrecję greliny, ale stymulująco na produkcję insuliny [19, 30].

W badaniach własnych u dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH (gr. III) stwierdzono ujemną, na granicy IS, zależność między glikemią na czczo a stężeniem greliny ($p=0,070$). Badania Hubera i wsp., przeprowadzone na grupie 20 dzieci (zróżnicowanej pod względem wieku i stadium dojrzewania), nie potwierdziły wpływu stężenia greliny oraz glikemii na sekrecję GH w teście stymulacyjnym z użyciem insuliny [27]. W niniejszej pracy u wszystkich badanych niskorosłych dzieci obserwowano tendencję do ujemnej zależności pomiędzy stężeniem greliny a wartością wskaźnika IGF-1/IGFBP-3 ($p=0,091$). Pozwala to przypuszczać, że niska wartość IGF-1/IGFBP-3 stymuluje sekrecję greliny w mechanizmie kompensacyjnym. Podobne doniesienia przedstawili w swojej pracy Stawerska R i wsp., wskazując na fakt, iż obniżona wartość stosunku IGF-1 do IGFBP-3 może stanowić bardziej czuły wskaźnik niedoboru GH u niskorosłych dzieci niż ocena wydzielania GH podczas snu lub w testach stymulacji [31, 32]. Obserwacja ta wymaga jednak dalszych badań, zwłaszcza w aspekcie braku wystandaryzowanych norm wiekowych oraz różnych metod oznaczania wskaźnika IGF-1 i IGFBP-3.

Wnioski

1. Niskie stężenie greliny u dzieci ze zdiagnozowaną SNP w porównaniu do dzieci grupy kontrolnej może wskazywać na jej udział w sekrecji GH.
2. Ujemna zależność pomiędzy stężeniem greliny a odchyleniem standardowym IGF-1 może dowodzić jej roli w produkcji IGF-1 na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego.
3. Wyższe stężenie greliny u dzieci z niższą masą ciała może wskazywać na stymulujący wpływ greliny na łaknienie.

PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Romer T.E.: Zaburzenia wzrastania i dojrzewania płciowego. Medical Tribune, Polska. Warszawa 2011:13-35.
- [2] Hilczer M., Smczyńska J., Lewiński A.: Hormonalnie uwarunkowany niedobór wzrostu u dzieci. Endokrynologia Wieku Rozwojowego, 2001:vol 9, 2, 250-256.
- [3] Mullis P.E.: Genetics of Isolated Growth Hormone Deficiency. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol., 2010:2(2), 52-62.
- [4] Ayuk J., Sheppard M.C.: Growth hormone and its disorders. Postgrad. Med. J., 2006:82 (963), 24-30.
- [5] Pniewska-Siark B., Bobeff I., Hilczer M. et al.: Granice ingerencji endokrynologa w przebieg zaburzeń wzrastania i dojrzewania u dzieci. Klin. Pediatr., 2011:19, 1, 41-44.
- [6] Kędzia A., Przybyszewska W.: Ghrelin – nowy hormon zaangażowany w regulację wzrastania i homeostazę metaboliczną ustroju. Endokrynologia Pediatria, 2007:vol. 6; 3(20), 53-58.
- [7] Skoczylas A., Więcek A.: Ghrelin, nowy hormon uczestniczący nie tylko w regulacji apetytu. Wiad. Lekarskie, 2006:59(9-10), 697-701.
- [8] Gelling R.W., Overduin J., Morrison C.D.: Effect of uncontrolled diabetes on plasma ghrelin concentrations and ghrelin- induced feeding. Endocrinology, 2004:145, 4575-4582.
- [9] Inui A., Asakawa A., Bowers C.Y. et al.: Ghrelin, appetite and gastric motility: the emerging role of stomach as an endocrine organ. FESEB J., 2004:18, 439-456.
- [10] Otto-Buczkowska E.: The role of ghrelin in the regulation of energy homeostasis. Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozwojowego, 2005:11, 1, 39-42.
- [11] Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A. et al.: Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. Journal of Pediatrics, 2004:144, 36-42.
- [12] Wu J.T., Kral J.G.: Ghrelin. Integrative neuroendocrine peptide in health and disease. Ann. Surg., 2004:141, 4255-4261.
- [13] Palczewska I., Niedźwiedzka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. Med. Wiek Rozwoj., 2001:5(1-2, supl).
- [14] Greulich W.W., Pyle S.I.: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, California, Stanford University Press, 1993.
- [15] Romer T.E., Walczak M., Wiśniewski A. et al.: Dzieci z zaburzonym procesem wzrastania, kwalifikowane w Polsce do leczenia hormonem wzrostu. Ped. Prakt., 2001:9, 41-54.
- [16] Krysiak R., Gdula-Dymek A., Bednarska-Czerwińska A. et al.: Growth hormone therapy in children and adults. Pharmacol. Rep., 2007:59(5), 500-516.
- [17] Di Vito L., Broglio F., Benso A. et al.: The GH-releasing effect of ghrelin, a natural GH secretagogue, is only blunted by the infusion of exogenous somatostatin in humans. Clin. Endocrinol. (Oxf), 2002:56, 643-648.
- [18] Nogueiras R., Perez-Tilve D., Wortley K.E. et al.: Growth hormone secretagogue (ghrelin-) receptors – a complex drug target for the regulation of body weight. CNS Neurol. Disord. Drug Targets, 2006:5, 335-343.
- [19] Broglio F., Gottero C., Prodam F. et al.: Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. Clin. Endocrinol. (Oxf), 2004: 61(4), 503-509.
- [20] Bellone S., Castellino N., Broglio F. et al.: Increased Carbohydrate Induced Ghrelin Secretion in Obese vs. Normal-weight Adolescent Girls. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004:89(4), 1662-1665.
- [21] Whatmore A.J., Hall C.M., Jones J. et al.: Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. Clinical Endocrinology, 2003:59, 649-654.
- [22] Korbonits M., Goldstone A.P., Gueorguiev M. et al.: Ghrelin-a hormone with multiple functions. Front Neuroendocrinol., 2004:25(1), 27-68.
- [23] Tannenbaum G.S., Epelbaum J., & Bowers C.Y.: Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. Endocrinology, 2003:144, 967-974.
- [24] Takaya K., Ariyasu H.: Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. Journal of Cl. Endocrinology and Metabolism, 2000:85, 4908-4911.
- [25] Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A. et al.: Ghrelin enhances appetite and increase of food intake in humans. Journal of Cl. Endocrinology and Metabolism, 2001:86, 5992-5995.
- [26] Soule S., Pemberton C., Hunt P. et al.: Prandial regulation of ghrelin secretion in humans: does glucagon contribute to the preprandial increase in circulating ghrelin? Clin. Endocrinol., 2005:63(4), 412-417.
- [27] Huber J., Reiter E.E., Sudi K. et al.: Ghrelin does not regulate the GH response to insulin- induced hypoglycaemia in children but could be involved in the regulation of cortisol secretion. Cl. Endocr., 2007:66, 143-147.
- [28] Matsuoka H., Hosoda H., Sugawara H. et al.: Short-term secretory regulation of ghrelin during growth hormone provocative tests in prepubertal children with various growth hormone secretory capacities. Horm Res., 2005:64(6), 274-279.
- [29] Lucidi P., Murdolo G., Di Loreto C. et al.: Ghrelin is not necessary for adequate hormonal counterregulation of insulin-induced hypoglycemia. Diabetes., 2002:51(10), 2911-2914.

- [30] Soriano-Guillén L., Barrios V., Lechuga-Sancho A. et al.: Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Res.*, 2004;55(5), 830-835.
- [31] Stawerska R., Smyczyńska J., Lewiński A. et al.: Ocena zależności pomiędzy wydzielaniem greliny, hormonu wzrostu i insulinopodobnego czynnika wzrostowego I u dzieci z niedoborem wzrostu. *Endokrynologia Pediatryczna*, 2009;8(4), 9-15.
- [32] Stawerska R., Smyczyńska J., Czkwianianc E. et al.: Ghrelin concentration is correlated with IGF-1/IGFBP3 molar ratio but not with GH secretion in children with short stature. *Neuroendocrinology Letters*, 2012;33(14), 412-418.