Stężenia leptyny w surowicy młodzieży i młodych dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu

Serum leptin concentrations in adolescents and young adults with growth hormone deficiency

¹Joanna Oświęcimska, ²Wojciech Roczniak, ³Elżbieta Świętochowska, ³Zofia Ostrowska,
¹Małgorzata Stojewska, ⁴Agata Mikołajczak, ⁵Agnieszka Szymłak, ¹Katarzyna Ziara

¹Katedra i Klinika Pediatrii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; ²Instytut Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Jana Grodka w Sanoku; ³Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; ⁴Oddział Fizjologii, Patologii i Intensywnej Opieki Medycznej Noworodka, Szpital Wielospecjalistyczny w Gliwicach; ⁵Oddział Endokrynologii Dzieci, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. Prof. S. Szyszko w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹Chair and Department of Pediatrics, School of Medicine with Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice; ²Medical Institute, Jan Grodek State University of Applied Sciences in Sanok; ³Chair and Department of Medical and Molecular Biology, School of Medicine with Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice; ⁴Department of Physiology, Pathology and Neonatal Intensive Care, General Hospital in Gliwice; ⁵Department of Pediatric Endocrinology, Prof. S. Szyszko Independent Public Clinical Hospital No 1 in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice

Słowa kluczowe

leptyna, niedobór hormonu wzrostu, okres przejściowy, młodzież, młodzi dorośli

Key words

leptin, growth hormone deficiency, transition period, adolescents, young adults

Streszczenie

Wstęp. Leptyna (LEP) jest pierwszą opisaną adipokiną o działaniu pleiotropowym. Niedobór hormonu wzrostu (GH) może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń w funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej (AT), a wiele zaburzeń stwierdzanych u nieleczonych osób z niedoborem GH pokrywa się ze spektrum działania LEP. Wyniki dotychczas opublikowanych prac dotyczących wpływu GH na sekrecję LEP są rozbieżne. Brakuje prac dotyczących zachowania się stężeń leptyny w grupie młodzieży i młodych dorosłych z różnym stopniem niedoboru GH w tzw. okresie przejściowym. **Cel pracy.** 1) Ocena stężeń LEP u młodzieży z różnym stopniem niedoboru GH (znacznym lub częściowym) oraz w grupach kontrolnych osób z prawidłowym wydzielaniem GH i zdrowych. 2) Zbadanie zależności pomiędzy stopniem upośledzenia funkcji osi GH/IGF-1 a stężeniem LEP. 3) Analiza korelacji pomiędzy stężeniami LEP a wybranymi czynnikami ryzyka kardiometabolicznego w grupie badanych ze znacznym niedoborem GH i u osób z prawidłową czynnością somatotropową przysadki. **Materiał**

Abstract

Introduction. Leptin (LEP) is the first from described adipokines of pleiotropic action. Growth hormone deficiency (GHD) may contribute to the development of disturbances in the functioning of adipose tissue (AT), and many disorders observed in untreated patients with GHD coincides with the spectrum of action of leptin. Results of published papers according the effects of GH secretion on LEP are divergent. There is no data on serum LEP in a group of adolescents and young adults with varying degrees of GHD in the transition phase. **Aim of the study.** 1) Assessment of LEP levels in adolescents with varying degrees of GHD (severe or partial) and in the control groups with normal GH secretion and healthy. 2) Evaluation of the relationship between the degree of functional GH/IGF-1 axis impairment and LEP. 3) Analysis of the correlations between LEP and selected cardiometabolic risk factors in the group of patients with severe GHD and those with normal GH secretion. **Materials and methods.** Based on the current results of GH assessment during insulin tolerance test (ITT) patients

i metody. Na podstawie wyników oznaczeń GH w teście hipoglikemii poinsulinowej (ITT) pacjentów kwalifikowano do jednej z poniższych grup: 1) grupa ze znacznym niedoborem GH – NHW (26 badanych: 8 kobiet i 18 mężczyzn); 2) grupa z częściowym niedoborem GH – CNHW (22 badanych: 7 kobiet i 15 mężczyzn); 3) grupa z prawidłowym wydzielaniem GH – PWHW (28 badanych: 9 kobiet i 19 mężczyzn). Czwartą badaną grupę stanowiły osoby zdrowe – ZD (46 badanych: 15 kobiet, 31 mężczyzn). U wszystkich badanych przeprowadzono pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI), dokonano analizy składu ciała oraz oznaczono stężenia glukozy, lipidów, insuliny, IGF-1 i leptyny w surowicy. **Wyniki.** Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących stężeń LEP w badanych grupach. Po obliczeniu całkowitej zawartości LEP w płynie zewnątrzkomórkowym na jednostkę masy AT (CLEP/FM) wykazano, że wartości te były istotnie statystycznie niższe w grupie NHW ($p < 0,01$) i korelowały ze stopniem upośledzenia funkcjonowania osi GH/IGF-1. W grupie NHW stężenia leptyny korelowały dodatnio ze stężeniami triglicerydów ($r = 0,40$; $p < 0,05$), a ujemnie z HDL ($r = -0,34$; $p < 0,05$). U osób z prawidłowym wydzielaniem GH wykazano dodatnią zależność pomiędzy stężeniami LEP a stężeniami cholesterolu całkowitego ($r = 0,26$; $p < 0,05$), HDL ($r = 0,37$; $p < 0,001$), insuliny ($r = 0,30$; $p < 0,01$) i glukozy ($r = 0,28$; $p < 0,05$) na czczo w surowicy oraz wartościami współczynnika HOMA-IR ($r = 0,26$; $p < 0,05$). **Wnioski.** 1) Znaczny niedobór GH upośledza wydzielanie LEP. U pacjentów z częściowym niedoborem GH wydzielanie LEP jest podobne jak u zdrowych. 2) Stopień zaburzenia funkcjonowania osi GH/IGF-1 pozostaje w związku z CLEP/FM. 3) U osób z prawidłową czynnością przysadki LEP wykazuje korzystny wpływ na profil lipidowy osocza, natomiast u pacjentów z niedoborem GH obserwowano zależność odwrotną, co może świadczyć o zmniejszonej leptynowrażliwości u tych chorych.

Endokrynol. Ped. 2015.14.4.53.13-24.
© Copyright by PTEiDD 2015

Wstęp

Leptyna (LEP) jest pierwszą opisaną adipokiną i najlepiej poznanym hormonem tkanki tłuszczowej [1,2]. Głównym źródłem leptyny są adipocyty tkanki tłuszczowej białej i brunatnej, a jej wydzielanie jest wprost proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej i stanu odżywienia [3,4].

were qualified for one of the following groups: 1) group with severe GHD – NHW (26 patients: 8 women and 18 men); 2) group with partial GHD – CNHW (22 patients: 7 women and 15 men); 3) group with normal GH secretion – PWHW (28 patients: 9 women and 19 men). The fourth examined group consisted of healthy individuals – ZD (46 participants: 15 women, 31 men). Anthropometric measurements (height, weight, BMI), analysis of body composition and serum concentrations of glucose, lipids, insulin, IGF-1 and leptin assays were performed in all patients. **Results.** There were no significant differences in the concentrations of LEP between groups. After calculation of the total LEP content in extracellular fluids per unit weight of AT (CLEP/FM), these values were significantly lower in the NHW ($p < 0.01$) and correlated with the degree of impairment of the GH/IGF-1 axis functioning. In the NHW LEP levels correlated positively with triglyceride levels ($r = 0.40$; $p < 0.05$), and negatively with HDL cholesterol ($r = -0.34$; $p < 0.05$). In patients with normal GH secretion positive correlations between the concentrations of LEP and serum total cholesterol levels ($r = 0.26$; $p < 0.05$), HDL ($r = 0.37$, $p < 0.001$), insulin ($r = 0.30$, $p < 0.01$), fasting glucose ($r = 0.28$; $p < 0.05$) and HOMA-IR ($r = 0.26$; $p < 0.05$) have been demonstrated. **Conclusions.** 1) Severe GHD impairs LEP secretion. In patients with partial GHD, LEP is similar to those in healthy subjects. 2) Degree of GH/IGF-1 axis disruption is related to CLEP/FM. 3) In patients with normal GH secretion LEP exerts beneficial effect on plasma lipid profile, but in patients with GHD we observed an inverse relationship, which may indicate reduced sensitivity to LEP.

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.4.53.13-24.
© Copyright by PTEiDD 2015

Obecnie wiadomo, że leptyna wykazuje działanie plejotropowe. Oprócz wpływu na apetyt oraz działania lipostatycznego leptyna uczestniczy w procesach immunologicznych, rozrodczych, osteogenezie, hematopoezie, angiogenezie oraz regulacji ciśnienia tętniczego krwi [5–10]. Wywiera ona także wielokierunkowe działanie na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego,

wpływając na nastrój, emocje i procesy poznawcze [11,12]. LEP działa modulująco na wydzielanie hormonów przysadkowych, stymulując wydzielanie TRH, GnRH, GH, PRL oraz hamując sekrecję ACTH [12–14]. W układzie sercowo-naczyniowym LEP może działać kardioprotekcyjnie, zmniejsza również toksyczne działanie lipidów zgromadzonych poza tkanką tłuszczową, w tym również w *myocardium* [15,16].

Działanie metaboliczne leptyny polega na zapobieganiu spichrzeniu triglicerydów poza tkanką tłuszczową. W tkance tłuszczowej hormon ten stymuluje lipolizę wewnątrzkomórkowych triglicerydów oraz zmniejsza syntezę kwasów tłuszczowych (FA). W wątrobie, mięśniach i trzustce LEP hamuje lipogenezę i pobudza oksydację FA. Zwiększa też wychwyt i utylizację glukozy przez tkanki obwodowe oraz poprawia insulinowrażliwość mięśni i wątroby [17,18].

Insulina pobudza wydzielanie leptyny, natomiast LEP hamuje wytwarzanie i wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego tzw. osi adipoin-sulinowej [17].

Jeszcze kilka lat temu uważano, że leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) należy zakończyć w momencie zakończenia wzrostu liniowego. Powtórna ocena wydzielania GH u osób dorosłych leczonych w dzieciństwie z powodu SNP wykazała jednak, że u 12,5–90% z nich utrzymuje się niedobór GH [19].

Okres życia człowieka pomiędzy uzyskaniem wzrostu ostatecznego a 25–30 rokiem życia uważa się za niezwykle istotny dla dojrzewania tkanek. W literaturze postuluje się nawet wyodrębnienie tego czasu w postaci osobnej fazy przejściowej (*transition phase*) od adolescencji do pełnej dojrzałości [20]. W fazie tej dochodzi do zamknięcia nasad kostnych, osiągnięcia dorosłej sylwetki ciała, masy mięśniowej, pełnej płodności, szczytowej masy kostnej oraz homeostazy psychologicznej [21].

Z uwagi na metaboliczne działanie hormonu wzrostu przerwanie leczenia rhGH w momencie uzyskania wzrostu ostatecznego wywiera negatywny wpływ na przebieg procesów fizjologicznych związanych z fazą przejściową [22–30].

U młodych dorosłych z nieleczoną SNP stwierdza się zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w organizmie zauważalne już po 12 tygodniach od przerwania leczenia rhGH [22]. Zmniejsza się też siła i masa mięśniowa [23]. Już po 6 miesiącach od

odstawienia leku obserwowano osłabienie czynności rozkurczowej serca, zmniejszenie wymiarów przegrody międzykomorowej, grubości ściany oraz współczynnika masy lewej komory serca, a także upośledzenie czynności śródbłonna naczyniowego [24,25]. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych u nieleczonych pacjentów z SNP w okresie przejściowym obejmują również zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię) [26,27]. W dłuższym okresie obserwacji w grupie tej częściej niż w populacji zdrowej występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej i insulinoporność [26–28]. Po zakończeniu leczenia rhGH u osób z SNP obserwowano też stopniowe pogarszanie się parametrów densytometrycznych oraz jakości życia [29,30].

Niedobór GH może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń w funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej, a wiele zaburzeń stwierdzanych u nieleczonych osób z SNP pokrywa się ze spektrum działania leptyny [5–12,15,16, 22–30].

Wyniki dotychczas opublikowanych prac dotyczących wpływu hormonu wzrostu na sekrecję leptyny są rozbieżne [31–33]. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt obserwowano zarówno brak wpływu GH na ekspresję leptyny w adipocytach [33], jak i jego działanie pobudzające [31] lub hamujące [32]. Również doniesienia dotyczące wpływu niedoboru GH na stężenia LEP u ludzi nie są spójne [33–41]. Brakuje prac dotyczących zachowania się stężeń leptyny w grupie młodzieży i młodych dorosłych w tzw. okresie przejściowym po zakończeniu leczenia rhGH oraz pacjentów z częściowym niedoborem GH w tej grupie wiekowej. W dostępnym piśmiennictwie nie ma również informacji na temat potencjalnego wykorzystania oznaczeń hormonów tkanki tłuszczowej (w tym leptyny) w diagnostyce niedoboru GH u młodzieży i młodych dorosłych.

Cel pracy

Ocena stężeń leptyny u młodzieży z różnym stopniem niedoboru GH (znacznym lub częściowym) oraz w grupach kontrolnych osób z prawidłowym wydzielaniem GH i zdrowych.

Zbadanie zależności pomiędzy stopniem upośledzenia funkcji osi GH/IGF-1 a stężeniem leptyny oraz próba wyznaczenia jego wartości progowej różnicującej pacjentów ze znacznym niedoborem GH z osobami o prawidłowej sekrecji tego hormonu.

Analiza korelacji pomiędzy stężeniami leptyny a wybranymi czynnikami ryzyka kardiometabolicznego w grupie badanych ze znacznym niedoborem GH i u osób z prawidłową czynnością somatotropową przysadki.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono łącznie u 122 osób w wieku od 16 do 25 lat (39 kobiet i 83 mężczyzn). Wzięli w nim udział pacjenci w wieku od 16 do 25 lat, którzy co najmniej na 6 miesięcy przed włączeniem do badania zakończyli leczenie rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH) z powodu rozpoznanej w dzieciństwie izolowanej somatotropinowej niedoczynności przysadki (SNP) lub wielohormonalnej niedoczynności przysadki (WNP), oraz zdrowi ochotnicy w tym samym wieku. Leczenie rhGH prowadzono w latach 1993–2008 w Oddziale Endokrynologii Dziecięcej Kliniki Pediatrii oraz w Przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej dla Dzieci w Zabrze.

Na podstawie aktualnych wyników oznaczeń GH w teście hipoglikemii poinsulinowej (ITT), będącym częścią niniejszego badania, pacjentów kwalifikowano do jednej z następujących grup: 1) grupa ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu – NHW (26 badanych: 8 kobiet i 18 mężczyzn), 2) grupa z częściowym niedoborem hormonu wzrostu – CNHW (22 badanych: 7 kobiet i 15 mężczyzn), 3) grupa z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu – PWHW (28 badanych: 9 kobiet i 19 mężczyzn). Czwartą badaną grupę stanowiły osoby zdrowe – ZD (46 badanych: 15 kobiet, 31 mężczyzn). Do grupy tej kwalifikowano osoby w wieku od 16 do 25 lat o prawidłowym wzroście (> -2 SD) według norm dla populacji polskiej, opracowanych przez Palczewską i Niedźwiedzką [44].

ITT przeprowadzano zgodnie z uprzednio opisaną metodyką [45].

Do grupy NHW włączano chorych, u których w ITT uzyskano maksymalne wyniki stężeń GH $<5,0$ ng/ml [46,47], do grupy CNHW pacjentów z maksymalnymi stymulowanymi hipoglikemią wyrzutami GH mieszczącymi się w zakresie od 5,0 do 10,0 ng/ml, a do grupy PWHW osoby, u których maksymalne wyniki stężeń GH w ITT wynosiły $>10,0$ ng/ml [47]. U badanych z grupy ZD nie wykonywano oznaczeń hGH w ITT.

Grupami badanymi były NHW i CNHW, a grupy kontrolne stanowiły PWHW i ZD. Charakterystykę badanych grup osób przedstawiono w tabeli I.

W grupie NHW było 16 osób z wielohormonalną niedoczynnością przysadki (WNP), co stanowi 61% ogółu badanych ze znacznym niedoborem GH. W badaniu obrazowym okolicy podwzgórzowo-przysadkowej u tych pacjentów stwierdzono obecność zmian organicznych.

Tylko u jednej badanej z grupy CNHW (4,5%) występowała WNP, a u pozostałych osób z tej grupy niedobór hormonu wzrostu miał charakter izolowany. U jednego badanego z grupy CNHW (4,5%) w badaniu neuroobrazowym stwierdzono hipoplazję przysadki.

U żadnego badanego z grupy PWHW w badaniu obrazowym nie stwierdzono zmian patologicznych w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, a rozpoznany w dzieciństwie niedobór hormonu wzrostu miał u nich charakter izolowany.

Adekwatność leczenia substytucyjnego u pacjentów (WNP) ustalano na podstawie wywiadu, badania fizykalnego oraz wyników badań kontrolnych znajdujących się w dokumentacji medycznej chorego. Badania wykonywano tylko w przypadku prawidłowego wyrównania niedoborów hormonów innych niż GH.

U wszystkich badanych przeprowadzono pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI) oraz wykonano analizę składu ciała metodą impedancji bioelektrycznej, przy wykorzystaniu analizatora składu ciała BIA-101 (Akern, Włochy) w systemie tetrapolarnym w układzie przeciwnym, obliczając masę tkanki tłuszczowej (kg) (*fat mass*, FM) i objętość wody zewnątrzkomórkowej w organizmie (*extracellular water*, ECW).

U wszystkich badanych wykonano rano na czczo oznaczenie stężeń glukozy, lipidów, insuliny i IGF-1 oraz obliczono wartość wskaźnika insulinooporności HOMA-IR [36].

Stężenia leptyny oznaczono metodą ELISA za pomocą komercyjnego zestawu (Millipore, Massachusetts, USA). Najniższe oznaczalne stężenie wynosiło 0,5 ng/ml, a błędy wewnątrzserijny i międzyserijny odpowiednio $<4,6$ oraz $<6,2\%$.

Na podstawie stężeń leptyny oraz wyników analizy składu ciała obliczano całkowitą zawartość leptyny w płynie zewnątrzkomórkowym, przypadającą na jednostkę masy tkanki tłuszczowej (CLEP/FM) według wzoru $\text{CLEP/FM} [\mu\text{g/kg}] = (\text{LEP} [\mu\text{g/l}] \times \text{ECW} [\text{l}]) / \text{FM} [\text{kg}]$, gdzie LEP – stężenie leptyny w surowicy, ECW – objętość wody zewnątrzkomórkowej, FM – masa tkanki tłuszczowej [48].

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (nr L.dz. KNW-6501-63/I/08).

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanych grup
Table I. Clinical characteristics of examined groups

	Średnia ± SEM (zakres)				p
	NHW (n=26; K=8; M=18)	CNHW (n=22; K=7; M=15)	PWHW (n=28; K=9; M=19)	ZD (n=46; K=15; M=31)	
Wiek (lata)	20,93±0,54 (16,7–25,1)	19,05±0,43 (17,1–24,8)	20,01±0,49 (15,6–25,0)	20,44±0,30 (16,8–24,2)	ns
Masa ciała (kg)	62,77±4,05 (31,8–105,2)	57,76±1,98 (33,2–79,3)	57,85±1,78 (41,4–75,2)	63,58±1,60 (46,5–88,4)	ns
Wzrost (cm)	164,89±2,44* (149,3–184,2)	163,01±1,79 ^a (141,30–175,30)	166,48±1,39 (149,40–176,70)	170,06±1,28 (157,0–184,7)	*1/4 <0,05
BMI (kg/m ²)	22,55±0,78 (13,76–33,58)	21,74±0,73 (16,63–30,84)	20,82±0,53 (16,03–27,15)	21,86±0,27 (18,11–30,11)	ns
Czasokres leczenia rhGH (miesiące)	56,73±9,77* (12,4–170,4)	37,13±5,72 (12,9–143,1)	27,15±3,26 (3,4–67,8)		*1/3 <0,01
Czasokres od zakończenia leczenia rhGH (miesiące)	57,38±8,89 (7,1–136,2)	46,77±4,60 (6,3–78,6)	41,87±4,35 (13,1–86,4)		ns

K – kobieta, M – mężczyzna, NHW – grupa ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu, CNHW – grupa z częściowym niedoborem hormonu wzrostu, PWHW – grupa z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu, ZD – grupa zdrowych, SE – błąd standardowy, rhGH – rekombinowany ludzki hormon wzrostu, ns – brak znamienności statystycznej

Wszyscy badani oraz w przypadku osób niepełnoletnich również ich rodzice lub opiekunowie prawni wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Analiza statystyczna

Wyniki badań zostały zapisane w arkuszu kalkulacyjnym (Excel), a następnie przeniesione do licencjonowanej wersji programu Statistica v. 6.0.

W obliczeniach statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$. Ocenę zgodności rozkładów zmiennych z rozkładem normalnym przeprowadzono testem Shapiro-Wilka. Homogeniczność wariancji sprawdzano testem Levene'a. Do oceny istotności statystycznej wykorzystano testy nieparametryczne U Manna-Whitneya, ANOVA Kruskala-Wallisa. Do zweryfikowania różnic pomiędzy wartościami średnimi zastosowano test porównań wielokrotnych RIR Tukeya dla różnych liczebno-

ści. W ocenie korelacji posłużono się testem Spearmana.

Oceny dokładności oszacowania testów diagnostycznych pomiaru CLEP/FM dokonano, stosując analizę krzywych ROC (*receiver operator curves*). Obliczono wartość graniczną CLEP/FM odpowiadającą maksymalnej efektywności testu dla punktu, w którym czułość i specyficzność są sobie równe.

Wyniki

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (NHW, CNHW, PWHW i ZD), dotyczących wieku, masy ciała, BMI oraz czasu obserwacji po zakończeniu leczenia

rhGH. Osoby z grupy ZD były statystycznie istotnie ($p < 0,05$) wyższe ($170,06 \pm 1,28$ cm) niż badani z grupy NHW ($164,89 \pm 2,44$ cm) i CNHW ($163,01 \pm 1,79$ cm). Pacjenci z grupy NHW byli leczeni rhGH przez znamienne statystycznie dłuższy okres ($p < 0,01$) w porównaniu z grupą PWHW ($56,73 \pm 9,77$ vs. $27,15 \pm 3,26$ miesiąca) (tab. I).

Najniższe maksymalne wyrzuty hGH w surowicy w ITT oraz stężenia IGF-1 w surowicy obserwowano w grupie NHW, a najwyższe w PWHW. Stwierdzono istotne statystycznie różnice ($p < 0,0005$) dotyczące maksymalnych stężeń hGH w surowicy uzyskanych podczas ITT pomiędzy grupami NHW a CNHW i PWHW, a w przypadku IGF-1 – także ZD (tab. II).

Średnia masa tkanki tłuszczowej (FM) w grupie NHW ($18,72 \pm 1,92$ kg) była istotnie statystycznie

* $p < 0,01$ NHW vs. CNHW, PWHW, ZD

Ryc. 1. Całkowita zawartość leptyny w płynie zewnątrzkomórkowym w przeliczeniu na jednostkę masy tkanki tłuszczowej (CLEP/FM) w badanych grupach

Fig. 1. Total leptin content in extracellular fluid per unit mass of adipose tissue (CLEP/FM) in examined groups

Tabela II. Wyniki analizy składu ciała, badań biochemicznych i hormonalnych w badanych grupach
Table II. Results of analysis of body composition as well as biochemical and hormonal parameters in examined groups

	Średnia ± SEM (zakres)				p
	1 NHW (n=26; K=8; M=18)	2 CNHW (n=22; K=7; M=15)	3 PWHW (n=28; K=9; M=19)	4 ZD (n=46; K=15; M=31)	
FM (kg)	18,72±1,92* (6,64–41,5)	13,82±1,71 (3,19–37,4)	12,46±0,42 (4,40–19,3)	13,53±0,47 (8,10–24,2)	*1/3; 1/4 <0,05
ECW (l)	15,93±1,14 (6,5–27,2)	16,15±0,49 (10,7–19,9)	15,49±0,42 (11,6–19,3)	16,63±0,43 (12,1–22,5)	ns
Maks.hGH w ITT (ng/ml)	1,37±0,27* (0,19–4,98)	7,79±0,34* (5,15–9,98)	15,82±0,45 (11,91–20,13)	–	*1/2; 1/3; 2/3 <0,0005
IGF-1 (ng/ml)	75,98±15,60* (12,53–287,92)	157,93±11,88 (54,13–239,34)	135,24±9,84 (69,38–225,67)	146,01±7,85 (61,72–316,54)	*1/2; 1/3; 1/4 <0,0005
T-Chol (mmol/l)	5,37±0,17* (4,45–6,92)	4,30±0,11 (3,37–5,44)	4,56±0,16 (3,41–6,14)	4,60±0,10 (3,02–6,12)	*1/2; 1/3; 1/4 <0,05
LDL (mmol/l)	3,27±0,18* (2,30–5,40)	2,51±0,10 (1,60–3,60)	2,58±0,14 (1,80–4,10)	2,51±0,10 (1,20–4,10)	*1/2; 1/3; 1/4 <0,01
HDL (mmol/l)	1,31±0,10 ^b * (0,60–2,23)	1,41±0,05 (0,87–1,99)	1,65±0,10 (0,97–2,41)	1,69±0,06 (0,97–2,84)	*1/3; 1/4 <0,05
TG (mmol/l)	1,43±0,16* (0,53–2,65)	0,81±0,06 (0,48–1,54)	0,83±0,05 (0,50–1,28)	0,98±0,06 (0,36–2,49)	*1/2; 1/3; 1/4 <0,0005
Glikemia na czczo (mg/dl)	90,56±2,91 (63,9–117,5)	90,27±1,66 (70,5–103,4)	87,36±0,73 (63,0–118,4)	87,72±1,10 (74,1–104,9)	ns
Insulina (μU/ml)	8,76±1,76 (0,47–29,39)	8,30±0,76 (1,48–19,16)	7,61±0,73 (2,69–19,16)	8,58±0,59 (2,05–22,78)	ns
HOMA	2,04±0,43 (0,08–7,44)	1,84±0,16 (0,33–3,92)	1,64±0,15 (0,52–3,66)	1,86±0,13 (0,45–4,52)	ns
Leptyna (μg/l)	9,13±0,47 (5,90–11,60)	8,62±0,39 (6,10–12,60)	9,68±0,42 (6,20–12,50)	10,05±0,39 (4,00–15,40)	ns

NHW – grupa ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu, CNHW – grupa z częściowym niedoborem hormonu wzrostu, PWHW – grupa z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu, ZD – grupa zdrowych, SE – błąd standardowy, FM – masa tkanki tłuszczowej, ECW – objętość wody pozakomórkowej, ITT – test insulinowy, T-Chol – cholesterol całkowity, TG – triglicerydy, ns – brak znamienności statystycznej

wyższa ($p < 0,05$) niż w grupach PWHW ($12,46 \pm 0,42$ kg) oraz ZD ($13,53 \pm 0,47$ kg). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących średnich wartości masy tkanki tłuszczowej pomiędzy grupami CNHW, PWHW i ZD. Objętość wody zewnątrzkomórkowej (ECW) była podobna we wszystkich badanych grupach (tab. II).

Średnie stężenie cholesterolu całkowitego (T-Chol), LDL i triglicerydów surowicy były istotnie statystycznie wyższe (odpowiednio $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,0005$) w grupie NHW w porównaniu do CNHW, PWHW i ZD. Z kolei średnie stężenie cholesterolu HDL (HDL-Ch) w surowicy w grupie NHW było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe od średniego stężenia HDL-Ch w grupie PWHW. Nie stwierdzono natomiast znamiennych statystycznie różnic dotyczących średnich stężeń T-Chol, HDL-Ch, LDL-Ch i triglicerydów pomiędzy grupami CNHW, PWHW i ZD. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy czterema badanymi grupami, dotyczących wartości współczynnika HOMA-IR, średnich stężeń glukozy, insuliny i leptyny w surowicy (tab. II).

Po przeliczeniu całkowitej zawartości leptyny w płynie zewnątrzkomórkowym na jednostkę masy tkanki tłuszczowej (CLEP/FM) stwierdzono, że średnia wartość tego parametru była najniższa w grupie NHW ($8,50 \pm 0,85 \mu\text{g/kg}$) i różniła się znamiennie statystycznie ($p < 0,01$) od średnich wyników uzyskanych w grupach CNHW, PWHW i ZD (odpowiednio $13,01 \pm 1,59$; $14,05 \pm 1,40$ oraz $12,45 \pm 0,50 \mu\text{g/kg}$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących CLEP/FM pomiędzy grupami CNHW, PWHW i ZD (ryc. 1).

Skonstruowanie tzw. krzywych ROC umożliwiło wyznaczenie wartości progowej (*cut-off point*) CLEP/FM, wynoszącej CLEP/FM $< 9,65 \mu\text{g/kg}$, która różnicuje z 84% czułością i 77% swoistością grupę młodzieży i młodych dorosłych ze znacznym niedoborem GH (NHW) oraz prawidłową czynnością somatotropinową przysadki (grupy PWHW i ZD rozpatrywane łącznie) (ryc. 2).

Analiza korelacji u badanych z niedoborem GH (grupy NHW i CNHW rozpatrywane łącznie) wykazała dodatnie zależności pomiędzy CLEP/FM ($r = 0,40$; $p < 0,005$) a maksymalnymi stężeniami hGH uzyskanymi podczas ITT oraz stężeniami IGF-1 w surowicy ($r = 0,31$; $p < 0,05$). Takich zależności nie stwierdzono w grupach PWHW i ZD rozpatrywanych łącznie.

W przeciwieństwie do pacjentów z grup PWHW i ZD w grupie NHW nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami leptyny w surowicy a BMI. Obserwowano natomiast, podobnie jak u badanych z prawidłowym wydzielaniem GH, dodatnie zależności pomiędzy LEP a masą tkanki tłuszczowej (FM) ($r = 0,33$; $p < 0,05$) (tab. III).

W grupie NHW stężenia leptyny korelowały dodatnio ze stężeniami triglicerydów ($r = 0,40$; $p < 0,05$), a ujemnie z cholesterolem HDL ($r = -0,34$; $p < 0,05$). U osób z prawidłowym wydzielaniem GH wykazano dodatnią zależność pomiędzy stężeniami LEP a stężeniami cholesterolu całkowitego ($r = 0,26$; $p < 0,05$), HDL ($r = 0,37$; $p < 0,001$), insuliny ($r = 0,30$; $p < 0,01$) i glukozy ($r = 0,28$; $p < 0,05$) na czczo w surowicy oraz wartościami współczynnika HOMA-IR ($r = 0,26$; $p < 0,05$) (tab. III).

Tabela III. Analiza korelacji pomiędzy stężeniami leptyny w surowicy ($\mu\text{g/l}$) a wynikami analizy składu ciała oraz oznaczeń biochemicznych i hormonalnych u pacjentów ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu oraz osób z prawidłową czynnością somatotropinową przysadki

Table III. Analysis of correlations between serum leptin and results of body composition analysis as well as results of biochemical and hormonal parameters in patients with severe growth hormone deficiency and normal growth hormone secretion

Parametr Grupa	FM (kg)	T-Chol (mmol/l)	LDL (mmol/l)	HDL (mmol/l)	TG (mmol/l)	Glukoza (mg/dl)	INS ($\mu\text{U/ml}$)	HOMA
NHW	$r = 0,33$ $p < 0,05$	$r = 0,22$ ns	$r = 0,16$ ns	$r = -0,34$ $p < 0,05$	$r = 0,40$ $p < 0,05$	$r = 0,21$ ns	$r = 0,07$ ns	$r = 0,05$ ns
PWHW+ZD	$r = 0,23$ $p < 0,05$	$r = 0,26$ $p < 0,05$	$r = 0,08$ ns	$r = 0,37$ $p < 0,001$	$r = 0,09$ ns	$r = 0,28$ $p < 0,05$	$r = 0,30$ $p < 0,01$	$r = 0,26$ $p < 0,05$

NHW – grupa ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu, PWHW – grupa z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu, ZD – grupa zdrowych, FM – masa tkanki tłuszczowej, T-Chol – cholesterol całkowity, TG – triglicerydy, ns – brak znamienności statystycznej

Ryc. 2. Krzywa ROC dla całkowitej zawartości leptyny w płynie zewnątrzkomórkowym w przeliczeniu na jednostkę masy tkanki tłuszczowej (CLEP/FM)

Fig. 2. ROC curve for total leptin content in extracellular fluid per unit mass of adipose tissue (CLEP/FM)

Dyskusja

Nowoczesne podejście do interpretacji wyników oznaczeń leptyny w surowicy z wykorzystaniem analizy składu ciała umożliwiło ich uniezależnienie od różnic dotyczących masy tkanki tłuszczowej oraz objętości wody zewnątrzkomórkowej, a co za tym idzie – również masy ciała i wzrostu. Pomimo że stężenia leptyny nie różniły się istotnie w badanych grupach, po obliczeniu jej całkowitej zawartości w płynie zewnątrzkomórkowym na jednostkę masy tkanki tłuszczowej wykazano statystycznie istotnie niższe wartości w grupie NHW w porównaniu z wynikami uzyskanymi w pozostałych grupach. Może to świadczyć o upośledzeniu czynności hormonalnej tkanki tłuszczowej u pacjentów ze znacznym niedoborem GH, które wykazuje pozytywną zależność ze stopniem upośledzenia funkcjonowania osi GH/IGF-1. Brak różnic dotyczących stężeń leptyny pomiędzy badanymi grupami sugeruje, że u młodych pacjentów z niedoborem GH działają mechanizmy adaptacyjne utrzymujące stężenia leptyny na poziomie zbliżonym do osób zdrowych, pomimo istotnego wzrostu masy tkanki tłuszczowej.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących wpływu niedoboru GH na stężenia LEP we krwi u ludzi są rozbieżne.

Pomimo że leptyna moduluje wydzielanie hormonów przysadki, to jej prawidłowa czynność nie jest niezbędna do zachowania dobowego profilu wydzielania LEP [12–14, 49].

Jung i wsp. [34] stwierdzili, że w populacji osób zdrowych stężenia LEP we krwi korelują negatywnie z maksymalnymi stymulowanymi L-DOPA wyrzutami GH. Autorzy ci nie wykazali takiej zależności u dorosłych pacjentów z niedoborem somatotropiny. Badana przez nich grupa liczyła jednak tylko 12 pacjentów. Podobne obserwacje opublikowali też Fors i wsp. [35] u zdrowych dzieci.

Według niektórych autorów stężenia leptyny u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu adjustowane względem zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie nie różnią się istotnie od wartości obserwowanych w populacji osób zdrowych [34,36,37].

Z kolei inni badacze stwierdzili, że u dorosłych pacjentów z AO-GHD stężenia LEP we krwi są podwyższone w porównaniu z grupą osób zdrowych o podobnym BMI [38,39]. Różnice te okazały się także istotne po przeliczeniu uzyskanych wyników na zawartość procentową i masę tkanki tłuszczowej badanych [39]. Wyniki tych badań sugerują, że niedobór GH wpływa na stężenia krążącej leptyny w sposób niezależny od masy i zawartości tkanki tłuszczowej.

Pojedyncze wstrzyknięcie rhGH powoduje wzrost stężenia leptyny we krwi w ciągu 24 godzin po podaniu leku. Po 72 godzinach stężenia LEP w surowicy spadają poniżej wartości wyjściowej, co tłumaczy się ujemnym sprzężeniem zwrotnym pomiędzy stężeniami tej adipocytokiny we krwi a jej syntezą [40]. Z kolei przewlekłe podawanie GH u starszych osób z niedoborem GH nie wpływa na stężenia leptyny w surowicy krwi, pomimo oczywistych zmian składu ciała oraz wzrostu stężeń insuliny, IGF-1 i IGFBP-3 [41].

Sugeruje się, że utrzymanie stałych stężeń leptyny, pomimo zmian składu ciała, jest wynikiem działania mechanizmów adaptacyjnych odpowiedzialnych za zachowanie stałej masy ciała i homeostazy energetycznej organizmu. Uważa się bowiem, że w warunkach równowagi energetycznej organizmu, stężenia leptyny we krwi są funkcją masy tkanki tłuszczowej, natomiast w przypadku zakłóceń homeostazy energetycznej zmiany stężeń krążącej LEP należy traktować raczej jako wskaźnik zaburzeń bilansu energetycznego [41].

Słuszność tej hipotezy potwierdzają wyniki Vestegaard i wsp. [42], którzy wykazali, że interpretacja wyników stężeń leptyny we krwi u pacjentów z niedoborem GH nieotrzymujących leczenia substytucyjnego, a także leczonych rhGH wymaga uwzględnienia zachodzących w organizmie zmian

metabolicznych, a w szczególności lipolitycznego działania hormonu wzrostu.

Ozbej i wsp. [39] sugerują, że potencjalnymi czynnikami wpływającymi na stężenia LEP u pacjentów z niedoborem GH mogą być zmiany dotyczące ośrodkowej wrażliwości na leptynę, jej ekspresji w AT, klirensu oraz zaburzenia syntezy białek wiążących LEP.

Udowodniono, że leptyna dzięki receptorom Ob-Ra aktywnie przenika przez barierę krew-mózg, uczestnicząc w regulacji wydzielania hormonów przysadkowych, w tym również GH [12,50]. Można zatem przypuszczać, że niedobór GH powoduje zakłócenie osi sprzężenia zwrotnego pomiędzy stanem odżywienia organizmu, stężeniami leptyny oraz stężeniami hormonu wzrostu. Potwierdzeniem tej hipotezy mogą być wyniki Randevej i wsp. [51], którzy wykazali, że u pacjentów z SNP podczas 6-miesięcznego leczenia rhGH stężenia leptyny wolnej uległy obniżeniu, podczas gdy stężenia rozpuszczalnego receptora leptynowego oraz leptyny związanej wzrosły. Cytowani badacze uważają, że obserwowane przez nich zmiany dotyczące poszczególnych frakcji leptyny, a zwłaszcza rozpuszczalnego receptora leptynowego, mogą przynajmniej w części wynikać ze zmian w funkcjonowaniu osi GH/IGF-1 [51].

W grupie NHW potwierdziliśmy występowanie powszechnie znanych [3,4] dodatnich zależności pomiędzy stężeniami leptyny a masą tkanki tłuszczowej. Brak takiej korelacji z wartościami współczynnika BMI można wytłumaczyć zaburzeniami składu ciała u pacjentów z SNP, które sprawiają, że BMI nie nadaje się do szacowania zawartości tkanki tłuszczowej u tych chorych [49].

W grupie osób o prawidłowej czynności somatotropinowej przysadki (grupy PWHW i ZD rozpatrywane łącznie) stwierdziliśmy dodatnie korelacje pomiędzy stężeniami leptyny w surowicy krwi a stężeniami insuliny i glukozy na czczo oraz współczynnikiem HOMA-IR. Takich zależności nie wykazaliśmy w grupie NHW.

Zbliżone wyniki opublikowali Jung i wsp. [34], którzy stwierdzili dodatnie korelacje pomiędzy stężeniami leptyny w surowicy krwi a stężeniami glukozy na czczo i HOMA-IR w grupie kontrolnej osób zdrowych, lecz nie u pacjentów z niedoborem GH.

Inni autorzy [51,52] obserwowali dodatnie korelacje pomiędzy stężeniami insuliny na czczo i wartościami współczynnika HOMA-IR a stężeniami leptyny we krwi pacjentów z niedoborem GH.

Być może źródłem rozbieżności dotyczących korelacji pomiędzy stężeniami insuliny, glukozy, HOMA-IR a LEP we krwi są różnice co do wrażliwości na leptynę oraz stosunku leptyny wolnej do związanej u badanych osób. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach oraz u ludzi wykazano bowiem, że GH zwiększa ekspresję rozpuszczalnego receptora leptynowego, powodując spadek stężenia wolnej leptyny we krwi [38,50]. Można zatem przypuszczać, że w niedoborze GH stężenia wolnej leptyny we krwi wzrastają, co może świadczyć o rozwoju leptynooporności [51].

W niniejszym badaniu nie oznaczaliśmy stężeń poszczególnych frakcji LEP, niemniej różnice dotyczące korelacji LEP z parametrami profilu lipidowego osocza w grupie NHW oraz w grupach PWHW i ZD rozpatrywanych łącznie mogą pośrednio świadczyć o zmienionej wrażliwości na leptynę u pacjentów z niedoborem GH. U osób z prawidłową czynnością przysadki, dzięki zachowanej wrażliwości na leptynę, hormon ten wykazuje korzystny wpływ na profil lipidowy osocza. Natomiast u pacjentów z niedoborem GH, pomimo że stężenia krążącej LEP nie różnią się od osób zdrowych, to na skutek zmniejszonej wrażliwości tkanek jej działanie lipolityczne jest osłabione. Hipoteza ta wymaga z pewnością dalszych badań i weryfikacji, jednak znajduje ona swoje potwierdzenie w obserwacjach innych autorów [34,55–58].

Wnioski

Znaczny niedobór hormonu wzrostu upośledza wydzielanie LEP. U pacjentów z częściowym niedoborem hormonu wzrostu wydzielanie LEP jest podobne jak u zdrowych.

Stopień zaburzenia funkcjonowania osi GH/IGF-1 pozostaje w związku z całkowitą zawartością leptyny w płynie zewnątrzkomórkowym w przeliczeniu na jednostkę masy tłuszczowej. Parametr ten może być użyteczny w różnicowaniu znacznego niedoboru hormonu wzrostu.

U osób z prawidłową czynnością przysadki LEP wykazuje korzystny wpływ na profil lipidowy osocza, natomiast u pacjentów z niedoborem GH obserwowano zależność odwrotną, co może świadczyć o zmniejszonej leptynowrażliwości tkanek u tych chorych.

1. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994;372, 425-432.
2. Geffroy S., De Vos P., Staels B. et al.: Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics*, 1995;28, 603-604.
3. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.*, 1996;334, 292-295.
4. Zahorska-Markiewicz B.: Metabolic effects associated with adipose tissue distribution. *Adv. Med. Sci.*, 2006;51, 111-114.
5. Ahima R.S., Lazar M.A.: Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol. Endocrinol.*, 2008;22, 1023-1031.
6. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G. et al.: Adipokines and insulin resistance. *Mol. Med.*, 2008;14, 741-751.
7. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Alonso-Vale M.I.C. et al.: Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2007;83 (suppl.5), S192-S203.
8. Kershaw E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89, 2548-2556.
9. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G. et al.: Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002;26, 1407-1433.
10. Skowrońska B., Fichna M., Fichna P.: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2005;1, 21-29.
11. Lu X.-Y.: The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2007;7, 648-652.
12. Morrison C.D.: Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition? *Bioch. Bioph. Act.*, 2009;1792, 401-408.
13. Saleri R., Giustina A., Tamanini C. et al.: Leptin stimulates growth hormone secretion via a direct pituitary effect combined with a decreased somatostatin tone in a median eminence-pituitary perfusion study. *Neuroendocrinology*, 2004;79, 221-228.
14. Sone M., Osamura R.Y.: Leptin and the pituitary. *Pituitary*, 2001;4, 15-23.
15. Guzik T.J., Mangalath D., Korbut R.: Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006;57, 505-528.
16. Karmazyn M., Purdham D.M., Rajapurohitam V. et al.: Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovasc. Res.*, 2008;79, 279-286.
17. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G. et al.: Adipokines and insulin resistance. *Mol. Med.*, 2008;14, 741-751.
18. Rosen E.D., Spiegelman B.M.: Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 2006;444, 847-853.
19. Erfurth E.M.: Epidemiology of adult growth hormone deficiency. Prevalence, incidence, mortality and morbidity. *Front. Horm. Res.*, 2005;33, 21-32.
20. Leong G.M., Johannsson G.: Growth hormone deficiency: strategies and indications to continue growth hormone therapy in transition from adolescence to adult life. *Horm. Res.*, 2003;60(suppl. 1), 78-85.
21. Rosenfeld R.G., Nicodemus B.C.: The transition from adolescence to adult life: physiology of the „transition” phase and its evolutionary basis. *Horm. Res.*, 2003;60(suppl. 1), 74-77.
22. Colle M., Auzerie J.: Discontinuing of growth hormone therapy in growth-hormone deficient patients: assessment of body fat mass using bioelectrical impedance. *Horm. Res.*, 1993;39, 192-196.
23. Hulthen L., Bengtsson B.A., Stibrant Sunnerhagen S. et al.: GH is needed for maturation of muscle mass and strength in adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 4765-4770.
24. Colao A., Di Somma C., Salerno M. et al.: The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 3650-3655.
25. Capaldo B., Guardasole V., Pardo F. et al.: Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency. *Circulation*, 2001;103, 520-524.
26. Capaldo B., Patti L., Oliviero U. et al.: Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82, 1378-1381.
27. Johannsson G., Albertsson-Wikland K., Bengtsson B.A.: Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. *Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84, 4516-4524.
28. Itoh E., Hizuka N., Fukuda I. et al.: Metabolic disorders in adult growth hormone deficiency: a study of 110 patients at a single institute in Japan. *Endocrine J.*, 2006;53, 539-545.
29. Koranyi J., Svensson J., Götherström G. et al.: Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 4693-4699.
30. Oswiecimska J.M., Rocznik W., Romanowicz D. et al.: Quality of life in transition phase in adolescents and young adults with severe and partial growth hormone deficiency. *Neuro Endocrinol Lett.*, 2014;35, 676-683.
31. Houseknecht K.L., Portocarrero C.P., Ji S. et al.: Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue: correlation with adipose IGF-1 expression. *J. Endocrinol.*, 2000;164, 51-57.
32. Isozaki O., Tsushima T., Miyakawa M. et al.: Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue in fatty Zucker rats. *J. Endocrinol.*, 1999;161, 511-516.
33. Lee K.N., Jeong I.C., Lee S.J. et al.: Regulation of leptin gene expression by insulin and growth hormone in mouse adipocytes. *Exp. Mol. Med.*, 2001;4, 234-239.
34. Jung C.-H., Lee W.Y., Rhee E.-J. et al.: Serum ghrelin and leptin levels in adult growth hormone deficiency syndrome. *Arch. Med. Res.*, 2006;37, 612-618.
35. Fors H., Matsuoka H., Bosaeus I. et al.: Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84, 3586-3590.
36. Miyakawa M., Tsushima T., Murakami H. et al.: Effect of growth hormone (GH) on serum concentrations of leptin: study in patients with acromegaly and GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998;83, 3476-3479.
37. Roemmler J., Kuenkler M., Otto B. et al.: Influence of long-term growth hormone replacement on leptin and ghrelin in GH deficiency before and after glucose load. *Regul. Pept.*, 2009;158, 40-46.
38. Joaquin C., Aguilera E., Granada M.L. et al.: Effects of GH treatment in GH-deficient adults on adiponectin, leptin and pregnancy-associated

- plasma protein A. Eur. J. Endocrinol., 2008;158, 483-490.
39. Ozbey N., Algun E., Sait Turgut A. et al.: Serum lipid and leptin concentrations in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. Int. J. Obes., 2000;24, 619-625.
 40. Lisset C.A., Clayton P.E., Shalet S.M.: The acute leptin response of GH. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001;86, 4412-4415.
 41. Gill M.S., Toogood A.A., Jones J. et al.: Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999;84, 1288-1295.
 42. Vestergaard E.T., Hansen T.K., Nielsen S. et al.: Effects of GH replacement therapy in adults on serum levels of leptin and ghrelin: the role of lipolysis. Eur. J. Endocrinol., 2005;153, 545-549.
 43. Palczewska I., Niedźwiedzka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. Med. Wieku Rozw., 2001;2(suppl. 1), 17-120.
 44. Aron D.C., Findling J.W., Blake Tyrrell J.: Podwzgórze i przysadka, [w:] Endokrynologia ogólna i kliniczna. Red. F.S. Greenspan, D.G. Gardner, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004, 109-176.
 45. Ribeiro-Filho F.F., Faria A.N., Azjen S. et al. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. Obes. Res., 2003;11, 1488-1494.
 46. Bonfig W., Bechthold S., Putzker S. et al.: Reassessment of the optimal growth hormone cut-off level in insulin tolerance testing for growth hormone secretion in patients with childhood-onset growth hormone deficiency during transition to adulthood. J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 2008;21, 1049-1056.
 47. Clayton P.E., Cuneo R.C., Juul A. et al.: Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur. J. Endocrinol., 2005;152, 165-170.
 48. Majewska A.K.: Wybrane adipocytokiny jako wykładniki czynności dokrewnej tkanki tłuszczowej u dzieci z cukrzycą typu 1. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2008, 33-34.
 49. Nørrelund H., Gravholt C., Englaro P. et al.: Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: lack of impact of different modes of GH administration. Eur. J. Endocrinol., 1998;138, 644-652.
 50. Pan W., Kastin A.J.: Adipokines and the blood-brain barrier. Peptides, 2007;28, 1317-1330.
 51. Randeva H.S., Murray R.D., Lewandowski K.C. et al.: Differential effects of GH replacement on the components of the leptin system in GH-deficient individuals. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002;87, 798-804.
 52. Svensson J., Herlitz H., Lundberg P-A. et al.: Adiponectin, leptin, and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity, but not resistin, are related to glucose metabolism in growth hormone-deficient adults. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006;90, 2290-2296.
 53. Ramsay T.G., Richards M.P.: Leptin and leptin receptor expression in skeletal muscle and adipose tissue in response to *in vivo* porcine somatotropin treatment. J. Anim. Sci., 2005;83, 2501-2508.
 54. Meier U., Gressner A.M.: Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin. Chem., 2004;50, 1511-1525.
 55. Haluzik M., Fiedler J., Nedvídková J. et al.: Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. Nutrition, 2000;16, 429-433.
 56. Hergenc G., Schulte H., Assmann G. et al.: Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. Atherosclerosis, 1999;145, 147-156.
 57. Møller N., Jørgensen J.O.: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr. Rev., 2009;30, 152-177.
 58. Miyazaki M., Kaetsu A., Momose Y. et al.: Serum leptin levels and their association with several factors related to arteriosclerosis among medical students in Japan. EHPM, 1999;3, 215-217.