

Wpływ hormonu wzrostu i rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu na homeostazę skóry

Effect of growth hormone and recombinant human growth hormone on skin homeostasis

Monika Korcz-Iżykowska, Katarzyna Majewska, Andrzej Kędzia

Katedra Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatricznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Department of Clinical Auxology and Pediatric Nursing, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Słowa kluczowe

skóra, naskórek, hormon wzrostu, rekombinowany hormon wzrostu, leczenie ran, znamiona barwnikowe, trądzik

Key words

skin, epidermis, growth hormone, recombinant growth hormone, wound treatment, melanocytic nevi, acne

Streszczenie

Hormon wzrostu (GH) reguluje procesy metaboliczne, moduluje wzrost organizmu, stymuluje proliferację i różnicowanie komórek. Ludzki rekombinowany hormon wzrostu (rhGH) jest podawany w zaburzeniach wzrastania o podłożu niedoboru GH, leczeniu ran, a także, wbrew zaleceniom, w medycynie estetycznej. GH jak i IGF wpływają na homeostazę skóry przede wszystkim poprzez oddziaływanie na skórę właściwą i syntezę włókien kolagenowych, ale również na naskórek i przydatki skóry. Wykazano również udział GH i IGF w patogenezie zmian oraz chorób skórnych, przede wszystkim o podłożu proliferacyjnym. Szczególną wagę przykładają się do udowodnionego pozytywnego wpływu podawania GH, IGF-I oraz IGF-II na proces gojenia ran, w tym ran poparzeniowych. Praca omawia w zarysie wpływ GH i rhGH na procesy zachodzące w skórze, choroby skóry, gojenie ran przewlekłych, występowanie oraz dysplazję znamion barwnikowych, a także opisuje rolę GH w patogenezie i przerzutach czerniaka.

Abstract

Growth hormone (GH) regulates metabolic processes, modulates the growth of the body, stimulates cell proliferation and differentiation. Human recombinant growth hormone is administered in growth disorders related to GH deficiency, wound treatment, as well as, contrary to the recommendations, in aesthetic medicine. GH and IGF affect skin homeostasis, primarily through the influence on the dermis and synthesis of collagen fibers but also on the epidermis and appendages of the skin. GH and IGF have also been shown to be involved in the pathogenesis of skin lesions and diseases, primarily of the proliferative basis. Particular attention is paid to the proven positive effects of GH, IGF-I and IGF-II on the healing process, including wound healing. The work outlines the effects of GH and rhGH on skin processes, skin diseases, chronic wound healing, the occurrence and dysplasia of melanocytic nevi and also describes the role of GH in melanoma pathogenesis and metastasis.

Endokrynol. Ped. 2018.17.4.65.245-250.
© Copyright by PTEIDD 2018

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.4.65.245-250.
© Copyright by PTEIDD 2018

Wstęp

Hormon wzrostu (GH, somatotropina) pierwszy raz opisany w 1912 przez Harveya Cushinga, to polipeptyd wydzielany pulsacyjnie co 3-4 godziny z 70-80% przewagą wydzielania nocnego przez komórki kwasochłonne (somatotropowe) przedniego płata przysadki [1]. Sekrecja hormonu wzrostu jest regulowana przez neurohormony pochodzenia podwzgórzowego: somatoliberynę (GHRH), somatostatynę (GHIH) oraz ghrelinę, glikokortykosteroidy, kwasy tłuszczowe, glukozę, insulinę i hormony płciowe [2]. Na sekrecję wpływają również czynniki fizjologiczne, takie jak sen, ćwiczenia fizyczne, stres oraz jakość odżywiania [3]. Główną (bo aż 90%) molekularną formą hormonu wzrostu jest 191 aminokwasowy łańcuch polipeptydowy o ciężarze molekularnym 22kDa [4]. Rolą GH jest modulowanie wzrostu oraz regulacja procesów metabolicznych organizmu (redukcja tkanki tłuszczowej, przyrost masy mięśniowej, organów wewnętrznych i kości). GH oddziałuje na tkanki bezpośrednio poprzez receptory dla hormonu wzrostu (GHR). Wpływ na regulację procesów wzrostowych mają także białka wiążące GH i IGF I (insulinopodobny czynnik wzrostu 1, Insulin-like Growth Factor) takie jak GHBP i IGFBP (przede wszystkim IGFBP-3). Na poziomie komórkowym GH stymuluje proliferację i różnicowanie komórek tkanek w tym także skóry [5-7]. Nadmiar GH prowadzi do przerostu organów, również skóry, natomiast niedobór GH charakteryzuje się niskorosłością i innymi zmianami fenotypowymi [8-9]. Wykazano również wpływ GH na procesy gojenia i strukturę skóry i tkanki podskórnej.

Budowa i funkcja skóry

Skóra zbudowana jest z trzech warstw: naskórka (epidermis), skóry właściwej (dermis) i tkanki podskórnej (subcutis). Naskórek składa się z 5 warstw. Jego grubość waha się między 0,04 mm (powieki) a 1,5 mm na wewnętrznej stronie dłoni i podeszwach stóp i zbudowany jest w 90 do 95% z keratynocytów [10]. Pozostałe 5-10% to komórki niekeratynocytowe, takie jak melanocyty odpowiedzialne za produkcję melaniny, która chroni jądro komórkowe dzielących się komórek przed uszkodzeniem DNA w wyniku promieniowania UV [11], komórki Langerhansa o funkcji immunologicznej oraz komórki Merkla – receptory czucia [12].

Naskórek oddziela od skóry właściwej błona podstawna, bogata w proteiny jak kolagen typu IV, epiligrina, laminina, fibronektyna i nidogen. Błona podstawna reguluje różnicowanie keratynocytów [13] i uczestniczy w transporcie czynników wzrostu. Skóra właściwa (dermis) zbudowana z włókien tkanki łącznej (kolagen i elastyna), zawiera naczynia krwionośne, zakończenia nerwowe i przydatki skóry [14]. Wśród komórek skóry właściwej dominują fibroblasty. Tkanka podskórna składa się z adipocytów, których główną rolą jest magazynowanie energii. Do przydatków skóry zaliczamy włosy, gruczoły potowe, gruczoły łojowe oraz paznokcie. Przydatki skóry biorą udział w termoregulacji oraz pełnią funkcję ochronną.

System GH i IGF w naskórku

Receptory dla GHR oraz GHBP znajdują się we wszystkich warstwach naskórka oraz przydatkach skóry [15,16]. Wzrost stężenia GH nie wpływa jednak na zwiększenie grubości naskórka. Bezpośredni wpływ GH na keratynocyty przez receptor GH pozostaje niejasny. Możliwe jest, że mediatorem reakcji keratynocytów na GH jest IGF-I [17]. Także nie do końca poznany jest wpływ GH i IGF na melanocyty. Ekspresję GHR mRNA wykazano w ludzkich melanocytach, jednak GH może stymulować proliferację melanocytów tylko w obecności czynnika wzrostu fibroblastów oraz IGF-I.

GH i IGF a system skóry właściwej

Analizy immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciał rozpoznających GHR i GHBP, przeprowadzone w skórze ludzkiej, szczurzej i króliczej, wykazały występowanie obu białek w wielu strukturach skóry, włączając w to fibroblasty, brodawki mieszków włosowych oraz adipocyty. GHR i GHBP są obecne w fibroblastach płodu od 8,5 tygodnia ciąży [18,19]. GH wiążąc się z fibroblastami, wywołuje działanie proliferacyjne [20]. Wpływ GH na skórę można zaobserwować na podstawie zmian struktury skóry u pacjentów cierpiących na akromegalię. Skóra pacjentów jest wyraźnie pogrubiona, otłuszczona i występuje w niej acanthosis nigricans [21]. Wpływ GH na skórę jest odwracalny, co potwierdza ścieńczenie skóry w następstwie normalizacji poziomu GH [22]. Również u pacjentów leczonych rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) z powodu niedoboru hormonu wzrostu

wykazano wzrost grubości skóry w wyniku leczenia [23]. Dodatkowo GH podawany mężczyznom z niedoborem hormonu wzrostu zwiększa efekt działania androgenów na rozwój owłosienia łonowego [24]. Androgeny wpływają synergistycznie z GH na zwiększanie grubości skóry. U osobników męskich myszy wykazano znamienne większy wzrost grubości skóry po podaniu GH niż u osobników płci żeńskiej [25]. Grubość skóry rośnie pod wpływem zwiększenia kolagenu w skórze właściwej [26]. IGF-I i IGF-II są produkowane przez ludzkie fibroblasty w odpowiedzi na GH [27]. Badania wykazały również występowanie receptorów dla IGF-I i IGF-II w fibroblastach ludzkich [28], przez które IGF wpływa na proliferację, przeżycie i migrację fibroblastów oraz na produkcję czynników wzrostu [29].

GH i IGF a przydatki skóry

GH ma wpływ również na przydatki skóry, o czym świadczy immunohistochemicznie udowodnione występowanie receptorów dla GH w mieszkach włosowych i gruczołach łojowych oraz receptorów dla IGF-I [30]. GH potęguje efekt działania androgenów na cebulki włosa, zwiększa aktywność gruczołów łojowych, biorąc udział w patogenezie trądziku. IGF-I natomiast chroni cebulki włosów przed przejściem w fazę katagenu, tym samym wpływa istotnie na cykl wzrostu włosów [31]. W badaniu porównującym funkcje gruczołów potowych u 37 pacjentów z akromegalią i 20 pacjentów z niedoborem GH wykazano znacznie, w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększoną potliwość u pacjentów z podwyższonym stężeniem GH. Wykazano również brak korelacji między wydzielaniem potu a stężeniem IGF-1 [32].

GH i IGF a tkanka tłuszczowa podskórna

GH reguluje lipolizę oraz dystrybucję tkanki tłuszczowej bezpośrednio przez receptory dla GH w adipocytach i preadipocytach oraz pośrednio poprzez IGF-I. GH stymuluje proliferację niedojrzałych adipocytów oraz hamuje różnicowanie w kierunku dojrzałych adipocytów, wykazując efekt lipolityczny [33]. Promuje również rozpad trójglicerydów i hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej tkanki tłuszczowej [34]. U pacjentów z niedoborem GH występuje zwiększona ilość brzusznej podskórnej tkanki tłuszczowej [35].

Procesy gojenia ran

Na proces gojenia składają się trzy etapy: reakcja zapalna, granulacja tkanki i remodeling. Podczas reakcji zapalnej keratynocyty migrują poprzez ranę i inicjują reepitelizację. Prace dotyczące leczenia ran wykazały ekspresję IGF-I i IGF-II mRNA w keratynocytach podczas procesów gojenia [36]. W drugiej fazie keratynocyty z wnętrza rany proliferują i kończą proces reepitalizacji; postępuje angiogeneza. W trzecim etapie dochodzi do regresji naczyń krwionośnych i redukcji gęstości komórek skóry. Wykazano wpływ GH i IGF-I na przebieg reakcji międzykomórkowych naskórka i skóry właściwej. Terapia systemowa GH przyspiesza proces gojenia ran pooparzeniowych, zmniejsza ryzyko infekcji, jak również przyspiesza gojenie miejsc pobrania graftów skórnych [37]. Długość hospitalizacji dzieci z ranami pooparzeniowymi, poddanych leczeniu rhGH, uległa skróceniu o 25% w porównaniu do grupy z placebo [38]. W modelu zwierzęcym wykazano zwiększenie ilości kolagenu i wytrzymałości skóry pod wpływem podania GH [39]. IGF może wpływać na procesy gojenia niezależnie od GH. Maksymalne stężenie IGF-I w tkankach lokalnych występuje w początkowych godzinach i dniach po uszkodzeniu skóry [40]. IGF-I podany lokalnie w leczeniu ran u szczurów chorujących na cukrzycę przyspieszył znamienne proces gojenia. Stężenie IGF-BPs może modulować efekt działania IGF. Podanie lokalne IGF łącznie z IGF-BP było bardziej skuteczne w przyspieszeniu reepitelizacji niż leczenie lokalne samym IGF [41].

Łuszczyca (Psoriasis)

Rola GH w rozwoju łuszczycy jest kontrowersyjna. Weber i wsp. wykazali podwyższone stężenie GH u pacjentów z łuszczycą [42]. W innym badaniu nie potwierdzono podwyższonych stężeń GH i IGF-I u pacjentów cierpiących na łuszczycę [43]. Większość badań neguje rolę hormonu wzrostu w łuszczycy.

Zapobieganie starzeniu „anti-aging”

Mimo że terapia GH zwiększa ilość kolagenu i grubość skóry, nie ma dowodów potwierdzających skuteczność jego stosowania w celach estetycznych. Z wiekiem zmienia się odpowiedź fibroblastów na działanie IGF. Liczba receptorów dla

IGF pozostaje stała, co zostało potwierdzone badaniami *in vivo* i *in vitro*. Stymulacje prowadzone *in vitro* wykazały, że tylko młode fibroblasty proliferują w odpowiedzi na IGF-I [44]. Bezpieczeństwo takiej terapii podlega również dyskusji. Opisano przypadek małżeństwa, które poddawało się przez 3 miesiące codziennym iniekcjom GH w celach „anti-aging”. U obu małżonków w odstępie 2 tygodni zdiagnozowano czerniaka skóry [45].

Trądzik (Akne vulgaris)

Na etiologię trądziku składa się wiele czynników: wzrost produkcji sebum, namnażanie bakterii *Propionibacterium acne*, reakcje zapalne oraz hiperkeratoza mieszków włosowych [46].

Badania wykazały podwyższone stężenie IGF-I u pacjentów z nasilonym trądzikiem i bliznami potrądzikowymi. Trądzik jest chorobą okresu dojrzewania, w czasie którego wzrasta stężenie hormonu wzrostu i zwiększa się wątrobowa produkcja IGF-I. Ponadto zaobserwowano, że u pacjentów z wrodzonym niedoborem IGF-I (zespół Larona) nie występuje trądzik [47].

IGF-I odgrywa również rolę jako kluczowy hormonalny mediator syntezy androgenów w nadnerczach i gonadach, jak również w samej skórze, w ten sposób zwiększa proliferację mieszków łojowych [48]. Stymuluje również lipogenezę w sebocytach oraz proliferację samych sebocytów i keratynocytów poprzez aktywację kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) i redukcję transkrypcji jądrowego czynnika FOX O1 [49].

Znamiona barwnikowe

Jednym z ważniejszych zagadnień dotyczących skóry jest wpływ leczenia hormonem wzrostu na rozwój znamion barwnikowych. Część badaczy, w tym Bourguignon, stwierdziło, że podawanie GH pacjentom, w tym również z zespołem Turnera prowadzi do wzrostu ilości oraz wielkości znamion barwnikowych [50]. Późniejsze badania w tym badanie Milwaukee nie potwierdziły tej tezy [51]. Przemawia za tym również fakt niewystępowania zwiększonej liczby znamion barwnikowych u pacjentów cierpiących na akromegalię [52]. Przyjmuje się, że w samym zespole Turnera liczba znamion barwnikowych jest wyższa niż w populacji niezależnie od leczenia hormonem wzrostu [53].

Nie wykazano też istotnego wpływu GH na rozwój i występowanie znamion typu Sutton [54].

GH natomiast może wpływać na procesy zachodzące w samych znamionach barwnikowych i w czerniaku. W badaniach immunohistochemicznych wykazano istnienie receptorów dla GH i białek wiążących GH (GHBP) w cytoplazmie i jądrze komórek znamion barwnikowych i jeszcze wyższą liczbę w komórkach czerniaka [55]. Elahu ze wsp. zbadali komórki 9 nowotworów ludzkich pod kątem występowania receptorów GH. Najwyższą ekspresję stwierdzono w komórkach czerniaka. Poddanie tych komórek działaniu GH, pobudziło ich wzrost [56]. GH może również brać udział w tworzeniu przerzutów czerniaka, ponieważ wykazano wyższą ekspresję GHR mRNA w zaawansowanych stadiach czerniaka. Hassel i wsp. zasugerowali, że GH może działać antyapoptotycznie, zwiększając przeżycie komórek czerniaka [57]. W badaniach klinicznych wykazano również hamujący wpływ 3 antagonistów GHRH na rozwój nowotworów ludzkich, w tym linii komórkowej A 375 czerniaka, poprzez hamowanie syntezy GH i IGF-I i przywrócenie funkcji antyproliferacyjnej jądrowego czynnika p27 [58].

Dyskusja

GH zapewnia normalny wzrost i rozwój skóry, tkanki podskórnej oraz przydatków skóry, stymuluje receptory w poszczególnych komórkach, ma wpływ poprzez IGF-I na proliferację, różnicowanie, migrację i przeżycie fibroblastów, jak również keratynocytów i melanocytów. Zaburzenie tych procesów może mieć związek z rozwojem chorób skóry jak trądzik, nadmierna potliwość, łysienie androgenowe, a także nowotworów skóry lub innych zmian skórnych. Jednakże bezpośredni wpływ GH na komórki skóry pozostaje nie do końca poznany. Wiele badań wskazuje na udział w regulacji homeostazy naskórka, wywierany poprzez IGF. Analizy *in vitro* sugerują bezpośredni wpływ GH na regulację proliferacji melanocytów. Fakt ten może być wykorzystany w leczeniu czerniaka i jego przerzutów. IGF-I stymuluje receptor IGF-1Rs znajdujący się w keratynocytach warstwy bazalnej, wywołując proliferację i podtrzymując przeżycie keratynocytów. Wydaje się również możliwy wpływ IGF-I na naskórek, przebiegający niezależnie od GH. Terapia rekombinowanym hormonem wzrostu ma wiele zastosowań, jednak ze względu na możliwe działania niepożądane w obrębie skóry nie powinna być wykorzystywana w celach estetycznych.

1. Gunawardane K., Hansen T.K., Muller N. et al.: Normal Physiology of Growth Hormone in Adults DMSc. Endotext, 2015.
2. Casanueva F.F., Dieguez C.: Interaction between body composition, leptin and growth hormone status. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998;12, 297-314.
3. Kędzia A.: Diagnostyka zaburzeń wzrastania oraz możliwości leczenia dzieci i młodzieży z niedoborem wzrostu z regionu wielkopolskiego. Wydawnictwo Naukowe UAM w Poznaniu, Poznań, 2004.
4. Herrington J., Carter-Su C.: Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2001;12, 252.
5. Nilsson A., Ohlsson C., Isaksson O.G. et al.: Hormonal regulation of longitudinal bone growth. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1994;48, 150-158.
6. Cook J.J., Haynes K.M., Werther G.A.: Mitogenic effects of growth hormone in cultured human fibroblasts. Evidence for action via local insulin-like growth factor I production. *J. Clin. Invest.*, 1988;81, 206-212.
7. Jux C., Leiber K., Hugel U. et al.: Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-I production and expression of GH- and IGF-I-receptor in cultured rat chondrocytes. *Endocrinology*, 1998;139, 3296-3305.
8. Rosenfeld R.G., Rosenbloom A.L., Guevara-Aguirre J.: Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr. Rev.*, 1994;15, 369-390.
9. Maheshwari H.G., Silverman B.L., Dupuis J. et al.: Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: dwarfism of Sindh. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998;83, 4065-4074.
10. Altmeyer P., Paech V.: *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie*. Springer, Niemcy 2010.
11. Seiberg M.: Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res.*, 2001;14(4), 236-42.
12. Schaefer H., Redelmeier T.E.: Skin barrier: principles of percutaneous absorption. Karger, Basel, 1996, 1-42.
13. Watt F.M.: Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate. *Philos. Trans R Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 1998;353, 831-837.
14. Jabłońska S., Majewski S.: *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
15. Oakes S.R., Haynes K.M., Waters M.J.: Demonstration and localization of growth hormone receptor in human skin and skin fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992;75, 1368-1373.
16. Lobie P.E., Breipohl W., Lincoln D.T. et al.: Localization of the growth hormone receptor/binding protein in skin. *J. Endocrinol.*, 1990;126, 467-471.
17. Gilhar A., Ish-Shalom S., Pillar T. et al.: Effect of antiinsulin-like growth factor 1 on epidermal proliferation of human skin transplanted onto nude mice treated with growth hormone. *Endocrinology*, 1994;134, 229-232.
18. Werther G.A., Haynes K., Waters M.J.: Growth hormone (GH) receptors are expressed on human fetal mesenchymal tissues—identification of messenger ribonucleic acid and GH-binding protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993;76, 1638-1646.
19. Hill D.J., Riley S.C., Bassett N.S. et al.: Localization of the growth hormone receptor, identified by immunocytochemistry, in second trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992;75, 646-650.
20. Cook J.J., Haynes K.M., Werther G.A.: Mitogenic effects of growth hormone in cultured human fibroblasts. Evidence for action via local insulin-like growth factor I production. *J. Clin. Invest.*, 1988;81, 206-212.
21. Nabarro J.D.: Acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1987;26, 481-512.
22. Thorner M.O., Vance M.L., Horvath E. et al.: The anterior pituitary. *Textbook of endocrinology*. W. B. Saunders, Philadelphia 1992, 234.
23. Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S. et al.: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *Engl. J. Med.*, 1990;323, 1-6.
24. Blok G.J., de Boer H., Gooren L.J. et al.: Growth hormone substitution in adult growth hormone-deficient men augments androgen effects on the skin. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1997;47, 29-36.
25. Hermanns W., Wolf E.: Overgrowth of skin in growth hormone transgenic mice depends on the presence of male gonads. *J. Invest. Dermatol.*, 1999;113, 967-971.
26. Prahalada S., Stabinski L.G., Chen H.Y. et al.: Pharmacological and toxicological effects of chronic porcine growth hormone administration in dogs. *Toxicol. Pathol.*, 1998;26, 185-200.
27. Barreca A., Larizza D., Damonte G. et al.: Insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGF-binding protein-3 production by fibroblasts of patients with Turner's syndrome in culture. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82, 1041-1046.
28. Nissley S.P., Rechler M.M.: Somatomedin/insulin-like growth factor tissue receptors. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984;13, 43-67.
29. Ghahary A., Shen Q., Shen Y.J. et al.: Induction of transforming growth factor 1 by insulin-like growth factor-1 in dermal fibroblasts. *J. Cell Physiol.* 1998;174, 301-309.
30. Simard M., Manthos H., Gaid A. et al.: Ontogeny of growth hormone receptors in human tissues: an immunohistochemical study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996;81, 3097-102.
31. Horton R., Pasupuletti V., Antonipillai I.: Androgen induction of steroid 5 alpha-reductase may be mediated via insulin-like growth factor I. *Endocrinology*, 1993;133, 447-451.
32. Sneppen S.B., Main K.M., Juul A. et al.: Sweat secretion rates in growth hormone disorders. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2000;53(5), 601-608.
33. Richelsen B.: Action of growth hormone in adipose tissue. *Horm. Res.*, 1997;48, 105-110.
34. Richelsen B., Pedersen S.B., Kristensen K. et al.: Regulation of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and gene expression in adipose and muscle tissue by growth hormone treatment during weight loss in obese patients. *Metabolism*, 2000;49, 906-911.
35. Bredella M.A., Karastergiou K., Bos S.A. et al.: GH administration decreases subcutaneous abdominal adipocyte size in men with abdominal obesity. *Growth. Horm. IGF Res.*, 2017;35, 17-20.
36. Gartner M.H., Benson J.D., Caldwell M.D.: Insulin-like growth factors I and II expression in the healing wound. *J. Surg. Res.*, 1992;52, 389-394.
37. Herndon D.N., Barrow R.E., Kunkel K.R. et al.: Effects of recombinant human growth hormone on donor site healing in severely burned children. *Ann. Surg.*, 1990;211, 424-431.
38. Gilpin D.A., Rutan R.L., Barrow R.E. et al.: Recombinant Human Growth Hormone Accelerates Wound Healing in Children with Large Cutaneous Burns. *Annals of surgery*, 1994;220, 19-24.

39. Jørgensen P.H., Bang C., Andreassen T.T. et al.: Dose-response study of the effect of growth hormone on mechanical properties of skin graft wounds. *J. Surg. Res.*, 1995;58, 295-301.
40. Robertson J.G., Belford D.A., Ballard F.J.: Clearance of IGFs and insulin from wounds: effect of IGF-binding protein interactions. *Am. J. Physiol.*, 1999;276(4), 663-671.
41. Achar R.A., Silva T.C., Achar E. et al.: Use of insulin-like growth factor in the healing of open wounds in diabetic and non-diabetic. *Acta. Cir. Bras.*, 2014;29(2), 125-131.
42. Weber G., Neidhardt M., Schmidt A. et al.: Correlation of growth hormone and aetiology of psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.*, 1981;270(2), 129-140.
43. MacKie R.M., Beastall G.M., Thomson J.A.: Growth hormone levels in psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.*, 1983;275, 207.
44. Sell C., Ptasznik A., Chang C.D. et al.: IGF-1 receptor levels and the proliferation of young and senescent human fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993;194, 259-265.
45. Handler M.Z., Ross A.L., Shiman M.I. et al.: Potential role of human growth hormone in melanoma growth promotion. *Arch. Dermatol.*, 2012;148, 1179-1182.
46. Vora S., Ovhal A., Jerajani H. et al.: Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *British Journal of Dermatology*, 2008;159, 990-991.
47. Seleit I., Bakry O.A., Abdou A.G. et al.: Bodymass index, selected dietary factors and acne severity: are they related to in situ expression of insulin-like growth factor-1? *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 2014;36, 267-278.
48. Melnik B.C.: Evidence for acne-promoting effects of milk and other insulinotropic dairy products. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.*, 2011;67, 131-45.
49. Melnik B.C., Schmitz G.: Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology*, 2009;18, 833-841.
50. Bourguignon J.P., Pierard G.E., Ernoult C. et al.: Effects of human growth hormone therapy on melanocytic nevi. *Lancet*, 1993;341, 1505-1506.
51. Wyatt D.: Melanocytic nevi in children treated with growth hormone. *Pediatrics*, 1999;1104, 1045-1050.
52. Ezzat S., Melmed S.: Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991;72, 245-249.
53. Hall G., Gilchrist D.: Turner syndrome and its variants. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1990;37, 1421-1440.
54. Bozzola E., Giaccherio R., Barberi S. et al.: Sutton's nevus and growth hormone therapy. *Minerva Pediatrica*, 2004;56(3), 349-352.
55. Lincoln D.T., Sinowatz F., Temmim-Baker L. et al.: Growth hormone receptor expression in the nucleus and cytoplasm of normal and neoplastic cells. *Histochem. Cell Biol.*, 1998;109, 141-159.
56. Elahu G., Sustarsica B., Riia K. et al.: Human metastatic melanoma cell lines express high levels of growth hormone receptor and respond to GH treatment. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2013;441(1), 144-150.
57. Hassel J.C., Winnemoller D., Scharl M. et al.: STAT5 contributes to antiapoptosis in melanoma. *Melanoma Res.*, 2008;18, 378-385.
58. Szalontay L., Schally A.V., Popovics P. et al.: Novel GHRH antagonists suppress the growth of human malignant melanoma by restoring nuclear p27 function. *Cell Cycle*, 2014;13, 2790-2797.