



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Iek. Magdalena Bosak-Prus

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu, Katedra i Klinika
Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, młodszy asystent

Ocena profilu oreksyny A i greliny u dzieci niskorosłych.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych zakresie medycyny

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Piontek

Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii Instytutu
„Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka”

Dr hab. n. med. Katarzyna Ziara

Katedra i Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Wrocław, 18.04. 2014r

ŻYCIORYS

Magdalena Bosak- Prus

Data i miejsce urodzenia: Legnica, 08.07.1981

Wykształcenie:

2014- Dyplom specjalizacyjny z pediatrii

2000 - 2006 – Studia na wydziale lekarskim Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ukończone z wynikiem dobrym

1996 - 2000 – Liceum Ogólnokształcące nr I w Legnicy

1988- 1996- Szkoła Podstawowa nr 12 w Legnicy

Doświadczenie zawodowe:

03.03.2008-30.12.2013 - specjalizacja w dziedzinie pediatrii w Klinice Endokrynologii i
Diabetologii Wieku Rozwojowego SPSK nr 1 we Wrocławiu

01.10.2006- 01.10.2007- staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we
Wrocławiu

Dorobek naukowy:

Współautorka 4 publikacji i 2 doniesień zjazdowych.

Publikacje:

1. Noczyńska A, Zubkiewicz- Kucharska A, Bosak- Prus M: Występowanie celiakii oraz chorób autoimmunologicznych tarczycy u dzieci z cukrzycą typu 1 z regionu Dolnego Śląska. *Pediatrica Polska* 2011; 86, 5;
2. Noczyńska A, Zubkiewicz- Kucharska A, Bosak- Prus M: Dysgerminoma i gonadoblastoma u 19-letniej dziewczynki z dysgenezją gonad 46 XY. *Pediatrica Polska* 2011; 86, 6;
3. Noczyńska A, Mysiek-Prucnal M, Bosak- Prus M.: Stan zdrowia dzieci wrocławskich z klas I- III szkół podstawowych. *Doniesienia wstępne. Endokrynologia Pediatryczna* 2011; 10, suplement 1 (10); 53–54.
4. Anna Noczyńska, Magdalena Bosak-Prus, Monika Mysiek-Prucnal, Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska.: Wpływ nadmiernej masy ciała i biernego palenia papierosów na występowanie chorób alergicznych u dzieci wrocławskich z pierwszych klas szkoły podstawowej. *Pediatr. Pol.* 2012 T.87 nr 5;

Doniesienia zjazdowe:

1. Noczyńska A, Bosak- Prus M. : Zespół metaboliczny. III Zjazd PFPCC
2. Noczyńska A, Bosak- Prus M. : Zespół metaboliczny u 6-letniego chłopca. XIII Konferencja Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego Polpediab.

STRESZCZENIE

Analizując schemat transdukcji sygnału wzrostowego ujawniono wiele potencjalnych zaburzeń w drodze przekazu sygnału mogących upośledzać proces wzrastania. Niektóre z nich, jak na przykład mutacje pojedynczego lub wielu genów syntetyzujących czynniki wzrostowe i/lub ich receptory, dość dobrze zbadano, jednak istnieje szereg nie zidentyfikowanych dotąd czynników, które mogą decydować o wzroście ostatecznym. Według najnowszych doniesień należą do nich grelina i oreksyny, zwłaszcza oreksyna A (OxA). Złożona rola zarówno OxA, jak i greliny jako neurotransmiterów oraz hormonów oraz ich zaangażowanie w liczne procesy fizjologiczne sugeruje, że mogą one spełniać rolę łączącą informacje o stanie odżywienia oraz homeostazie energetycznej oraz o procesach wzrastania. Przeprowadzone dotychczas badania nie dały jednoznacznej odpowiedzi, jaki wpływ wywiera OxA na wydzielanie hormonu wzrostu (GH). Natomiast wyniki opublikowanych do tej pory prac dotyczących oddziaływania greliny na oś somatotropinową wskazują na jej stymulujący wpływ na syntezę GH. Brak w piśmiennictwie światowym prac opisujących oddziaływanie OxA i greliny na rozwój i proces wzrastania w grupie pacjentów pediatrycznych.

Cel pracy:

- ❖ ocena wydzielania OxA i greliny u dzieci z niedoborem wzrostu przed okresem pokwitania.
- ❖ Ocena wpływu OxA i greliny na nieprawidłowości w zakresie sekrecji GH w grupie niskorosłych dzieci.
- ❖ Ocena związku OxA i greliny z stopniem wyrównania metabolicznego dzieci (masa ciała, BMI, wiek kostny i glikemia na czczo).

Materiał i metody: Badaniami objęto 64 dzieci (22 dziewcząt i 42 chłopców) w wieku 3 do 13 lat, w okresie przedpokwitaniowym, diagnozowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego UMW z powodu niskorosłości (wzrost < 3 centyla), których podzielono na trzy grupy. Kryterium podziału stanowił poziom GH w profilu nocnym i testach stymulacji. Grupę kontrolną stanowiło 19 dzieci (6 dziewcząt, 13 chłopców), u których wzrost i masa ciała odpowiadały normie dla wieku i płci (25-75 centyl), bez cech pokwitania, nieobciążonych chorobą przewlekłą. U wszystkich osób biorących udział w badaniu wykonano pomiary antropometryczne, wyliczono wskaźnik masy ciała oraz odchylenie standardowe wzrostu. Dla oceny wzrostu posłużono się obowiązującymi w Polsce siatkami centylowymi. Każde dziecko było mierzone 3-krotnie w Poradni Przyklinicznej (0, 3, 6 miesięcy). W oparciu o uzyskane pomiary obliczono tempo wzrastania. Stopień dojrzałości płciowej oceniono wg skali Tannera, a wiek kostny

porównano do norm atlasu Greulich-Pyła. Oceniono wydzielanie GH, funkcje tarczycy, gonad i nadnerczy. Oznaczono stężenie IGF-1, lipidogram i stężenie glukozy na czczo.

Wyniki: Różnice średniego stężenia OxA w poszczególnych grupach niskorosłych dzieci oraz w porównaniu do grupy kontrolnej nie były istotne statystycznie. Wykazano różnicę na granicy istotności statystycznej pomiędzy stężeniem OxA, a stopniem niedoboru wzrostu ($p = 0,0509$). U dzieci z SD wzrostu $\leq -2,5$ stężenie OxA było wyższe niż u dzieci z SD wzrostu $> -2,5$, co pozwoliło stwierdzić, że u dzieci z dużym deficytem wzrostu stężenie OxA było wyższe. Obserwowano różnicę na granicy istotności statystycznej pomiędzy tempem wzrastania a wskaźnikiem IGFBP-3/OxA ($p = 0,0659$). U dzieci rosnących powyżej 5 cm/rok stosunek ten jest niższy w porównaniu do dzieci rosnących wolniej, tzn. < 5 cm/rok. W grupie dzieci z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu podczas snu. wykazałam dodatnią i istotnie statystyczną korelację średniego stężenia OxA i odchyleniem standardowym stężenia IGF-1 ($p = 0,002$). Im wyższy był poziom OxA, tym większa była wartość odchylenia standardowego IGF-1, a zatem tym większe jego stężenie u badanego dziecka. W grupie dzieci niskorosłych z prawidłowym wydzielaniem GH w testach stymulacji obserwowano tendencję do dodatniej zależności pomiędzy glikemią na czczo, a stężeniem OxA ($p = 0,099$).

Nie udało się wykazać istotnej statystycznie różnicy stężeń greliny pomiędzy poszczególnymi grupami niskorosłych dzieci. Stwierdzono istotnie statystyczną różnicę stężeń greliny pomiędzy grupą dzieci ze zdiagnozowaną somatotropinową niedoczynnością przysadki, a grupą kontrolną (G II vs GK $p = 0,032$). Wykazano znamienne statystyczną różnicę średnich stężeń greliny pomiędzy grupą dzieci z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu po zaśnięciu, a grupą kontrolną (G I vs GK $p = 0,0439$).

W grupie dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH w testach stymulacji stwierdzono ujemną, istotnie statystyczną zależność pomiędzy stężeniem greliny, a odchyleniem standardowym IGF-1 ($p = 0,051$). W prezentowanej pracy u wszystkich badanych niskorosłych dzieci wykazano ujemną, istotną statystycznie korelację masy ciała ze stężeniem greliny ($p = 0,011$). W całej badanej populacji dzieci wykazano ujemną, istotną statystycznie korelację pomiędzy masą ciała, a stężeniem greliny ($p = 0,022$). W grupie dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH w profilu nocnym (G I) stwierdzono istotnie statystyczną ($p = 0,034$), ujemną korelację masy ciała ze stężeniem greliny oraz ujemną, istotnie statystycznie zależność SD masy ciała ze stężeniem greliny ($p = 0,02$). W grupie I wykazałam dodatnią, na granicy istotności statystycznej ($p = 0,098$), zależność pomiędzy stężeniem greliny, a średnim stężeniem GH w teście stymulacyjnym. W grupie dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH w testach stymulacji

wykazano ujemną, na granicy istotności statystycznej, zależność między glikemią na czczo a stężeniem greliny ($p=0,070$) oraz tendencję do negatywnej zależności pomiędzy stężeniem greliny, a wartością wskaźnika IGF-1/IGFBP-3 u wszystkich badanych niskorosłych dzieci ($p=0,091$).

U wszystkich badanych niskorosłych dzieci wykazano dodatnią istotną statystycznie zależność pomiędzy wiekiem kostnym, a stężeniem IGF-1 ($p=0,0$). Dodatnią, istotną statystycznie zależność pomiędzy wiekiem kostnym, a stężeniem IGF-1 stwierdzono u dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH w testach stymulacyjnych ($p=0,0$), zaś w grupie dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH po zaśnięciu wykazano dodatnią, ale nie istotną statystycznie ($p=0,06$) zależność wieku kostnego i stężenia IGF-1.

W grupie dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH w testach stymulacji wykazano dodatnią, istotną statystycznie korelację glikemii na czczo ze stężeniem IGF-1 ($p=0,008$). Wśród wszystkich badanych niskorosłych dzieci stwierdzono dodatnią, na granicy istotności statystycznej, zależność pomiędzy glikemią na czczo, a stężeniem IGF-1 ($p=0,057$).

W prezentowanej pracy w całej populacji niskorosłych dzieci oraz w podziale na poszczególne grupy, stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację wieku kostnego ze wzrostem ($p=0,0$ vs $p=0,0$ vs $p=0,02$ vs $p=0,001$).

Wnioski:

- ❖ Stężenie greliny jest obniżone zarówno u pacjentów ze zdiagnozowaną somatotropinową niedoczynnością przysadki, jak i grupą niskorosłych dzieci, u których wydzielanie GH po zaśnięciu było prawidłowe w porównaniu z dziećmi z grupy kontrolnej, co może przemawiać za defektem syntezy greliny w grupie dzieci z niedoborem wzrostu.
- ❖ W grupie dzieci z prawidłowym wydzielaniem GH w testach stymulacji wykazano ujemną zależność pomiędzy stężeniem greliny, a odchyleniem standardowym IGF-1, co może sugerować, że grelina moduluje osoczowe stężenie IGF-1 na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego.
- ❖ U dzieci z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu w godzinach nocnych wykazano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem OxA, a odchyleniem standardowym IGF-1, co pozwala przypuszczać, że adekwatna do stopnia rozwoju pacjentów sekrecja OxA korzystnie wpływa na produkcję IGF-1.
- ❖ U niskorosłych dzieci stwierdzono tendencję do ujemnej zależności pomiędzy stężeniem OxA a stopniem niedoboru wzrostu u dziecka. U dzieci z dużym deficytem wzrostu (SD wzrostu $\leq -2,5$) stężenie OxA było wyższe w porównaniu z dziećmi,

u których niedobór wzrostu był mniejszy (SD wzrostu > - 2,5), co również może przemawiać za hamującym wpływem OxA na oś somatotropinową.

- ❖ U wszystkich badanych niskorosłych dzieci oraz dzieci z grupy kontrolnej stężenie greliny było tym wyższe, im mniejsza była masa ciała badanych pacjentów. Wskazuje to na stymulujący wpływ greliny na łaknienie i lipogenezę, co z kolei pociąga za sobą zwiększenie masy ciała.
- ❖ Nie wykazano zależności między stężeniem OxA, a wydzielaniem GH u dzieci niskorosłych.
- ❖ Nie wykazano zależności między stężeniem OxA, a współczynnikiem masy ciała (BMI) u dzieci niskorosłych.