

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Badania ostatnich dekad wskazują, iż hormony osi somatotropinowej nie tylko regulują wzrastanie organizmu, ale wykazują także wielokierunkowy wpływ na szereg procesów metabolicznych. Co więcej, dane literaturowe ostatnich lat przedstawiają poszczególne peptydy tej osi jako potencjalne markery prognostyczne rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 czy stłuszczenia wątroby, a także niektórych nowotworów. Ryzyko rozwoju powyższych chorób jest również ściśle związane z otyłością, która także w wieku rozwojowym przyjmuje aktualnie rozmiary ogólnoświatowej epidemii. Jednak ocena osi GH – IGF-1 – IGFBPs w kontekście występowania otyłości przedstawia w wielu aspektach niejednoznaczne wyniki. W związku z tym zasadnym wydaje się podejmowanie badań próbujących oceniać zależności występujące pomiędzy otyłością i stopniem jej nasilenia a elementami osi somatotropinowej zanim będzie podejmowało się próby powiązania peptydów tej osi z rozwojem powikłań metabolicznych i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego.

**Cel:** Nadrzędnym celem pracy była ocena osi GH – IGF-1 u dzieci i młodzieży z otyłością. Realizację celu pracy zamierzono poprzez:

1. Porównanie sekrecji GH po wysiłku fizycznym między chłopcami z prawidłową masą ciała a chłopcami z rozpoznaną nadwagą i otyłością;
2. Poszukiwanie zależności między BMI a stężeniami IGF-1, IGFBP-3 i wartością IGF-1/IGFBP-3 we krwi;
3. Ocenę wpływu wieku i stopnia dojrzałości płciowej, płci, stopnia otyłości i czasu trwania nadmiernej masy ciała na stężenia IGF-1, IGFBP-3 i wartość IGF-1/IGFBP-3 we krwi;
4. Poszukiwanie ewentualnej relacji między składem masy ciała a stężeniami IGF-1, IGFBP-3 i wartością IGF-1/IGFBP-3 we krwi;
5. Próbę określenia zależności między stężeniami IGF-1, IGFBP-3 i wartością IGF-1/IGFBP-3 a stężeniem insuliny i insulinoopornością;
6. Analizę korelacji między stężeniami IGF-1, IGFBP-3 i wartością IGF-1/IGFBP-3 we krwi a stłuszczeniem wątroby.

**Pacjenci i metody:** Do badania zostało włączonych łącznie 206 dzieci w wieku 7-17 lat: normo-wagowych (n=15), z nadwagą (n=26) i z otyłością (n=165). Dzieci z otyłością przydzielono do jednej z kategorii otyłości zgodnie z aktualnymi kryteriami: otyłość I° (n=83), II° (n=53), III° (n=29). U każdego z pacjentów oceniono IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy krwi. Wyliczono także stosunek mas molarnych IGF-1/IGFBP-3 jako wykładnik wolnej frakcji IGF-1. Wyliczono wartości z-score powyższych parametrów, których użyto następnie w analizach statystycznych. Pacjentom oceniono ponadto skład masy ciała metodą impedancji bioelektrycznej. Wykonano USG jamy brzusznej z oceną wątroby. Oznaczono insulinooporność na podstawie pomiaru insulinemii na czczo oraz HOMA-IR. W grupie 53 chłopców nie różniących się znacząco wiekiem i stopniem dojrzałości płciowej, zróżnicowanych natomiast istotnie pod względem BMI i składu masy ciała (kontrola vs nadwaga vs otyłość), dokonano dodatkowo oceny sekrecji GH w odpowiedzi na umiarkowany wysiłek fizyczny – 30-minutowy marsz na bieżni.

**Wyniki:** W analizie zależności pomiędzy wyrzutem GH tuż po zakończeniu wysiłku fizycznego a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie (FM-c%) ujawniono istotną odwrotną korelację pomiędzy parametrami. Ponadto wykazano istotną różnicę sekrecji GH w odpowiedzi na wysiłek fizyczny pomiędzy ocenianymi grupami, a w układzie skorelowanym o FM-c% w teście post-hoc uwidoczniło się, iż wyrzut GH był najwyższy w grupie kontrolnej, a najniższy w otyłości.

W analizie wartości z-score peptydów obwodowej części osi somatotropinowej w ocenie całej populacji badanej wykazano, iż wartość z-score IGF-1 zmienia się w istotny sposób kwadratowy (w ocenie kontrastów p dla trendu = 0,012): wraz ze wzrostem BMI IGF-1 początkowo rośnie, osiągając średnią wartość maksymalną w grupie dzieci z otyłością I°, po czym obserwujemy liniowo malejący poziom parametru wraz ze wzrostem stopnia otyłości. Wykazano również znamienne odwrotną zależność między z-score IGF-1 a BMI w grupie dzieci z otyłością. W analizie dzieci z rozpoznaną otyłością wykazano, iż wartości z-score IGF-1, IGFBP-3 i IGF1/IGFBP-3 wykazują zależność od wieku, stopnia dojrzałości płciowej i płci: dzieci <12rż. (Tanner 1,45±0,62) charakteryzowały się wyższymi wartościami z-score IGF-1 i IGF-1/IGFBP-3 w porównaniu z dziećmi ≥12rż. (Tanner 3,92±1,04). Z kolei, z-score IGFBP-3 był istotnie wyższy wśród otyłych chłopców w porównaniu z ich rówieśnikami. Uwidoczniło się również znamienne różnice w wartościach z-score parametrów w podgrupach osobno dziewczynek i chłopców w zależności od wieku i stopnia dojrzałości płciowej. Natomiast w ocenie wartości z-score IGF-1, IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3 w zależności od składu masy ciała wykazano istotne ujemne



korelacje wszystkich powyższych parametrów z FM-c i zawartością tkanki tłuszczowej trzewnej (FM-t), ale głównie wśród dziewczynek <12rż.

Wykazano, iż parametry określające insulinooporność (insulinemia na czczo i HOMA-IR) zależą od masy ciała: zarówno wartości powyższych zmiennych, jak i procent dzieci charakteryzujących się insulinoopornością w poszczególnych podgrupach BMI znamienne wrastały wraz ze wzrostem wskaźnika wagowo-wzrostowego. W związku z powyższym w ocenie zależności pomiędzy z-score peptydów osi IGF-1 – IGFBP-3 a insulinemią i HOMA-IR uwzględniono BMI jak zmienną towarzyszącą. Wykazano istotne dodatnie korelacje w zakresie analizy IGF-1 i IGF-1/IGFBP-3. Uwidoczniono również, iż dzieci z insulinoopornością charakteryzowały się znamienne wyższymi wartościami z-score IGF-1 i IGFBP-3 i bliskimi istotności wyższymi wartościami z-score IGF-1/IGFBP-3.

Uwidoczniono również znamiennej zależność pomiędzy stłuszczeniem wątroby a stanem odżywienia: częstość występowania NAFLD istotnie wrastała wraz ze wzrostem BMI. Dlatego także analizę zależności z-score IGF-1, IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3 oraz NAFLD skorygowano o wartość BMI. Nie wykazano znamienych różnic w wartościach z-score ocenianych peptydów pomiędzy dziećmi z i bez stłuszczenia wątroby. Wykazano jednak, iż w zróżnicowanej pod względem stanu odżywienia grupie dzieci zależności pomiędzy z-score IGF-1 i IGFBP-3 a stanem wątroby nie przebiegają równolegle w podgrupach BMI.

#### **Wnioski:**

1. Wielkość sekrecji GH w odpowiedzi na wysiłek fizyczny zależy od składu i masy ciała: zmniejsza się wraz ze zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wraz ze wzrostem wartości BMI u dzieci.
2. Zmniejszona sekrecja GH w otyłości u dzieci nie wiąże się z adekwatnie obniżonymi stężeniami IGF-1 i IGFBP-3, ani nie wpływa na ich proporcję (IGF-1/IGFBP-3) w krążeniu.
3. Nadmierna masa ciała w swoim wpływie na stężenie IGF-1 nie oddziałuje według klasyfikacji opartej o przyjęte wskaźniki BMI, gdyż poczynając od dzieci normo-wagowych, poprzez nadwagowe, aż po te z I stopniem otyłości zdaje się promować wzrost stężenia tego hormonu, aby dopiero przy dalszym nasileniu otyłości ujawniać już liniowe zmniejszenie jego stężenia we krwi.
4. Stężenia w surowicy białek IGF-1 i IGFBP-3 oraz wartość IGF-1/IGFBP-3 wykazują zależność od insulinooporności, co zbiega się z nasileniem otyłości, ale dopiero wtórnie pozostają w relacji do aktualnego stanu odżywienia dzieci.
5. Stężenia w surowicy białek IGF-1 i IGFBP-3 wykazują zależność od składu masy ciała - jego komponenty tłuszczowej, która ma związek z płcią, wiekiem i stopniem dojrzałości płciowej otyłych dzieci.
6. Masa ciała znamienne wpływa na występowanie NAFLD, dlatego zależność między stłuszczeniem wątroby a białkami IGF-1 i IGFBP-3 powinna być oceniana w relacji do aktualnego stanu odżywienia.