

Praca oryginalna • Original Article

# Biochemiczne markery przebudowy kości, aktywności płytki wzrostowej i syntezy kolagenu typu III u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki, zespołem Turnera i zespołem Pradera-Williego leczonych hormonem wzrostu

## Biochemical markers of bone metabolism, growth plate activity and type III collagen synthesis in children with growth hormone deficiency, Turner syndrome and Prader-Willi syndrome treated with growth hormone

Maciej Jaworski<sup>1</sup>, Maria Ginalska-Malinowska<sup>2</sup>, Elżbieta Karczmarewicz<sup>1</sup>,  
Edyta Kryskiewicz<sup>1</sup>, Paweł Płudowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

### Streszczenie

Celem pracy była ocena zmian stężenia wybranych markerów metabolizmu kostnego oraz markera aktywności płytki wzrostowej i markera syntezy kolagenu typu III oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP), zespołem Turnera (ZT) i zespołem Pradera-Williego (PWS) leczonych hormonem wzrostu. Grupę badaną stanowiło 54 dzieci, w tym 27 chłopców i 27 dziewcząt, w wieku 2 do 16 lat zakwalifikowanych do leczenia hormonem wzrostu, w tym 37 pacjentów z SNP, 12 pacjentów z ZT i 5 pacjentów z PWS. Oznaczenia stężeń markerów metabolizmu kostnego (PINP i CTx), markera aktywności płytki wzrostowej (NT-proCNP), markera syntezy kolagenu typu III (PIIINP) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) wykonano w surowicy przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu i po 3 miesiącach terapii. Stężenia IGF-1, CTx i PINP oznaczono metodą elektrochemiluminescencji, stężenie PIIINP oznaczano metodą radioimmunologiczną a stężenie NT-proCNP oznaczono metodą immunoenzymatyczną. U pacjentów z SNP i ZT zaobserwowano statystycznie znamienne przyrosty stężeń wszystkich oznaczanych markerów, przy czym przyrost dla IGF-1 był największy (100-110%) a dla NT-proCNP najmniejszy (~15%), przyrosty dla pozostałych były rzędu 50-70%. Natomiast u dzieci z PWS przyrosty stężeń PIIINP i NT-proCNP nie osiągnęły progu istotności statystycznej, przyrosty dla CTx i PINP były nieznacznie mniejsze (50-55%) a tylko przyrosty stężeń IGF-1 były podobne do tych obserwowanych u dzieci z SNP i ZT. Wydaje się, że zmiany stężeń markerów metabolizmu kostnego oraz markera aktywności płytki wzrostowej i markera syntezy kolagenu typu III odzwierciedlają terapeutyczne działanie hormonu wzrostu u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki, zespołem Turnera i zespołem Pradera-Williego.

### Summary

The aim of the study was to assess the changes of concentrations of biochemical markers of bone metabolism, growth plate activity and type III collagen synthesis in children with growth hormone deficiency (GHD), Turner syndrome (TS) and Prader-Willi syndrome (PWS) treated with growth hormone. Study group included 54 children, 27 boys and 27 girls, aged 2-16 yrs, among them 37 children with GHD, 12 children with TS and 5 children with PWS. Concentrations of markers of bone metabolism (PINP and CTx), growth plate activity marker (NT-proCNP), type III collagen synthesis marker (PIIINP) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) were determined before start and after 3 months of therapy. Concentrations of IGF-1, CTx and PINP were determined with using electrochemiluminescence method, PIIINP with using radioimmunoassay and NT-proCNP by immunoenzymatic assay. In children with GHD and TS concentrations of all markers significantly increased after 3 months of growth hormone therapy. The highest increase was observed for IGF-1 (100-110% of initial concentration) while the lowest was for NT-proCNP (~15%); for other markers increases were moderate (50-70%). In children with PWS increase of PIIINP

and NT-proCNP did not reach significance level, increase of CTx and PINP were slightly lower (50-55%) than in children with GHD and TS but statistically significant. Only increase for IGF-1 in children with PWS was comparable to these observed in these with GHD and TS.

It seems, that changes of concentrations of biochemical markers of bone metabolism, growth plate activity and type III collagen synthesis reflect different pattern of therapeutic activity of growth hormone in children with growth hormone deficiency, Turner syndrome and Prader-Willi syndrome.

**Słowa kluczowe:** dzieci, hormon wzrostu, insulinopodobny czynnik wzrostowy 1, kolagen typu III, markery biochemiczne metabolizmu kostnego, płytka wzrostowa, somatotropinowa niedoczynność przysadki, zespół Pradera-Williego, zespół Turnera

**Key words:** bone turnover markers, children, collagen type III, growth hormone, growth hormone deficiency, growth plate, insulin-like growth factor 1, Prader-Willi syndrome, Turner syndrome

## Wstęp

Hormon wzrostu jest stosowany na świecie w leczeniu niedoboru wzrostu u dzieci od ponad 50 lat [wg 1]. Początkowo jedynym wskazaniem do terapii był niedobór endogennego hormonu wzrostu, związany z wrodzoną lub nabytą niedoczynnością przysadki. Lata doświadczeń oraz postęp wiedzy na temat działania preparatów hormonu wzrostu i efektów ich stosowania zaowocowały rozszerzeniem wskazań do terapii. W latach 90-tych wprowadzono stosowanie hormonu wzrostu u pacjentek niskorosłych z zespołem Turnera, w dalszych latach u dzieci niskich z przewlekłą niewydolnością nerek, hipotrofią wewnątrzmaciczną, izolowanym niedoborem wzrostu, zespołem Noonan i zespołem Pradera-Williego [2,3]. W tym ostatnim schorzeniu wskazaniem do podania hormonu jest nie tylko niedobór wzrostu, ale przede wszystkim ogólnoustrojowe zaburzenia metaboliczne (otyłość i niekorzystne zmiany w profilu lipidów) oraz hipotonia mięśniowa – typowe objawy tego zespołu [4]. W Polsce, w ośrodkach endokrynologii wieku rozwojowego, leczenie hormonem wzrostu prowadzi się u dzieci z niedoczynnością przysadki, zespołem Turnera oraz z zespołem Pradera-Williego.

Hormon wzrostu jest głównym czynnikiem regulującym wzrost ciała na długość [5], a jego działanie jest mediowane za pośrednictwem insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) [6,7]. Wpływ hormonu wzrostu na procesy wzrastania można mierzyć poziomem markerów metabolizmu kostnego [8]. Są one czułym i szybkim wskaźnikiem zmian metabolizmu kostnego. Bardzo szybko po rozpoczęciu terapii hormonem wzrostu poziom markerów wzrasta a już po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii ustala się nowy poziom ich stężenia w surowicy, który nie zmienia się w następnych miesiącach leczenia [9,10]. Dotychczas w monitorowaniu metabolizmu kostnego stosowano markery takie jak: frakcja kostna alkalicznej fosfatazy (b-ALP), pirydynolina (PYR), dezoksypirydynolina (DPYR), glikozydy hydroksylizyny, osteokalcyna (OC), N-końcowy propeptyd kolagenu typu I (PINP), C-końcowy propeptyd kolagenu typu I (PICP), C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (CTx), N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (NTx) i C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (ICTP) [9-15]. Obecnie do badania metabolizmu kostnego

wykorzystuje się coraz częściej markery oznaczane w surowicy metodami automatycznymi. Charakteryzują się one większą dokładnością i mniejszym błędem pomiarowym, najczęściej są to CTx i PINP [16,17]. Dostępny jest także marker syntezy kolagenu typu III (N-końcowy propeptyd kolagenu typu III, PIIINP), który jest specyficzny dla tkanek miękkich [18,19] oraz marker aktywności płytki wzrostowej (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu C, NT-proCNP) [20,21]. Jednak markery oznaczane w surowicy metodami automatycznymi były bardzo rzadko wykorzystywane w badaniach u dzieci leczonych hormonem wzrostu, a niektóre z nich (NT-proCNP) nigdy nie były oznaczane u tych pacjentów.

Celem pracy była ocena zmian stężenia markerów metabolizmu kostnego oznaczanych w surowicy oraz markerów aktywności płytki wzrostowej i syntezy kolagenu typu III oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki, zespołem Turnera i zespołem Pradera-Williego leczonych hormonem wzrostu.

## Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 54 dzieci, w tym 27 chłopców i 27 dziewcząt, w wieku 2 do 16 lat zakwalifikowanych do leczenia hormonem wzrostu wg standardowych kryteriów [22], w tym 37 pacjentów z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP), 12 pacjentów z zespołem Turnera (ZT) i 5 pacjentów z zespołem Pradera-Williego (PWS). Żadne z dzieci nie było uprzednio leczone hormonem wzrostu. Stosowano standardowe dawki hormonu wzrostu, tj. u dzieci z SNP 0,3-1 j/kg/tydz, u dzieci z ZT 1-1,4 j/kg/tydz. a u dzieci z PWS 0,7-1,4 j/kg/tydz. Kryteriami wyłączenia z badania były: zespół wad wrodzonych, wady układu kostnego, moczowego, przewodu pokarmowego, wrodzone zaburzenia metaboliczne, niewydolność wątroby lub nerek, cholesteaza, terapia fenobarbitem, heparyną, sterydoterapia, wystąpienie złamania kości w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub unieruchomienie. W Tabeli I przedstawiono charakterystykę antropometryczną grupy badanej a w Tabeli II początkowe stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostowego, markerów metabolizmu kostnego i syntezy kolagenu typu III oraz markera aktywności płytki wzrostowej. Przyjęto podział na grupy wiekowe: <10 r.ż., 10–15 r.ż. i >15r.ż. [23]. Na prze-

Tabela I  
Charakterystyka grupy badanej w podziale na schorzenia

		Mediana	Minimum	Maksimum
SNP (n=37) chłopcy=25, dziewczęta=12	wiek [lata]	11,4	2,9	16,3
	masa [kg]	26,0	8,6	58,6
	wysokość [cm]	125,3	77,8	154,8
	wiek kostny [lata]	9,4	1,0	14,2
	wiek wzrostowy [lata]	7,6	0,9	12,3
ZT (n=12) chłopcy=0 dziewczęta=12	wiek [lata]	8,4	4,6	14,1
	masa [kg]	21,6	13,2	52,0
	wysokość [cm]	115,4	95,4	142,3
	wiek kostny [lata]	6,4	2,8	12,5
	wiek wzrostowy [lata]	5,7	2,9	10,1
PWS (n=5) chłopcy=2 dziewczęta =3	wiek [lata]	2,8	1,8	3,7
	masa [kg]	12,9	9,8	13,8
	wysokość [cm]	86,8	78,0	93,8
	wiek kostny [lata]	2,2	0,8	2,2
	wiek wzrostowy [lata]	2,1	1,3	2,8

SNP – somatotropinowa niedoczynność przysadki

ZT – zespół Turnera

PWS – zespół Pradera-Williego

Tabela II

Początkowe stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostowego, markerów metabolizmu kostnego i syntezy kolagenu typu III oraz markera aktywności płytki wzrostowej u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki, zespołem Turnera i zespołem Pradera-Williego w podziale na grupy wiekowe

	Grupa wiekowa											
	<10 r.ż.				10 – 15 r.ż.				>15 r.ż.			
	n	Mediana	Min.	Maks.	n	Mediana	Min.	Maks.	n	Mediana	Min.	Maks.
Somatotropinowa Niedoczynność Przysadki												
IGF-1 (ng/ml)	14	104,0	5,8	214,1	21	185,1	21,8	370,6	2	159,5	106,4	212,6
CTx (ng/ml)	14	1,21	0,37	1,73	21	1,39	0,71	2,64	2	1,09	0,89	1,30
PINP (ng/ml)	14	412,1	43,7	679,4	21	506,3	221,3	899,9	2	391,3	277,1	505,5
PIIINP (ng/ml)	14	7,34	3,26	13,63	21	8,55	5,18	16,16	2	6,48	6,24	6,72
NT-proCNP (pmol/l)	14	11,25	7,76	30,52	21	10,38	2,89	26,57	2	7,65	5,44	9,86
Zespół Turnera												
IGF-1 (ng/ml)	9	128,0	42,6	159,3	3	283,6	194,9	550,2				
CTx (ng/ml)	9	1,42	0,89	1,77	3	1,33	0,88	1,73				
PINP (ng/ml)	9	441,5	188,1	625,5	3	587,8	448,6	594,4				
PIIINP (ng/ml)	9	7,90	3,84	12,26	3	12,15	8,34	12,72				
NT-proCNP (pmol/l)	9	11,88	8,27	21,25	3	9,91	9,03	11,07				
Zespół Pradera-Williego												
IGF-1 (ng/ml)	5	50,37	28,04	98,53								
CTx (ng/ml)	5	1,17	0,70	1,55								
PINP (ng/ml)	5	656,3	337,7	731,5								
PIIINP (ng/ml)	5	8,59	6,38	15,52								
NT-proCNP (pmol/l)	5	13,96	7,22	19,15								

n – liczba pacjentów

proceedzenie badań uzyskano zgodę właściwej Komisji Bioetycznej. Przed włączeniem do badania uzyskano pisemną zgodę od rodziców/prawnych opiekunów dziecka. Oznaczenia stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostu

(IGF-1), markerów metabolizmu kostnego (PINP i CTx), markera syntezy kolagenu typu III (PIIINP) i markera aktywności płytki wzrostowej (NT-proCNP) wykonano przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu i po 3 miesiącach

terapii. Oznaczenia stężeń markerów wykonano w surowicy krwi pobranej od dziecka będącego na czczo, w godzinach 8-9 rano. Stężenie IGF-1 oznaczono metodą ECLIA na aparacie Liaison (DiaSorin). Stężenia CTx i PINP w surowicy oznaczono metodą elektrochemiluminescencji (ECLIA) na aparacie Elecsys (Roche Diagnostics). Stężenie PIIINP w surowicy oznaczano metodą radioimmunologiczną (RIA) zestawem firmy Orion Diagnostica. Stężenie NT-proCNP oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) zestawem firmy Biomedica Gruppe na aparacie Varioskan Flash (Thermo Scientific).

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 5.5 PL oraz GraphPad Prism 3.02. Analizowano zmiany stężeń markerów pomiędzy punktem zerowym badania a punktem 3 miesiące. Jako poziom odniesienia przyjęto stężenie markerów w punkcie 0 badania. Zmiany procentowe stężeń markerów obliczano indywidualnie dla każdego pacjenta, odnosząc różnicę pomiędzy stężeniem markera w punktach 0 i 3 mies. do stężenia markera w punkcie 0. Do oceny istotności statystycznej zastosowano nieparametryczny test Wilcoxon'a dla jednej grupy, porównując medianę w grupie badanej z hipotetyczną wartością zero, która wystąpiłaby, gdyby leczenie hormonem wzrostu nie wpływało na stężenia oznaczanych markerów. W przypadku grupy dzieci z zespołem Pradera-Williego zastosowano parametryczny test t-Studenta dla jednej grupy, ze względu na to, że przy liczebności grupy równej 5 niemożliwe jest uzyskanie istotności statystycznej w teście Wilcoxon'a, niezależnie o tego, jak duże byłyby różnice od hipotetycznego zera [24]. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Mediany oraz zakresy wartości procentowych zmian stężeń markerów dla poszczególnych schorzeń przedstawiono w tabelach III, IV i V, odpowiednio dla pacjentów z SNP, ZT i PWS. Największe przyrosty procentowe obserwowano dla IGF-1, niezależnie od rodzaju schorzenia. Dla pacjentów z SNP mediana przyrostu stężenia IGF-1 wynosiła 97,44% ( $p < 0,0001$ ), dla ZT 113,84% ( $p < 0,001$ ) a dla PWS 110,09% ( $p < 0,01$ ). Mniejsze przyrosty obserwowano dla CTx i PINP. Wynosiły one od 49,38% dla PINP u pacjentów z PWS do 60,17% dla CTx u pacjentek z ZT. Wszystkie przyrosty CTx i PINP były statystycznie istotne. Przyrosty stężeń PIIINP

miały podobne wartości, 60,02% ( $p < 0,0001$ ) dla SNP, 69,10% ( $p < 0,001$ ) dla ZT i 53,33% dla PWS, jednak ten ostatni przyrost nie był statystycznie znamieny. Najmniejsze przyrosty obserwowano dla stężenia NT-proCNP: 16,26% ( $p < 0,01$ ) u pacjentów z SNP, 17,42% ( $p < 0,001$ ) u pacjentów z ZT i 35,65% u pacjentów z PWS jednak ten ostatni przyrost nie osiągnął progu istotności statystycznej.

## Dyskusja

Podstawowym mediatorem aktywności biologicznej hormonu wzrostu jest IGF-1 [6,7]. Spośród badanych w niniejszej pracy markerów jest on najczęściej wykorzystywanym markerem w pracach z piśmiennictwa [14,25]. Oznaczanie jego stężenia jest także wymagane standardowym postępowaniem diagnostyczno-terapeutycznym w leczeniu hormonem wzrostu [2,22]. W niniejszej pracy obserwowano początkowe stężenia IGF-1 na poziomie 50-160 ng/ml zarówno dla dzieci z SNP, ZT jak i z PWS. Przyrosty procentowe po 3 miesiącach leczenia wyniosły 100-110%, niezależnie od rodzaju schorzenia. W innych pracach dotyczących leczenia dzieci z niedoborem hormonu wzrostu [14,25] początkowe stężenia IGF-1 były mniejsze (20-50 ng/ml), natomiast przyrosty po 3 miesiącach leczenia hormonem wzrostu były większe, w granicach 120-240%, a w jednej z analizowanych podgrup [25] przyrost osiągnął 370%.

Stężenia CTx u dzieci leczonych hormonem wzrostu były oznaczane tylko w jednej pracy, oznaczenia wykonano starszą metodą, oznaczając stężenie tego markera w moczu [14]. Zaobserwowano 77% wzrost wydalania CTx z moczem po 3 miesiącach leczenia hormonem wzrostu. W niniejszej pracy zaobserwowano tylko nieznacznie mniejszy przyrost stężenia CTx w surowicy, mieszczący się w granicach 50%-60%.

W przypadku PINP dane z piśmiennictwa nie są spójne. W pracy [10] przyrosty stężenia PINP po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii hormonem wzrostu wyniosły zaledwie 10%, natomiast w pracy [11] przyrosty po 3 mies. leczenia hormonem wzrostu osiągnęły 60%. W niniejszej pracy przyrosty po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu wynosiły 50% niezależnie od rodzaju schorzenia.

Marker syntezy kolagenu typu III, PIIINP, został zastosowany tylko w jednej pracy, która dotyczyła leczenia hormonem wzrostu dzieci z ISS (Idiopathic Short Stature) [19]. Autorzy zaobserwowali wzrost stężenia PIIINP po 3 miesiącach le-

Tabela III

Zmiany stężenia analizowanych wskaźników u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu (stężenie po 3 miesiącach – stężenie wyjściowe)

	Mediana	Minimum	Maksimum	p
IGF-1 (ng/ml)	97,44	-25,70	1591,85	$p < 0,0001$
CTx (ng/ml)	50,28	0,00	608,89	$p < 0,0001$
PINP (ng/ml)	57,54	-7,80	1983,10	$p < 0,0001$
PIIINP (ng/ml)	60,02	-8,47	254,16	$p < 0,0001$
NT-proCNP (pmol/l)	16,26	-52,97	134,40	$p < 0,01$

n=37; test Wilcoxon'a dla jednej grupy, porównanie z medianą zero

Tabela IV

Zmiany stężenia analizowanych wskaźników u dzieci z zespołem Turnera (ZT) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu (stężenie po 3 miesiącach – stężenie wyjściowe)

	Mediana	Minimum	Maksimum	p
IGF-1 (ng/ml)	113,84	18,12	510,75	p<0,001
CTx (ng/ml)	60,17	7,51	165,17	p<0,001
PINP (ng/ml)	58,87	16,83	335,89	p<0,001
PIIINP (ng/ml)	69,10	4,58	315,33	p<0,001
NT-proCNP (pmol/l)	17,42	-3,72	113,71	p<0,001

n=12; test Wilcoxon'a dla jednej grupy, porównanie z medianą zero

Tabela V

Zmiany stężenia analizowanych wskaźników u dzieci z zespołem Pradera-Williego (PWS) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu (stężenie po 3 miesiącach – stężenie wyjściowe)

	Mediana	Minimum	Maksimum	p
IGF-1 (ng/ml)	110,09	78,42	151,93	p<0,01
CTx (ng/ml)	55,15	-3,23	72,41	p<0,05
PINP (ng/ml)	49,38	-0,22	61,64	p<0,05
PIIINP (ng/ml)	53,33	-11,38	93,11	n.s.
NT-proCNP (pmol/l)	35,65	4,68	73,71	n.s.

n=5; test t-Studenta dla jednej grupy, porównanie ze średnią zero; n.s. – *not significant*

czenia hormonem wzrostu rzędu 30%. W niniejszej pracy, przy mniejszych dawkach hormonu wzrostu, przyrost stężenia PIIINP w grupie dzieci z SNP i ZT był większy (60%-70%), natomiast w grupie dzieci z PWS wzrost stężenia PIIINP był rzędu 50%, ale nie osiągnął progu istotności statystycznej. Marker aktywności płytki wzrostowej, NT-proCNP, jest stosunkowo nowym markerem i nie był do tej pory wykorzystywany w badaniach z udziałem dzieci leczonych hormonem wzrostu. Badano natomiast jego stężenia u dzieci zdrowych i wykazano jego przydatność w oznaczeniach pediatrycznych na podstawie korelacji jego stężenia z szybkością wzrastania [21]. W niniejszym badaniu zaobserwowano przyrosty stężenia tego markera po 3 miesiącach leczenia hormonem wzrostu u dzieci z SNP i ZT rzędu 15%. Przyrosty stężenia NT-proCNP u dzieci z PWS były większe (35%) ale nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Biochemiczne markery metabolizmu kostnego są wartościowym narzędziem oceny aktywności metabolicznej kości [8]. Bardzo szybko po rozpoczęciu terapii hormonem wzrostu stężenie markerów wzrasta a już po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii ustala się nowy poziom ich stężenia w surowicy. W następnych miesiącach stężenia markerów nie zmieniają się. W pracach [9,10] stwierdzono takie same stężenia markerów metabolizmu kostnego w 3 i 6 miesiącu od rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu. Wzrostowi ulegają stężenia zarówno markerów kościotworzenia jak i resorpcji kości, co odzwierciedla nie tylko proces przyrostu kości na długość ale także na szerokość, który wiąże się ze wzmożoną resorpcją kości od strony jamy szpikowej [26]. W niniejszej pracy zaobserwowano przyrost zarówno stężenia CTx (marker resorpcji kości) jak i PINP (marker ko-

ściotworzenia), przy czym przyrosty CTx i PINP były porównywalne ze sobą i nieomalże takie same we wszystkich badanych schorzeniach, co może sugerować równomierny wpływ hormonu wzrostu na metabolizm kostny. Natomiast zmiany stężenia NT-proCNP w surowicy, który jest markerem aktywności płytki wzrostowej, są inne u dzieci z SNP i ZT w porównaniu do dzieci z PWS. U dzieci z SNP i ZT zaobserwowano niewielkie (16%) ale statystycznie znamienne przyrosty procentowe stężenia NT-proCNP w surowicy, natomiast u dzieci z PWS obserwowano większe przyrosty (35%), które nie osiągnęły jednak progu istotności statystycznej.

W niniejszej pracy wykorzystano również marker syntezy kolagenu typu III (PIIINP). Stężenia PIIINP w surowicy jest wskaźnikiem syntezy kolagenu typu III, który jest specyficzny dla tkanek miękkich [18]. Marker ten nie był dotychczas wykorzystywany w badaniach u dzieci leczonych hormonem wzrostu, natomiast jest wykorzystywany m.in. jako czuły wskaźnik niedozwolonego stosowania hormonu wzrostu przez sportowców [27]. W niniejszej pracy procentowe przyrosty stężenia PIIINP były podobne wartością do procentowych stężeń markerów metabolizmu kostnego w każdym badanym schorzeniu, mimo, że u dzieci z PWS zmiany stężenia PIIINP nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Może to odzwierciedlać ogólnoustrojowe, zrównoważone, anaboliczne działanie hormonu wzrostu na tkankę kostną i tkanki miękkie.

## Wnioski

Wydaje się, że zmiany stężeń markerów metabolizmu kostnego oraz markera aktywności płytki wzrostowej i markera

syntezy kolagenu typu III odzwierciedlają terapeutyczne działanie hormonu wzrostu u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki, zespołem Turnera i zespołem Pradera-Williego.

Praca powstała w ramach statutowego zadania badawczego nr 183/07.

Zakup aparatu Varioskan Flash oraz zamrażarek niskotemperaturowych MDF-U500VX został sfinansowany z projektu nr POIG.02.01.00-14-059/09-00 współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego

## Piśmiennictwo

- Franklin SL, Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indications. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 1141-65.
- Hilczer M, Lewiński A. Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. *Przegląd Pediatryczny* 2004; 34: 170-175.
- Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res* 2011; 21: 305-13.
- Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 12-20.
- Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A i wsp.. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 500-16.
- Krysiak R, Okopień B, Gdula-Dymek A. Terapia hormonem wzrostu. *Pol Merkuriusz Lek* 2007; 22: 305-311.
- Wit JM, Camacho-Hübner C. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Endocr Dev* 2011; 21: 30-41.
- Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000; 11: 281-94.
- Cowell CT, Woodhead HJ, Brody J. Bone markers and bone mineral density during growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2000; 54: 44-51.
- Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rymkiewicz-Kluczyńska B. Zmiany biochemicznych markerów obrotu kostnego u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu. *Pediatric Endocrinology* 2008; 7: 13-20.
- Gascoin-Lachambre G, Trivin C, Brauner R, et al. Serum procollagen type 1 amino-terminal propeptide (PINP) as an early predictor of the growth response to growth hormone treatment: Comparison of intrauterine growth retardation and idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 194-200.
- Gonc EN, Kandemir N. Long-term effects of growth hormone (GH) on bone mineral status and bone turnover markers in patients with isolated GH deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 672-7.
- Rauch F, Georg M, Stabrey A, et al. Collagen markers deoxypyridinoline and hydroxylysine glycosides: pediatric reference data and use for growth prediction in growth hormone-deficient children. *Clin Chem* 2002; 48: 315-22.
- Schönau E, Westermann F, Rauch F, et al. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 13-20.
- Witkowska-Sędek E, Kucharska AM, Majcher A. Usefulness of bone turnover markers for evaluation of the effects and individualization of growth hormone treatment in patients with growth hormone deficiency. *Pediatric Endocrinology* 2011; 10: 17-25.
- Kryśkiewicz E, Pawłowska J, Płudowski P i wsp. Bone metabolism in cholestatic children before and after living-related liver transplantation - a long-term prospective study. *J.Clin.Densitom* 2012; 15: 233-240.
- Płudowski P, Kryśkiewicz E, Karczmarewicz E i wsp. Biochemiczne markery metabolizmu kostnego w diagnostyce i monitorowaniu leczenia schorzeń kości - standardy 2008. *Standardy Medyczne* 2008; 5: 192-199.
- Bhasin S, He EJ, Kawakubo M, et al. N-terminal propeptide of type III procollagen as a biomarker of anabolic response to recombinant human GH and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4224-33.
- Kamp GA, Zwinderman AH, Van Doorn J, et al. Biochemical markers of growth hormone (GH) sensitivity in children with idiopathic short stature: individual capacity of IGF-1 generation after high-dose GH treatment determines the growth response to GH. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 315-25.
- Kryśkiewicz E, Karczmarewicz E, Skorupa E i wsp. NT-proCNP jako marker syntezy CNP oraz wzrostu kości na długość. *Standardy Medyczne* 2010; 7: 632-642.
- Prickett TC, Lynn AM, Barrell GK, et al. Amino-terminal proCNP: a putative marker of cartilage activity in postnatal growth. *Pediatr Res* 2005; 58: 334-40.
- Romer TE, Walczak M, Wiśniewski A i wsp. Dziecko wolno rosnące i niskie. *Standardy Medyczne* 2001; 3: 18-30.
- Huang Y, Eapen E, Steele S i wsp. Establishment of reference intervals for bone markers in children and adolescents. *Clin Biochem.* 2011; 44: 771-8.
- Internet: <http://www.graphpad.com/support/faqid/1684/>; data dostępu 3 września 2012.
- Land C, Blum WF, Stabrey A, et al. Seasonality of growth response to GH therapy in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 727-33.
- Bonjour JP, Rizzoli R. Bone acquisition in adolescence. w: *Osteoporosis*. red. Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Academic Press, San Diego, 1996.
- Erotokritou-Mulligan I, Guha N, Stow M, et al. The development of decision limits for the implementation of the GH-2000 detection methodology using current commercial insulin-like growth factor-I and amino-terminal pro-peptide of type III collagen assays. *Growth Horm IGF Res* 2012; 22: 53-8.

## Adres do korespondencji:

Dr n. farm. Maciej Jaworski  
Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej  
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka  
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20  
tel. 22 8151572; fax 22 8151789  
e-mail: pracownia.densytometria@czd.pl

Zaakceptowano do publikacji: 30.10.2012