

Rola hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 oraz greliny w rozwoju somatycznym płodu

Zuzanna Chęcińska-Maciejewska¹, Emilia Korek¹, Anna Pawłowska², Jacek Piątek¹, Hanna Krauss¹

¹ Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Chęcińska-Maciejewska Z, Korek E, Pawłowska A, Piątek J, Krauss H. Rola hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 oraz greliny w rozwoju somatycznym płodu. *Med Og Nauk Zdr.* 2016; 22(3): 216–220. doi: 10.5604/20834543.1220525

Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Rozwój somatyczny organizmu to kompleksowy i dynamiczny proces warunkowany wieloma czynnikami płodowymi, matczynymi, łożyskowymi i środowiskowymi. Kluczowe znaczenie dla zapewnienia prawidłowego wzrostu i różnicowania się komórek, tkanek i narządów mają zarówno sygnały żywieniowe, jak i endokrynne. Zakłócenia w tym zakresie mogą wpływać niekorzystnie nie tylko na wzrost płodu, ale również na zdrowie dzieci w przyszłości. W pracy przedstawiono znaczenie regulatorów endokrynologicznych, w tym hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 oraz greliny, w rozwoju płodu.

Skrócony opis stanu wiedzy. Centralnym ogniwem układu kontrolującego mechanizm regulacji wzrastania jest przysadka mózgowa wydzielająca hormon wzrostu. W układzie podwzgórze-przysadka mózgowa-tkanki obwodowe produkowane są również inne czynniki wzrostu, m.in. insulinopodobne czynniki wzrostu typu 1 i 2, zwane somatomedynami, które razem z białkami je wiążącymi aktywizują procesy metaboliczne i stymulują wzrastanie płodu. Ponadto, jak wynika z ostatnio prowadzonych badań, kluczową rolę w regulacji wzrastania w okresie płodowym i noworodkowym może odgrywać również grelina.

Podsumowanie. Przysadkowy hormon wzrostu nie wpływa znacząco na procesy wzrastania płodu. Jednym z ważniejszych czynników zaangażowanych w regulację wzrostu we wczesnym stadium rozwoju zarodkowego płodu jest insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1. Istotną rolę w rozwoju płodu spełnia również grelina, która może uczestniczyć w kompensacji wewnątrzmacicznego niedożywienia i promowaniu rozwoju postnatalnego.

Słowa kluczowe

hormon wzrostu, insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1, białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu, grelina, rozwój płodu

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Regulacja wzrostu i rozwoju płodu ludzkiego obejmuje wielokierunkowe interakcje między matką, łożyskiem i płodem. Łożysko, poza dostarczaniem składników odżywczych i tlenu, pełni również funkcję narządu wewnątrzwydzielniczego, który syntetyzuje szereg aktywnych czynników wpływających na rozwój. Poza wydolnością łożyska, istotną rolę w regulacji metabolizmu, homeostazy energetycznej oraz wzrostu płodu i dziecka odgrywają czynniki genetyczne oraz czynniki środowiskowe, takie jak czynniki społeczno-ekonomiczne, psychospołeczne, stan zdrowia i sposób żywienia kobiet ciężarnych [1]. Przeprowadzając badania, Hales i Barker zauważyli związek między niewystarczającym odżywieniem organizmu matki a wynikającymi stąd zaburzeniami metabolicznymi u jej potomstwa w wieku już dorosłym [2, 3]. Zaproponowali oni hipotezę o „programowaniu”. Termin ten stosowany jest do opisu wczesnych, niekorzystnych czynników środowiskowych wpływających na wzrost i metabolizm organizmu oraz programujących go już w okresie płodowym, mogących prowadzić do powstawania niekorzystnych i trwałych zmian fizjologicznych, zwiększając ryzyko wystąpienia chorób w wieku późniejszym. Autorzy ci zwrócili również

uwagę na istotną prawidłowość, polegającą na częstym występowaniu cukrzycy, jak i otyłości u dorosłych osób, które charakteryzowały się niską masą urodzeniową, będącą następstwem niedożywienia matek podczas ciąży. Optymalny wzrost płodu jest zatem nie tylko warunkiem przeżycia organizmu, lecz ma konsekwencje długoterminowe, wpływając na zdrowie w życiu dorosłym. Prowadzone w ostatnich latach badania podejmują próbę odpowiedzi na pytania dotyczące nowych czynników uczestniczących w mechanizmach regulujących wewnątrzmaciczny wzrost płodu. Wykazano, że niezwykle ważnym elementem w systemie kontroli każdego organizmu są regulatory endokrynologiczne. Należą do nich m.in.: hormon wzrostu, insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor-1*), grelina, leptyna, insulina i wiele innych substancji [4]. Wśród patologii stanowiących wynik zakłóceń w koordynacji tych czynników wyróżnia się niską i wysoką masę urodzeniową noworodków. Stany te są postrzegane jako predykatory problemów zdrowotnych w późniejszych latach życia. Nie ulega zatem wątpliwości, że lepsze poznanie i zrozumienie czynników endokrynologicznych, regulujących procesy wzrostu i rozwoju, może pomóc w przyszłej opiece klinicznej nad noworodkami z wewnątrzmacicznymi zaburzeniami wzrastania. Celem pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 oraz greliny w procesie wzrastania płodu. Dotychczasowe dane wskazują na zróżnicowany wpływ tych

Adres do korespondencji: Jacek Piątek, Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu ul. Święlickiego 6, 60–781 Poznań
E-mail: drpiatek@interia.eu

Nadesłano: 29 lipca 2016; zaakceptowano do druku: 12 września 2016

hormonów na rozwój wewnątrzmaciczny oraz parametry antropometryczne noworodków.

OPIS STANU WIEDZY

Na przestrzeni ostatnich lat można zaobserwować niepokojący wzrost występowania nadwagi oraz otyłości. Problem jest szczególnie widoczny wśród dzieci i młodzieży i jest jednym z ważniejszych wyzwań współczesnej nauki. Nadmierna masa ciała oraz towarzyszące temu zjawisku zaburzenia metaboliczne stanowią obecnie problem ogólnoświatowy. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organisation*), częstotliwość występowania otyłości w Europie urosła na skalę epidemii. Najbardziej niepokojący jest fakt, że zdecydowana większość dzieci pozostanie otyła po osiągnięciu pełnej dorosłości, a tym samym będzie im towarzyszyć zwiększone ryzyko występowania chorób prowadzących do obniżenia jakości oraz długości życia. U dzieci i młodzieży borykających się z nadwagą i otyłością obserwuje się częstsze występowanie zaburzeń metabolicznych (hiperurykemia, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia), układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze), ortopedycznych (zmiany zwyrodnieniowe), endokrynologicznych (cukrzyca, insulinooporność), oddechowych (astma, zespoły obturacyjne oskrzeli, zespoły hipowentylacji oraz bezdechów w trakcie snu), nefrologicznych, a także zaburzeń układu trawiennego (kamica, zapalenie pęcherzyka żółciowego, choroba refluksowa oraz przepukliny) [5]. Nadwaga, otyłość oraz ich następstwa mają także wpływ na sferę psychiczną, która odgrywa szczególną rolę w okresie dorastania oraz dojrzewania.

Aby zapobiegać otyłości i móc ją leczyć, należy przede wszystkim zapoznać się z jej przyczynami. Pomimo coraz to większej wagi problemu, a także jakby na przekór coraz większej wiedzy dotyczącej rozwijania się i szerzenia tej choroby cywilizacyjnej, metody przeciwdziałania otyłości oraz leczenia jej okazują się mało skuteczne. Przyczyny epidemii nadwagi i otyłości są bardzo złożone. Składa się na nią oddziaływanie wielu różnych czynników, w tym uwarunkowania hormonalne, metaboliczne, genetyczne oraz środowiskowe. Rozwój technologiczny i społeczno-ekonomiczny przyczyniają się do tworzenia tzw. „środowisk otyłościogennych” (ang. *obesogenic*), które kształtują niewłaściwe nawyki związane ze spożywaniem pokarmów dostarczających zbyt dużej ilości energii oraz siedzącym trybem życia [6]. Jednakże nie każdy, kto żyje w środowisku sprzyjającym tyciu, staje się chorobliwie otyły. Nie do końca znana jest etiologia osobliwych nawyków żywieniowych, jak i specyficznych stylów życia, niewiadomą jest również fakt, dlaczego system regulacyjny u niektórych działa lepiej, a u innych gorzej. Niemniej jednak wpływ czynników środowiskowych skupia uwagę wielu badaczy, a nowym kierunkiem badań jest analiza wpływu żywienia w okresie prenatalnym oraz postnatalnym na powstawanie otyłości w latach późniejszych.

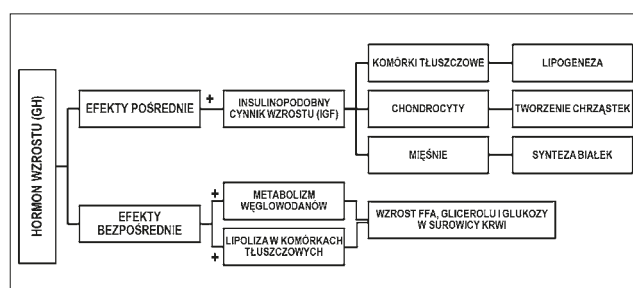
ROLA HORMONU WZROSTU W ROZWOJU PŁODU

Okres wzrastania to skomplikowany proces zachodzący w organizmie ludzkim. Jednym z głównych hormonów odpowiedzialnych za jego pracę jest hormon wzrostu, inaczej

somatotropina (GH, ang. *growth hormone*). Somatotropina wytwarzana jest w przednim płacie przysadki, która ukształtowana morfologicznie staje się ok. 14 tygodnia życia płodowego. Głównym jej zadaniem jest stymulacja produkcji peptydów pośredniczących, inaczej zwanych somatomedynami, a także ich białek wiążących [7]. Rozpoczęcie uwalniania hormonu wzrostu rozpoczyna się w okresie ok. 10 tygodnia życia płodowego. Badania za pomocą metod immunocytochemicznych oraz radiologicznych wykazały obecność GH w komórkach kwasochłonnych przysadki u embrionu ludzkiego mającego od 7 do 9 tygodni [8]. Natomiast w łożysku naczyniowym pojawia się ok. 10–12 tygodnia życia płodowego i osiąga maksymalne stężenie we krwi płodu w okolicach 20.–24. tygodnia ciąży, po czym stopniowo obniża swój poziom do czasu porodu [9, 10, 11]. Prawdopodobnie przyczyna obniżenia się stężenia hormonu wzrostu w trakcie trwania życia płodowego jest bezpośrednio związana z dojrzewaniem krążenia wrotnego przysadki oraz możliwością czynnościowej kontroli jej funkcji [12].

Na podstawie badań dotyczących aktywności oraz dojrzałości receptorów dla hormonu wzrostu uważa się, że GH, który pełni decydującą funkcję regulacyjną w życiu zewnątrzmacicznym, nie odgrywa prawdopodobnie zasadniczej roli w życiu wewnątrzmacicznym i procesie wzrastania płodu [13]. Wykazano natomiast, że białko wiążące hormon wzrostu, o wysokim powinowactwie i małej pojemności, które jest jednocześnie zewnątrzkomórkową frakcją receptora dla GH, występuje w łożysku naczyniowym płodu w śladowych ilościach, a jego ilość znacznie zwiększa się po porodzie. Wiele badań wskazuje, że już po kilku miesiącach życia pozapłodowego rozpoczyna się w pełni zależne od hormonu wzrostu wzrastanie dziecka [14].

Jak pokazano na rycinie 1, hormon wzrostu jest odpowiedzialny za efekty anaboliczne, które w znacznym stopniu są pośrednio wywoływane przez IGF-1, np. przyspieszenie transkrypcji oraz translacji mRNA, wzrost liczby jąder w komórkach mięśniowych, nasilenie wychwytu aminokwasów, zahamowanie proteolizy, a także wzrost objętości i masy włókien mięśniowych.



Rycina 1. Efekty pośrednie i bezpośrednie działania hormonu wzrostu

Hormon wzrostu działa również:

- lipolitycznie, niezależnie od insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, przez bezpośrednią aktywację cykazy adenylowej, w następnej kolejności aktywację cAMP-zależnej kinazy białkowej, a także fosforylację oraz aktywację wrażliwej na hormony lipazy,
- diabetogennie, utrudniając wychwytywanie glukozy, co skutkuje zmniejszeniem wykorzystania węglowodanów,
- aktywnie na wzrost kości długich.

Oprócz wymienionych wyżej wpływów metabolicznych, hormon wzrostu oddziałuje na komórki krwi, stymulując układ immunologiczny, powodując zwiększenie produkcji limfocytów T, przeciwciał, leukocytów, interleukiny 2 oraz aktywację limfocytów NK. Działa również przyspieszająco na dojrzewanie w tkankach makrofagów, znacznie zwiększa migrację limfocytów T do grasicy oraz pobudza erytropoezę, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Dodatkowo, u osób młodych, działa modulująco na ośrodkowy układ nerwowy, wpływając na funkcje poznawcze, samopoczucie oraz sen.

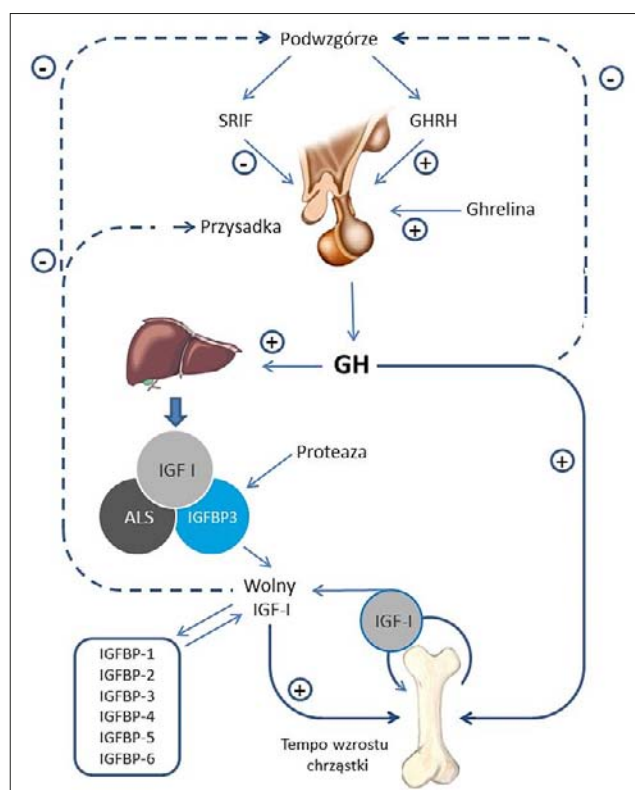
W badaniach *in vitro* i na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że hormon wzrostu indukuje także rozwój nowotworów. Na podstawie badań Swerdlow i wsp. oraz Ergun-Longmire i wsp. wykazano, iż leczenie hormonem wzrostu może wiązać się z możliwością uruchomienia rozwoju guza. Podstawę tego zjawiska może stanowić potencjał guzotwórczy insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1, będącego głównym mediatorem aktywności hormonu wzrostu, który wydzielany jest w odpowiedzi na aktywację receptora GH, jak również podwyższone ryzyko rozwoju guzów oraz zgonu na skutek powstawania guzów wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu [15, 16].

ROLA INSULINY I INSULINOPODOBNEGO CZYNNIKA WZROSTU TYPU 1 W ROZWOJU PŁODU

Istotną rolę w procesie wzrastania płodu odgrywa insulina oraz insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1. Insulina stymuluje transport składników odżywczych, magazynowanie tłuszczu oraz tworzenie depozytów glikogenu. Działa na poziomie komórkowym, współdziała wraz z innymi hormonami oraz czynnikami wzrostowymi, których zadaniem jest modulacja metabolizmu komórkowego i proliferacji komórek. Obecność płodowej insuliny stwierdzono już w 8. tygodniu życia płodowego, dlatego przypisuje się jej udział w adipogenezie płodowej [17]. Zgodnie z teorią Pedersena, makrosomia płodów matek z cukrzycą ciążową jest spowodowana nadmierną ilością przenikającej do płodu glukozy, co skutkuje wysokimi poziomami insuliny u płodu i tym samym, zwiększonym wzrostem [18]. Z kolei niedostateczna ilość glukozy dostarczana do płodu może prowadzić do zbyt niskiej masy urodzeniowej. Mechanizm ten polega na rekompensacyjnym wytwarzaniu glukozy poprzez łożysko na drodze glukoneogenezy, co prowadzi do zużycia aminokwasów niezbędnych do wzrastania płodu. Ponadto badania na zwierzętach wykazały związek niedostatecznej ilości glukozy przekazywanej przez łożysko z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu (IUGR, ang. *intrauterine growth restriction*) [19].

IGF-1 określane jest jako aktywne biologicznie białko, które bezpośrednio stymuluje wzrost oraz proliferację komórek i jest niezwykle istotny w prawidłowym rozwoju płodu, różnicowaniu oraz dalszym rozwoju noworodka [13, 20]. IGF-1 w krwiobiegu występuje w formie wolnej lub związanej ze specyficznymi białkami. Do tej pory zidentyfikowano 6 białek wiążących IGF – od IGFBP-1 do IGFBP-6 [21]. Ich stężenie jest różne w zależności od płynu biologicznego, w którym są obecne. Wysokie stężenie IGFBP-1 stwierdza się w płynie owodniowym, IGFBP-2 jest najważniejszym białkiem wiążącym IGF w nasieniu i płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast IGFBP-3 w surowicy krwi. Około 80% IGF krążącego w surowicy krwi jest związane z IGFBP-3, a także

z kwasolabilną podjednostką ALS (ang. *acid labile subunit*), tworząc kompleks o całkowitej masie 150 kDa, który przedłuża czas półtrwania IGF-1 (z ok. 10 minut do nawet 15 godzin), a także chroni przed niepożądanym efektem hipoglikemii, który wywołany jest przez niezwiązane insulinopodobne czynniki wzrostu [22]. Należy wspomnieć, że IGFBP-3 stanowi główne białko wiążące IGF-1 u kobiet niebędących w ciąży, natomiast w okresie ciąży głównym regulatorem IGF-1 jest IGFBP-1 [23]. Schemat przewodzenia sygnału wzrostowego na osi hormon wzrostu-insulinopodobny czynnik wzrostu został przedstawiony na rycinie 2.



Rycina 2. Schemat przewodzenia sygnału wzrostowego na osi hormon wzrostu-insulinopodobny czynnik wzrostu

Obecność IGF-1 można wykazać w komórce już we wczesnym stadium rozwoju embrionalnego. Początkowo występuje on w niewielkiej ilości, w sposób znaczny zwiększa się dopiero u schyłku ciąży [24]. Powodem tego może być fakt, iż dopiero w końcowym okresie ciąży zwiększa się jego udział w hamowaniu czynności wydzielniczej płodowej przysadki. Poziom stężenia IGF-1 we krwi pępowinowej związany jest nie tylko z okresem trwania ciąży, ale także z masą płodu i istotnie wpływa na masę ciała noworodka urodzonego zarówno o czasie, jak i przedwcześnie. Stwierdzono niższe stężenie IGF-1 u noworodków urodzonych przedwcześnie, jak i urodzonych o czasie z występującą hipotrofią wewnątrzmaciczną niż u noworodków eutroficznych urodzonych o prawidłowym czasie [7, 24]. Zaobserwowano, że wyższe stężenia IGF-1 związane są z wysoką masą urodzeniową. Ponadto wykazano wprost proporcjonalną zależność między stężeniem IGF-1 we krwi pępowinowej a cechami somatycznymi noworodka [25]. W wieku dorosłym podwyższone stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu jest sprzężone ze zwiększonym ryzykiem występowania otyłości i wielu nowotworów, w tym nowotworów piersi, jelita grubego, trzustki, płuc, głowy i szyi [26].

ROLA GRELINY W ROZWOJU PŁODU

Grelina jest naturalnym czynnikiem, który wpływa na pobudzenie wydzielania hormonu wzrostu. Można wnioskować, iż jego obecność w łożysku, jak i we krwi ciężarnych czy krwi pępowinowej ma wpływ na właściwy dla okresu ciąży przyrost masy ciała matki, a także wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu [27–31]. Według wielu obserwacji klinicznych i badań naukowych, przysadkowy hormon wzrostu u płodu nie ma większego znaczenia w procesie wzrastania, natomiast hormon wzrostu tkankowy odgrywa znaczącą rolę w tym procesie [32]. Hormon peptydowy, jakim jest grelina oprócz stymulacji wydzielania GH, bierze również udział w procesach metabolicznych. Wpływa przede wszystkim na insulinowrażliwość komórek oraz sekrecję insuliny, ale także zwiększa stężenie glukozy i aktywuje lipolizę, która uruchamia alternatywne źródła substratów energetycznych [33–36]. Reguluje również odkładanie się zasobów tłuszczu przez wpływ na równowagę energetyczną, a także różnicowanie preadipocytów [37]. Zarówno grelina, która syntetyzowana jest w tkankach płodu, jak i grelina matczyne mogą mieć istotne znaczenie dla rozwoju wewnątrzmacicznego. Wiele badań eksperymentalnych dowodzi, iż grelina podawana ciężarnym szczerom przechodzi przez łożysko do krążenia płodowego i w efekcie stymuluje wzrost płodu poprzez bezpośrednią stymulację proliferacji komórek w drugiej połowie ciąży [38]. Ciekawe doniesienia dotyczące udziału greliny w regulacji procesu wzrastania u płodów i noworodków opublikował Gohlke i wsp. Autorzy badali stężenie tego hormonu u bliźniąt i wykazali zróżnicowane wyniki w zależności od ich masy ciała – wyższy poziom obserwowano u bliźniaka z niską masą urodzeniową, a niższy u bliźniaka z wyższą urodzeniową masą ciała. Badacze zaobserwowali również kompensację wzrostu u noworodków z wyższym poziomem greliny, sugerując jej udział w procesie kompensacji przyrostu masy ciała po urodzeniu (ang. *catch-up growth*) w pierwszych miesiącach życia [39]. Udział greliny w procesie wzrastania potwierdziły kolejne badania, w których mierzono stężenie greliny we krwi pępowinowej i następnie u niemowląt w 3. miesiącu życia. Noworodki o małej masie urodzeniowej w stosunku do wieku płodowego (SGA, ang. *small for gestational age*), charakteryzujące się wysokimi poziomami greliny we krwi pępowinowej, zwiększyły swoją masę w większym stopniu niż noworodki o dużej masie w stosunku do wieku płodowego (LGA, ang. *large for gestational age*) i o masie odpowiedniej do wieku płodowego (AGA, ang. *appropriate for gestational age*), których poziomy greliny były niższe [40].

PODSUMOWANIE

Niska masa urodzeniowa oraz wysoka masa urodzeniowa są ważnymi wskaźnikami optymalnego rozwoju wewnątrzmacicznego. Stany te są bezpośrednio związane z ryzykiem wystąpienia wielu przewlekłych chorób w późniejszym okresie życia, dlatego tak ważne jest, aby rozwijającemu się płodowi zapewnić odpowiednie warunki do optymalnego wzrastania. Procesy zachodzące w życiu wewnątrzmacicznym pozostają pod kontrolą wielu czynników, w tym zarówno płodowych i matczyne, jak i środowiskowych. Badacze poszukują odpowiedzi na pytanie, czy zmiany w odżywieniu płodu, prowadzące do zaburzeń w urodzeniowej masie ciała, wynikają

z zakłóceń w transporcie łożyskowym czy funkcji hormonalnej. Z dotychczasowych doniesień wynika, że określone hormony działające w okresie prenatalnym mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju płodu, modulowaniu parametrów urodzeniowych oraz dalszym rozwoju osobniczym, a także mogą uczestniczyć w programowaniu szlaków metabolicznych organizmu i wpływać na ryzyko odległych następstw zdrowotnych. Obecnie wiadomo, że hormon wzrostu nie wpływa znacząco na procesy wzrastania płodu, a jednym z ważniejszych czynników zaangażowanych w regulację wzrostu we wczesnym stadium rozwoju zarodkowego i płodu jest insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1. Z najnowszych danych wynika, że istotną rolę w rozwoju płodu pełni również grelina, która może uczestniczyć w kompensacji wewnątrzmacicznego niedożywienia i promowaniu rozwoju postnatalnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Sacks DA. Determinants of fetal growth. *Curr Diab Rep.* 2004; 4(4): 281–287.
2. Barker DJ. *Mothers, Babies and Health in Later Life.* 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998.
3. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001; 60: 5–20.
4. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, et al. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem.* 2008; 54(3): 550–558.
5. Barness LA. Obesity in children. *Fetal Pediatr Pathol.* 2007; 26(2): 75–85.
6. Maziak W, Ward KD, Stockton MB. Childhood obesity: are we missing the big picture? *Obesity Rev.* 2007; 9(1): 35–42.
7. Bozzola M, Rognone F, Zecca M, Calligaro A. Development of the pituitary and its abnormalities. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12 (Suppl 1): 319–327.
8. Drews K. Układ endokryny płodu. W: Słomko Z (red.). *Medycyna perinatalna.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 1994, p. 13.
9. Suganuma N, Seo H, Yamamoto N, Kikkawa F, Oguri H, Narita O, et al. The ontogeny of growth hormone in the human fetal pituitary. *Am J Obstet. Gynecol.* 1989; 160(3): 729–733.
10. Costa A, Zoppetti G, Benedetto C, Bertino E, Marozio L, Fabris C, et al. Immunolike growth hormone substance in tissues from human embryos/fetuses and adults. *J Endocrinol Invest.* 1993; 16(8): 625–633.
11. Milner RDG. Prenatal growth control. W: Gluckman PD, Heymann MA, Lagercrantz H, Milner RDG, Whitsett JA, Sagan PD, Thomas Ch, red. *Perinatal and pediatric pathophysiology: a clinical perspective.* Edward Arnold Publishers, London; 1993, p. 162.
12. Gluckman PD. Growth hormone and prolactin. W: Polin RA, red. *Fetal and neonatal physiology.* W.W. Fox. Saunders Co, Philadelphia; 1992, p. 1785.
13. Barrios V, Argente J, Pozo J, Hervás F, Muñoz MT, Sánchez JI, et al. Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, and growth hormone binding protein in Spanish premature and full-term newborns. *Horm Res.* 1996; 46(3): 130–137.
14. Walczak M, Korman E. Hormon wzrostu u wcześniaków oraz niemowląt urodzonych z hipotrofią. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2000; 6(1): 7–13.
15. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959–85: a cohort study. *Lancet* 2002; 360(9329): 273–277.
16. Ergun Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(9): 3494–3498.
17. Pildes RS. Metabolizm węglowodanów. Hipoglikemia noworodków. W: Gadzinowski J, Vidyasagar C (red.). *Neonatalogia.* Ośrodek Wydawnictw Naukowych PAN, Poznań, 2000; p. 491–507.
18. Reece EA, Homko C, Wiznitzer A. Metabolic changes in diabetic and non diabetic subjects during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1994; 49(1): 64–71.
19. Zamłyński J. Rola leptyny, neuropeptydu Y i galaniny w regulacji masy ciała zdrowych kobiet ciężarnych, ciężarnych chorych na cukrzycę typu

- 1 oraz ich noworodków. Wydawnictwo Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice 2002.
20. Ohkawa N, Shoji H, Kitamura T, Sukanuma H, Yoshikawa N, Suzuki M, et al. IGF-I, leptin and active ghrelin levels in very low birth weight infants during the first 8 weeks of life. *Acta Paediatr.* 2010; 99(1): 37–41.
 21. Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995; 16(1): 3–34.
 22. Filus A, Zdrojewicz Z. Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) – budowa i rola w organizmie człowieka. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2014; 22(4): 161–169.
 23. Boyne MS, Thame M, Bennett FI, Osmond C, Miell JP, Forrester TE. The relationship among circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins-1 and -2, and birth anthropometry: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(4): 1687–1691.
 24. Delmis J, Drazancic A, Ivanisevic M, Suchanek E. Glucose, insulin, GHG and IGF-I levels in maternal serum, amniotic fluid and umbilical venous serum: a comparison between late normal pregnancy and pregnancies complicated with diabetes and fetal growth retardation. *J Perinat Med.* 1992; 20(1): 47–56.
 25. Kulik-Rechberger B, Mora-Janiszewska O. Znaczenie ghreliny, hormonu wzrostu i insulinopodobnych czynników wzrostu w rozwoju płodu. *Endokrynol Ped.* 8/2009; 3(28): 39–44.
 26. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(7): 505–518.
 27. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, García-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology.* 2001; 142(2): 788–794.
 28. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35(3): 282–286.
 29. Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, Ronzoni S, Nobile De Santis MS, Cetin I, et al. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149(2): 111–116.
 30. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3–36 with the reproductive system. *Fertil Steril.* 2006; 85(6): 1563–1581.
 31. Polińska B, Matowicka-Karna J, Kemona H. The role of ghrelin in the organism. *Post Hig Med Dosw.* 2011; 3(65): 1–7.
 32. Sanders EJ, Harvey S. Growth hormone as an early embryonic growth and differentiation factor. *Anat Embryol (Berl).* 2004; 209(1): 1–9.
 33. Adrian TE, Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Growth hormone response to feeding in term and preterm neonates. *Acta Paediatr Scand.* 1983; 72(2): 251–254.
 34. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Vercellotti A, Petri A, Radetti G, et al. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60(5): 613–617.
 35. Dytfeld J, Pupek-Musialik D. Ghrelina i jej związek z insulinemią i insulinopornością u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym. *Prz Kardiodiabetol.* 2007; 2(1): 27–34.
 36. Heppner KM, Tong J, Kirchner H, Nass R, Tschöp MH. The ghrelin O-acyltransferase-ghrelin system: a novel regulator of glucose metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(1): 50–55.
 37. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol.* 2002; 440(2–3): 235–254.
 38. Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology.* 2006; 147(3): 1333–1342.
 39. Gohlke BC, Huber A, Hecher K, Fimmers R, Bartmann P, Roth CL. Fetal insulinlike growth factor (IGF)-I, IGF-II, and ghrelin in association with birth weight and postnatal growth in monozygotic twins with discordant growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(4): 2270–2274.
 40. Fidanci K, Meral C, Süleymanoğlu S, Pirgon Ö, Karademir F, Aydınöz S, et al. Ghrelin levels and postnatal growth in healthy infants 0–3 months of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010; 2(1): 34–8.

The role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and ghrelin in somatic development of foetus

Abstract

Introduction and objective. Somatic development of an organism is a complex and dynamic process conditioned by many foetal, maternal, placental, and environmental factors. Both nutritional and endocrine signals are of key importance for the provision of normal growth and differentiation of cells, organs, and systems. Disturbances in this respect may exert a negative effect, not only on the growth of the foetus, but also on the health of children in the future. The article presents the importance of endocrine regulators, including the growth hormone, insulin-like growth factor 1, and ghrelin in the development of foetus.

Brief description of the state of knowledge. The pituitary gland, which secretes growth hormone, is the central link in the system controlling the mechanisms of the regulation of growth. In the hypothalamic-pituitary-peripheral tissues system, other growth factors are also produced, including insulin-like growth factors 1 and 2, called somatomedins, which together with proteins binding them activate metabolic processes and stimulate the growth of the foetus. In addition, studies conducted in recent years show that ghrelin may also play a crucial role in the regulation of growth during the foetal and neonatal periods.

Summary. Pituitary growth hormone does not significantly affect the processes of foetal development. Insulin-like growth factor 1 is one of the important factors engaged in the regulation of growth at the early stage of embryo and foetal development. Ghrelin, which may participate in the compensation of intrauterine malnutrition and promotion of post-natal development, also plays an important role in the development of the foetus.

Key words

growth hormone, insulin-like growth factor 1, proteins binding insulin-like growth factors, ghrelin, foetal development