



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Διαταραχή στην μεταβίβαση του μηνύματος της Αυξητικής ορμόνης

Ενότητα 3: Παιδιατρική Ενδοκρινολογία  
Βασιλική Ε. Γκρέκα-Σπηλιώτη  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Τμήμα Ιατρικής

# Σκοποί ενότητας

- Εισαγωγή σε μεταβολικά νοσήματα της Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
- Διερεύνηση μοριακών μηχανισμών μεταβίβασης ενδοκυττάριου σήματος

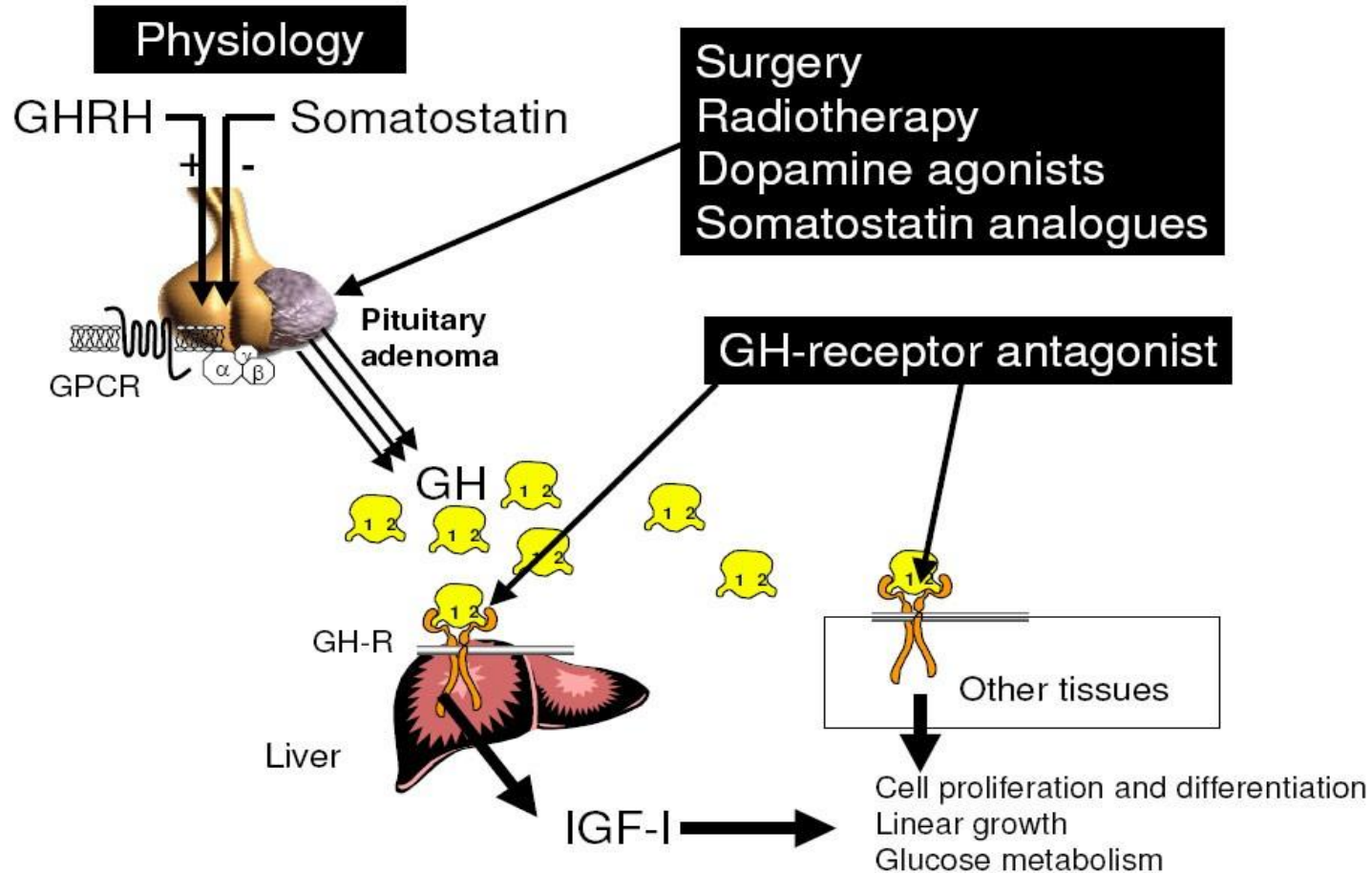
# Περιεχόμενα ενότητας

- Τεχνικές Μοριακής Ενδοκρινολογίας
- Μονοπάτι Αντιπρονεκτίνης
- Κίνδυνοι και πρόληψη παιδικής παχυσαρκίας
- Διαταραχή στην μεταβίβαση του μηνύματος της GH
- SHOX
- Γενετική ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού

# Κοντό ανάστημα-Ενδοκρινολογικά αίτια

- **Υποθυρεοειδισμός**
  1. Συγγενής
  2. Επίκτητος
- **Σύνδρομο Cushing**
- **Ανεπάρκεια Αυξητικής ορμόνης (GH)**
  1. Κλασική ανεπάρκεια GH
  2. Νευροεκκριτική δυσλειτουργία GH
  3. Bioinactive GH

# Growth hormone action



# Εγκέφαλος-Υποθάλαμος

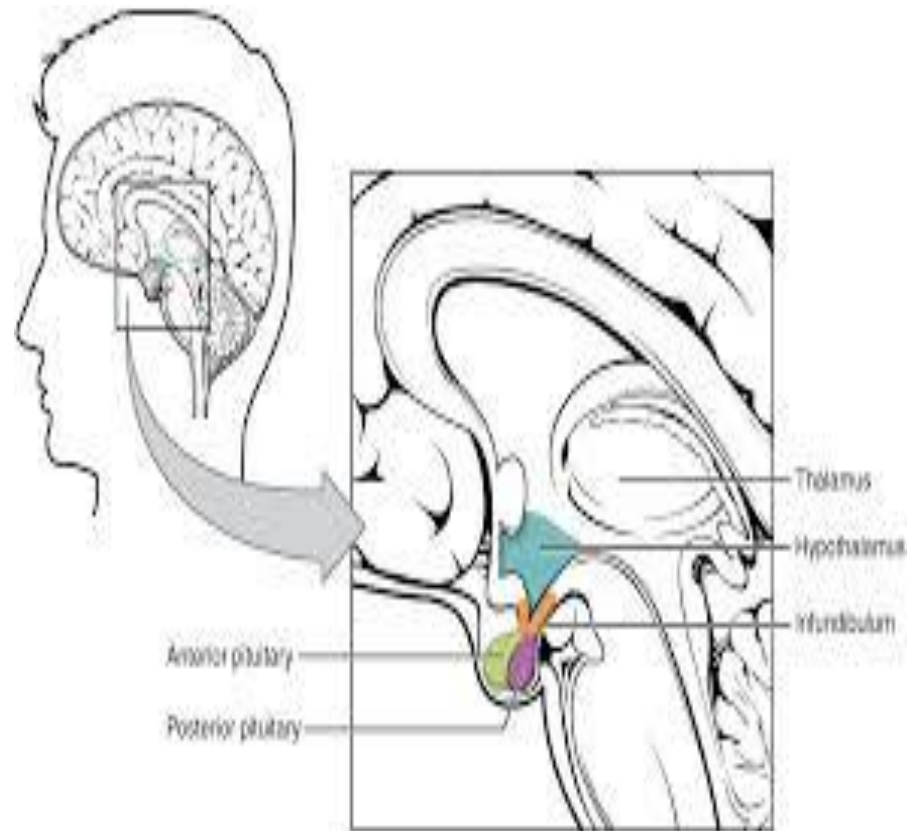
## 5 ρυθμιστικοί οδοί:

- (1) α-αδρενεργειών ουσιών,
- (2) ντοπαμίνης,
- (3) ακετυλχολίνης,
- (4) σεροτονίνης
- (5) GABA

■ Ghrelin (GHSR)

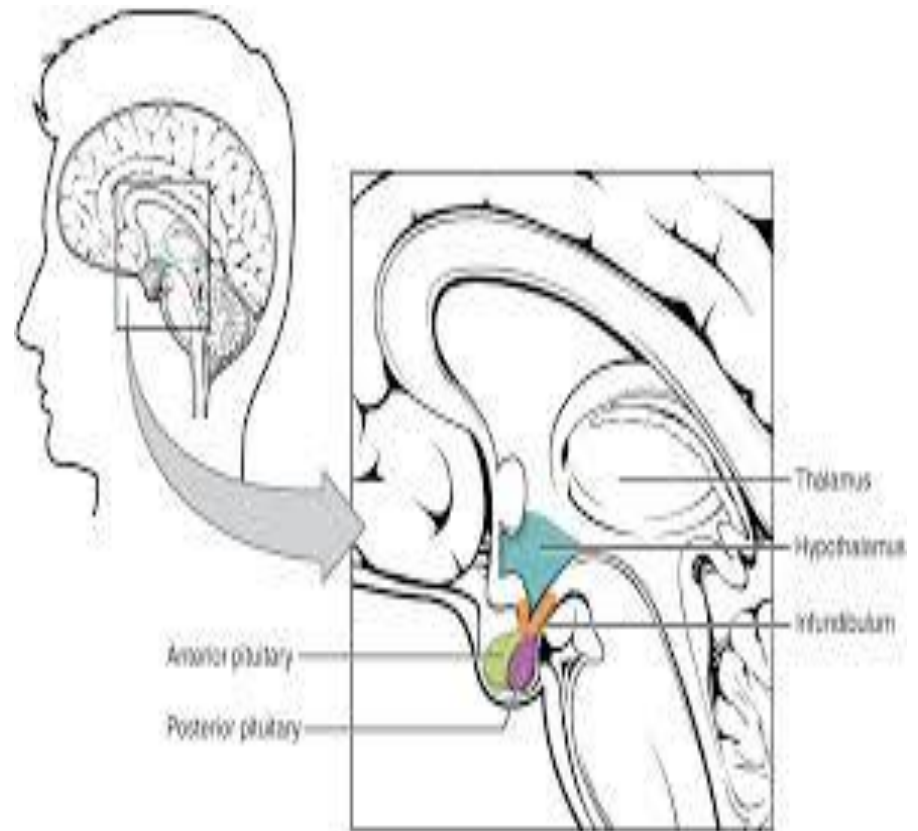
■ Ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα:

Αμυγδαλή και ιππόκαμπος



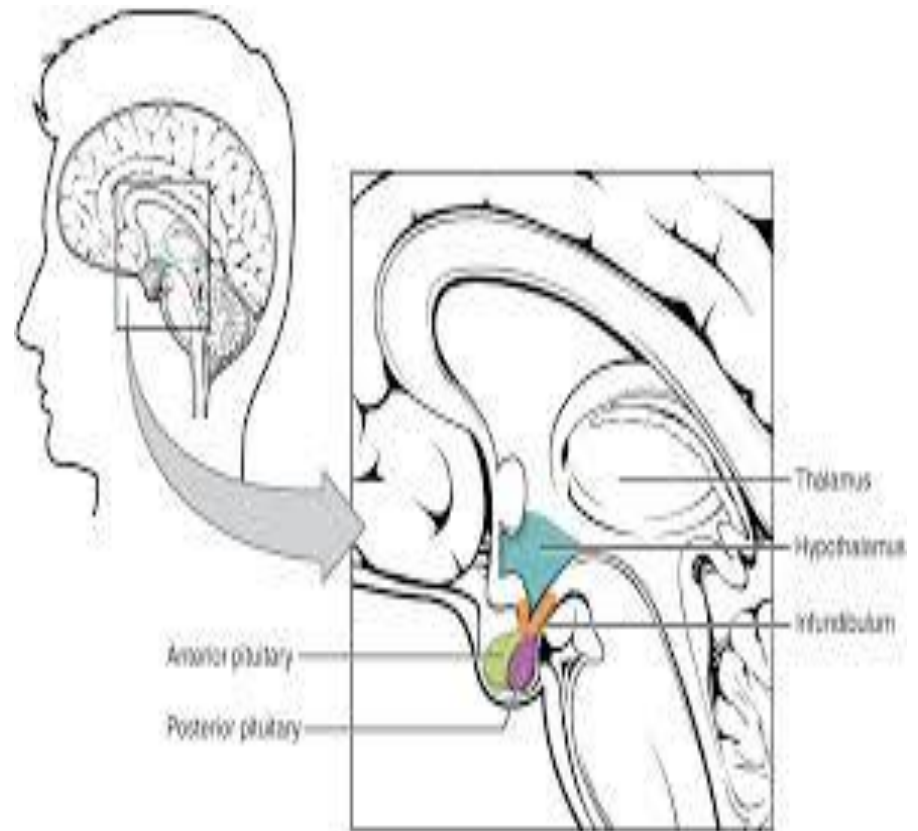
# Υποθάλαμος-Υπόφυση-1

- Εκλυτικός παράγοντας αυξητικής ορμόνης στον Υποθάλαμο: GHRH και ανασταλτικός: Σωματοστατίνη
- Πυρήνες: τοξοειδής (arcuate) και προσθιοκοιλιακός (ventromedial)



# Υποθάλαμος-Υπόφυση-2

- Υπόφυση:
- Σωματοτρόπα κύτταρα :  
σύνθεση και έκκριση της  
αυξητικής ορμόνης (GH)

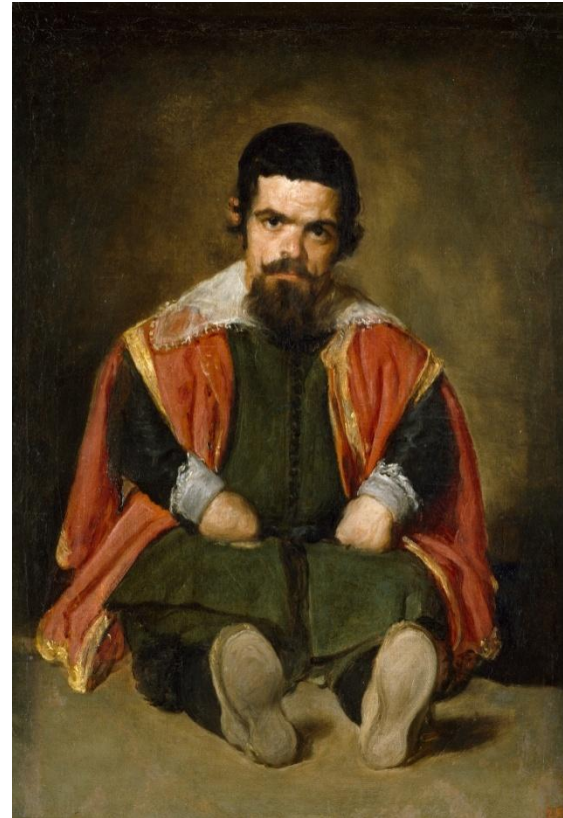




# Κοντό ανάστημα (ύψος < 3η % θέση)

- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- Χαμηλό IGF-I
- Παθολογική τιμή GH μετά από φαρμακολογική πρόκληση:
- < 10 ng/ml (ΦΤ:  $\geq$  10 ng/ml)

# Κλασική Ανεπάρκεια της Αυξητικής Ορμόνης



[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d4/Vel%C3%A1zquez\\_%E2%80%93\\_Bufo%C3%B3n\\_don\\_Sebasti%C3%A1n\\_de\\_Morra\\_%28Museo\\_del\\_Prado%2C\\_c.\\_1645%29.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d4/Vel%C3%A1zquez_%E2%80%93_Bufo%C3%B3n_don_Sebasti%C3%A1n_de_Morra_%28Museo_del_Prado%2C_c._1645%29.jpg)

[http://en.wikipedia.org/wiki/Dwarfism#/media/File:Lavinia\\_Warren\\_-\\_Brady-Handy.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/Dwarfism#/media/File:Lavinia_Warren_-_Brady-Handy.jpg)

# Clinical effects of growth hormone deficiency

## **GH:**

- Children: short stature
- Adults: abnormal body composition (reduced muscle mass, well-being and performance)

**FSH:** Infertility

## **LH:**

- Men: hypogonadism, reduced sperm count
- Women: hypogonadism, amenorrhoea, , oligomenorrhoea

**TSH:** Hypothyroidism

**ACTH:** Loss of pigmentation, Hypoadrenalism

**ADH:** Diabetes insipidus

**Prolactin:** Rare, except in Sheehan's syndrome, where associated with a failure in lactation

**Oxytocin:** No known effects

# IGF-I generation test

- Εξέταση της λειτουργίας του Υποδοχέα της GH
- 4 ημέρες χορήγησης GH και εξέταση ανταπόκρισης του IGF-I
- (Φυσιολογική αύξηση:  $\geq 100$  % αύξηση)

# Ύψος < 3η % θέση

- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογική τιμή GH (ΦΤ:  $\geq 10$  ng/ml) μετά από φαρμακολογική πρόκληση
- Φυσιολογική ανταπόκριση IGF-I μετά από 4 ημέρες χορήγησης hGH (IGF-I Generation Test)
- Παθολογική τιμή 24ωρης έκκρισης GH

# Διαταραχές της Αυξητικής Ορμόνης (GH)

## Κλασσική Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης

- Χαμηλό IGF-I
- Παθολογικές Εξετάσεις Πρόκλησης GH

## Νευροεκκριτική Δυσλειτουργία Αυξητικής Ορμόνης

- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογικές Εξετάσεις Πρόκλησης GH
- Παθολογική 24ωρη Εξέταση GH

# Ευρήματα

- Κοντό ανάστημα (ύψος < 3η % θέση)
- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογική τιμή GH (ΦΤ:  $\geq 10$  ng/ml) μετά από φαρμακολογική πρόκληση
- Φυσιολογική 24ωρη έκκριση της GH
- Παθολογική ανταπόκριση IGF-I μετά από 4 ημέρες χορήγησης hGH (IGF-I Generation Test: < 30 % αύξηση)

# Κοντό ανάστημα

- Διαταραχές Σωματομεδίνης (IGF-I)
  1. Σύνδρομο Laron (Διαταραχή του υποδοχέα GH)
  2. Διαταραχή του υποδοχέα της σωματομεδίνης (Pygmy)
- Καθυστέρηση στην αύξηση και ενήβωση (Constitutional Delay of Growth Puberty)



# Σύνδρομο Laron

- Κοντό ανάστημα (ύψος < 3η % θέση)
- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογική τιμή GH (ΦΤ:  $\geq 10$  ng/ml) μετά από φαρμακολογική πρόκληση
- Φυσιολογική 24ωρη έκκριση της GH
- Φυσιολογική ανταπόκριση IGF-I μετά από 4 ημέρες χορήγησης hGH (IGF-I Generation Test: > 100 % αύξηση)

# GHTD children

Child	Sex	Age (yrs)	Tanner stage	Height (-SDS)	Weight (-SDS)	Bone Age
S1	F	10.3	I	2.65	1.54	7.3
S2	F	9.4	I	3.15	1.27	7.2
S3	M	9.6	I	2.36	0.86	7.5
S6	M	10.0	I	3.66	1.46	7.0

# **GH secretory dynamics of GHTD children**

- I. Προκλητές εξετάσεις GH: (ΦΤ:  $\geq 10$  ng/ml)
- Clonidine                      L-DOPA
- GH (ng/ml)       $12.7 \pm 1.9$        $22.3 \pm 4.3$

# 24ωρη Έκκριση της GH

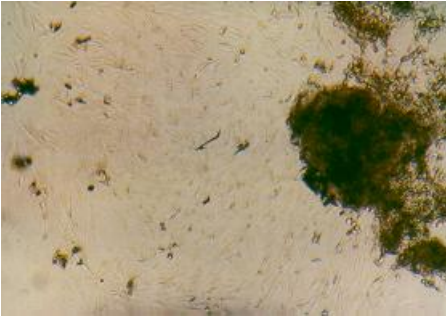
Children	n	Sex	Tanner Stage	24h GH mean (mg/L)	24h GH Secretion Rate(mcg/24h)
Controls	27	F	I	4.11±0.2	611± 62
S	2	F	I	3.95±0.1	587±48
Controls	27	M	I	3.97±0.2	524±53
S	2	M	I	4.20±0.2	668±88

# IGF-I generation test

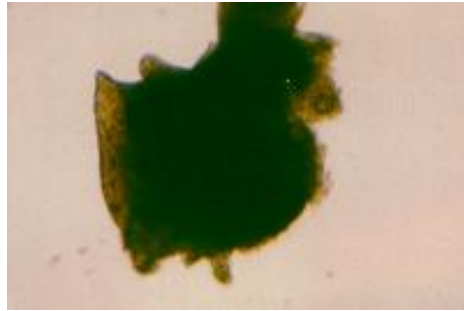
Group	n	Tanner stage	Basal IGF-I (mg/L)	Peak IGF-I (mg/L)
Control	15	I	138 ± 13	282 ± 30
S	4	I	69 ± 16	313 ± 6

# Results-1

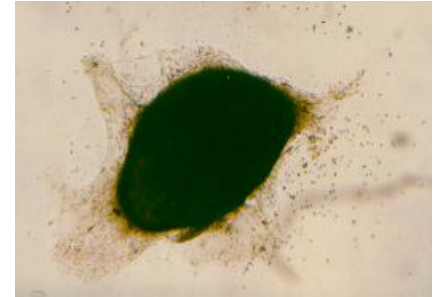
A



B



C

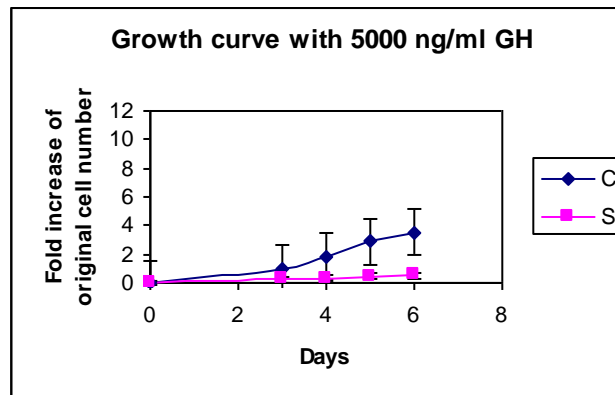
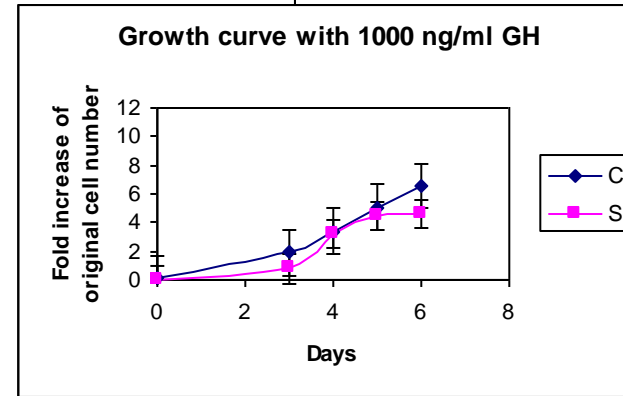
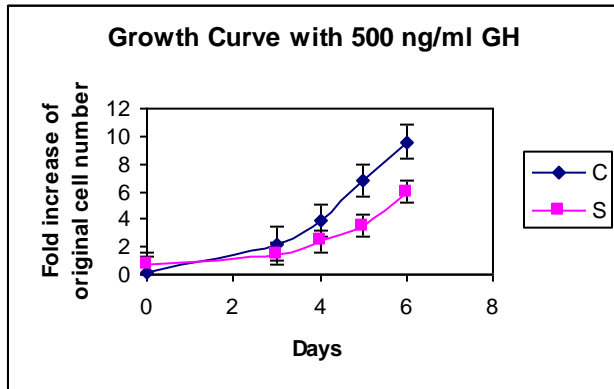
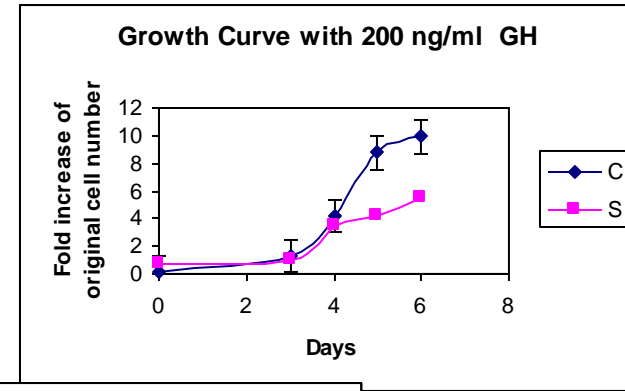
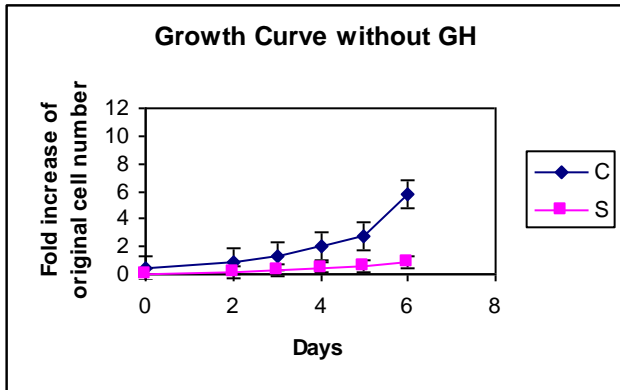


**Initial fibroblast cultures from the original gingival biopsies after 2 weeks of cultivation:**

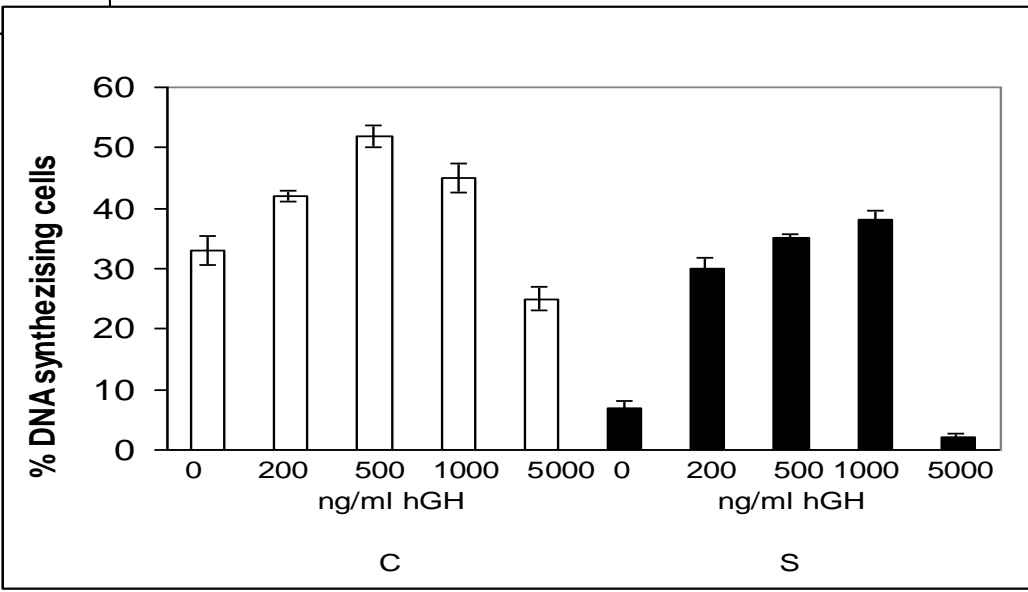
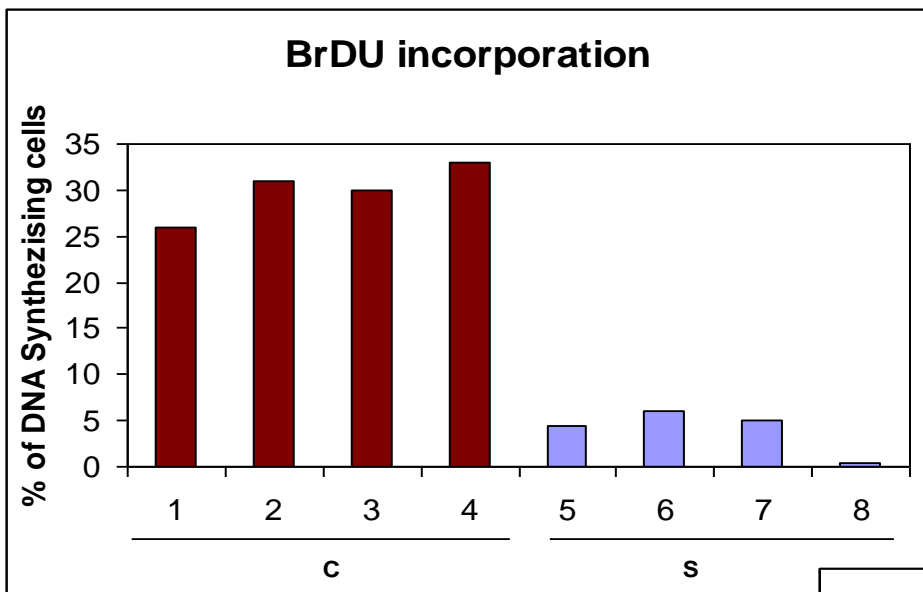
- A. C gingival biopsy in DMEM without GH
- B. S gingival biopsy in DMEM without GH
- C. S gingival biopsy in DMEM with 5mg/ml GH

Addition of hGH (5 mg/ml) to the original gingival biopsies from the patient was required for initial cell growth albeit this was not necessary for control cells

# Results-2

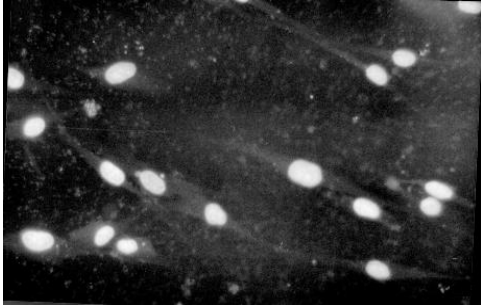


# Results-3

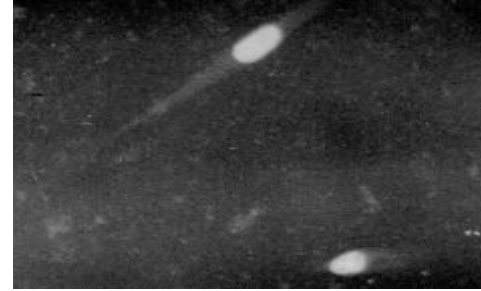




# Growth rate analysis II



BrDU in  
C fibroblast

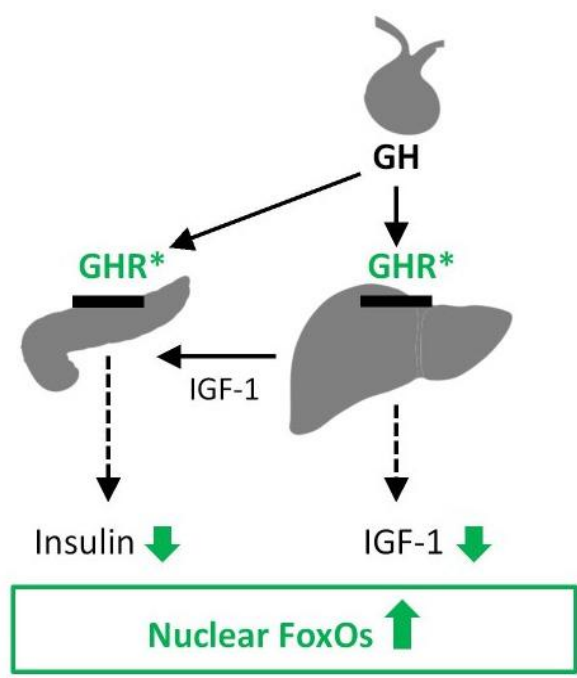


BrDU in  
S fibroblast

A drastic inhibition of growth as reflected by the percentage of DNA-synthesizing cells present was observed in the majority of S cells (31% lower than C cells)

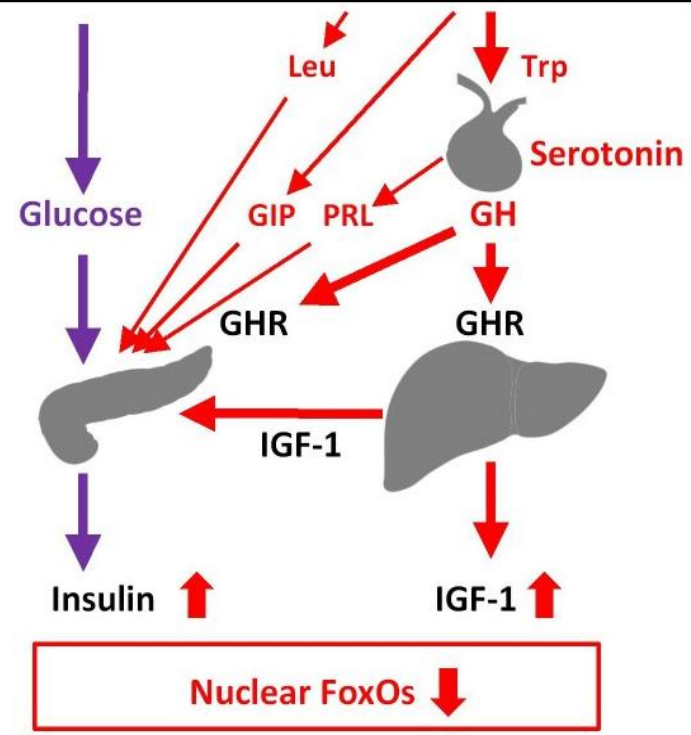
# GH/IGF-I axis

**A** Laron syndrome with *GHR\** mutation



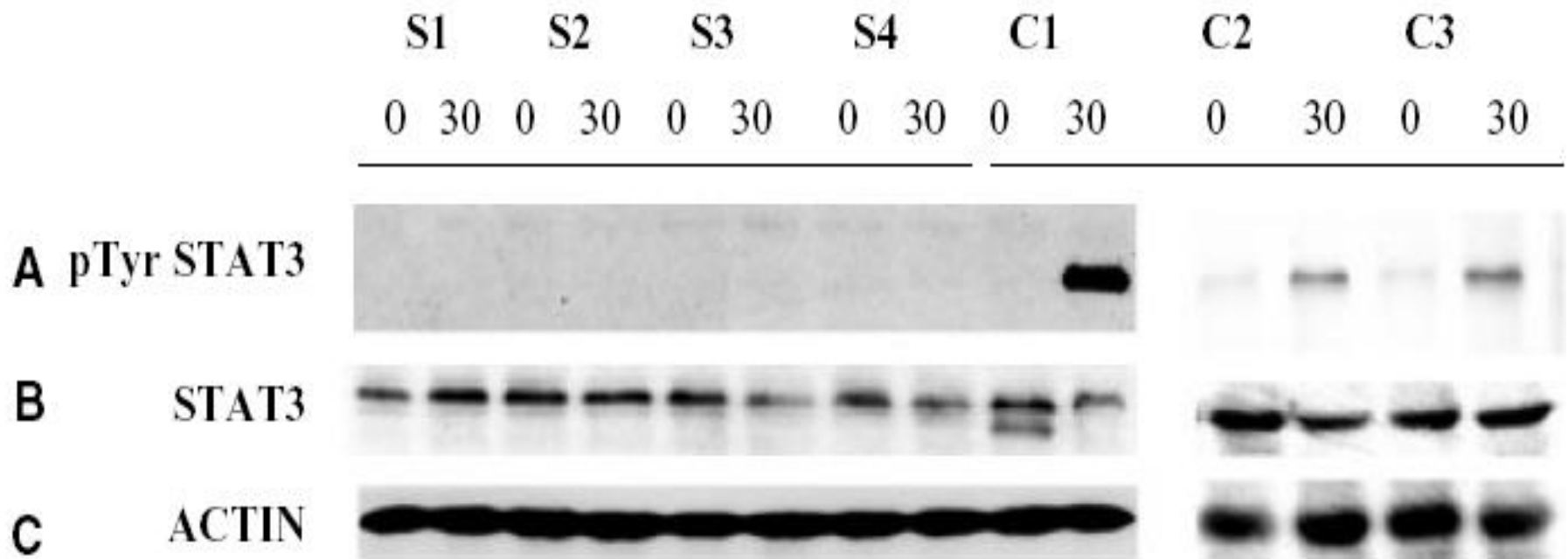
Reduced linear growth, dwarfism  
 low oxidative stress, anti-aging signaling  
 low prevalence of acne, diabetes, cancer

**B** Western diet  
 High glycemic load Milk: whey proteins

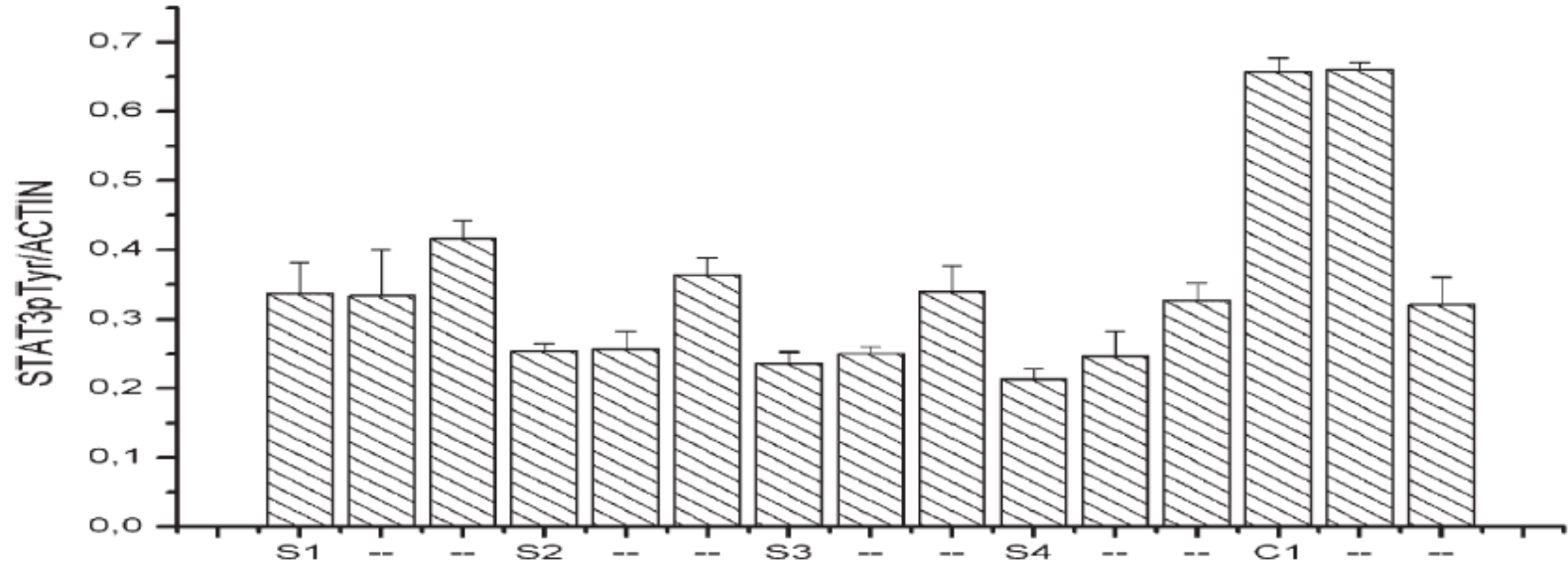
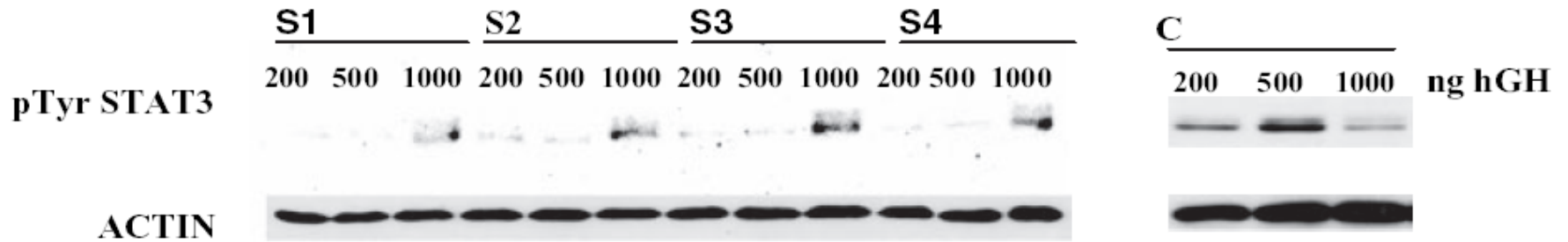


Increased linear growth, tall people  
 high oxidative stress, pro-aging signaling  
 high prevalence of acne, diabetes, cancer

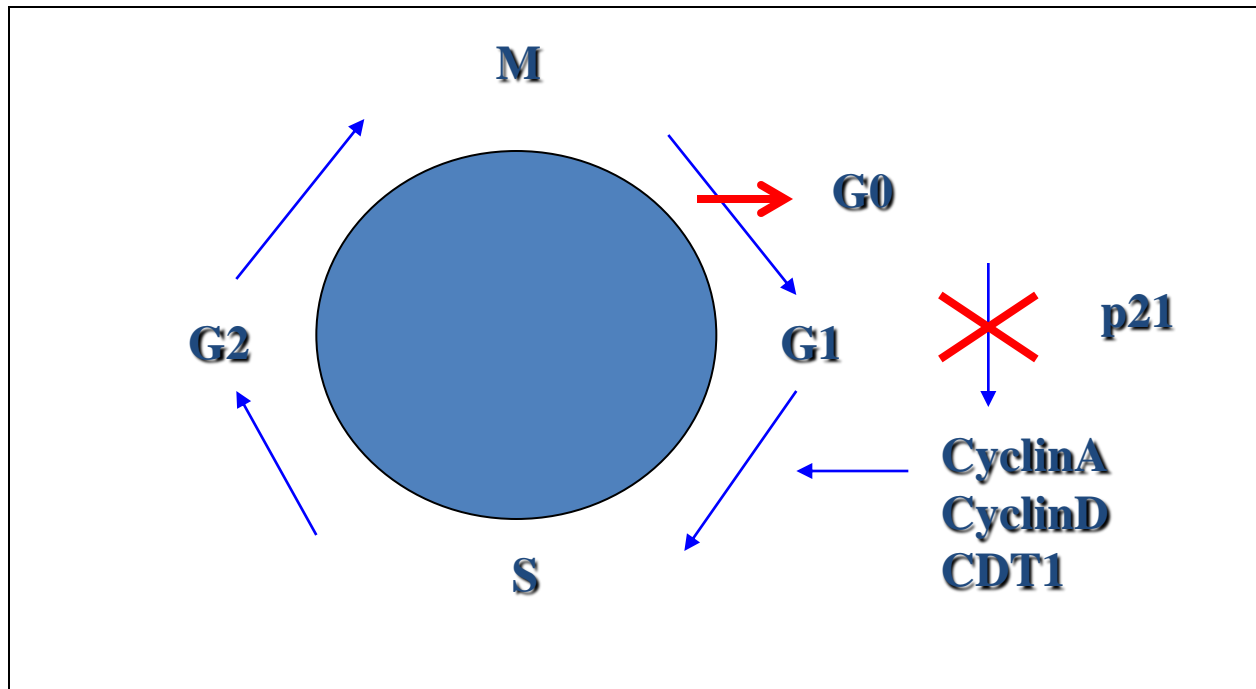
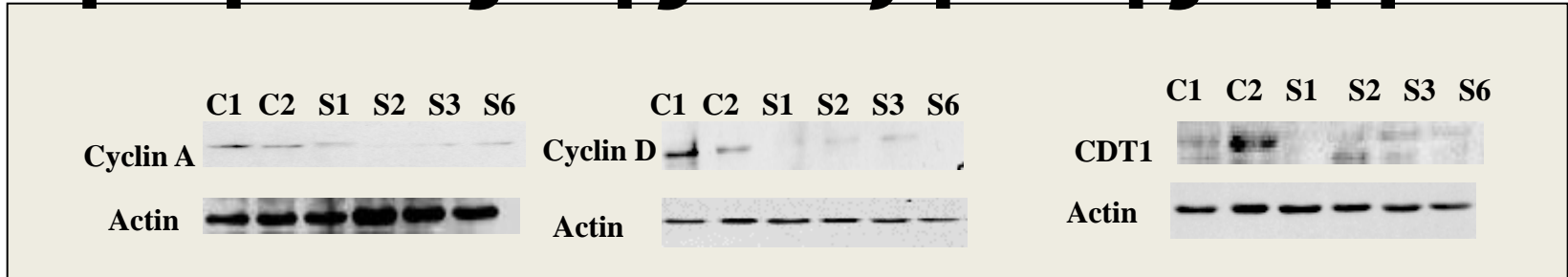
# Impaired STAT3 activation (pTyr) was found in the 4 GHTD children



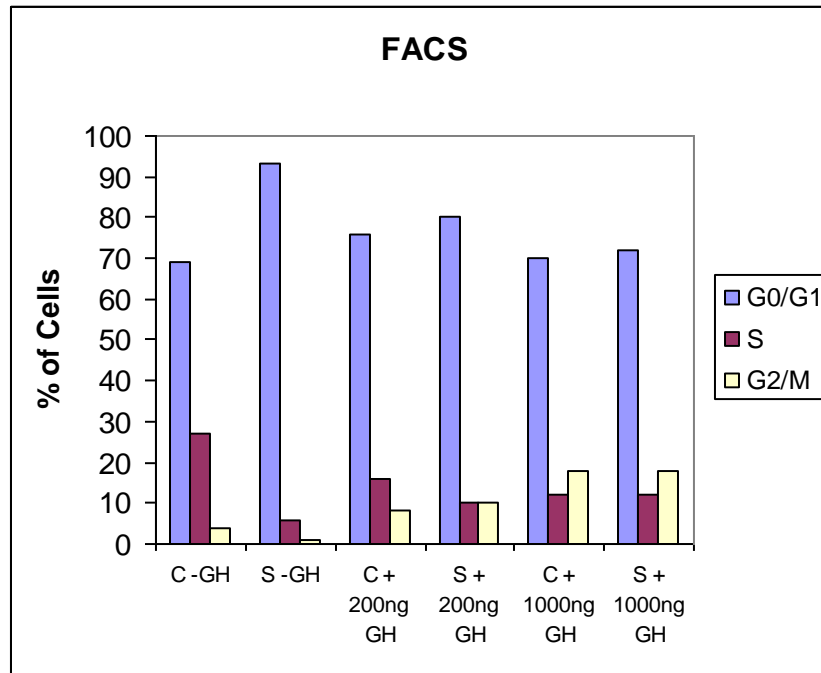
# STAT3 activation with different doses of GH



# Διαταραχή στη μεταβίβαση του μηνύματος της Αυξητικής Ορμόνης



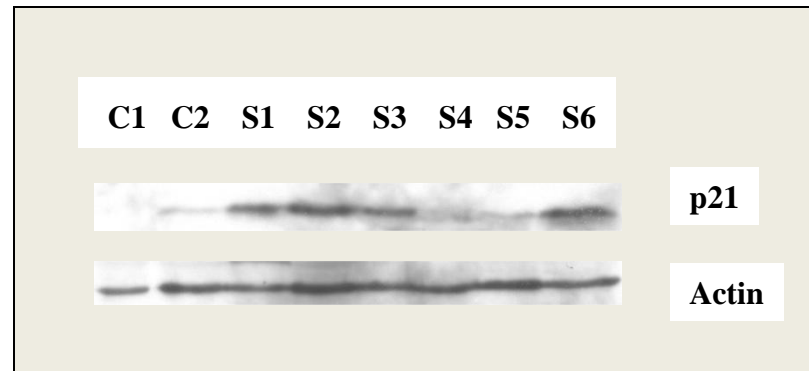
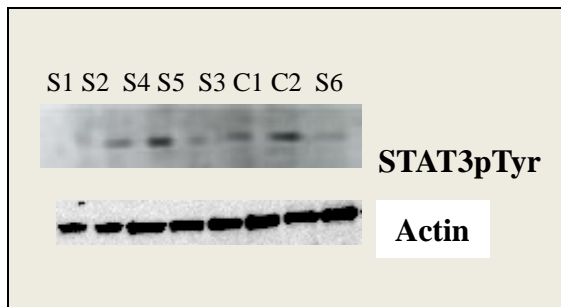
# Cell Cycle Analysis



**As seen by FACS the largest % of the S cell population is suspended in the G0/G1 phase in comparison with C cells.**

# Overexpression of GH Inhibitor p21

The same GHTD patients (S1, S2, S3 and S6) that show low STAT3 activation have early expression and overexpression of the cyclins' inhibitor p21







# Growth velocities of GHTD children pre- & post- hGH therapy

n	Before (cm/yr)	1 <sup>st</sup> yr (cm/yr)	2 <sup>nd</sup> yr (cm/yr)	3 <sup>rd</sup> yr (cm/yr)
4	2.3 $\pm$ 0.6	9.5 $\pm$ 2.0	8.8 $\pm$ 1.0	6.5 $\pm$ 0.7

# Βιβλιογραφία

- Williams Textbook of Endocrinology. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, WB Saunders Company. 9<sup>th</sup> Edition.
- Progress in Clinical Endocrinology. Sammel Sostin, MD, Editor.
- Essentials of Endocrinology. PG Malan and RP Gould. Edited by JLH O'Riordan. Second edition.
- Functional Endocrine Pathology. Editors Kalman Kovacs, Sylvia L.Asa. Blackwell Scientific Publications.
- Clinical Endocrinology. Editor Ashley Grossman. Foreword by Michael Besser. Blackwell Scientific Publications.
- Endocrinology and Metabolism. Philip Felig, John D. Baxter, Lawrence A. Frohman. Third Edition.
- Molecular Endocrinology. Franklyn F. Bolander. Third Edition. Elsevier.

# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιον Πατρών, Γκρέκα- Σπηλιώτη Βασιλική  
«Διαταραχή στην μεταβίβαση του μηνύματος της Αυξητικής ορμόνης.  
Παιδιατρική Ενδοκρινολογία». Έκδοση: 1.0 Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από  
τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED1045/>.



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

