

Η σωματική αύξηση σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη

Περίληψη

Γ. Κατζός

Σε παιδιά και εφήβους με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι επηρεάζεται τόσο η αύξηση και ανάπτυξη τους όσο και ο άξονας GH-Sm. Στα άτομα αυτά, που θεραπεύονται με συμβατική ινσουλινοθεραπεία, το τελικό ύψος τους, παρά το ότι βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων, είναι χαμηλότερο του μέσου φυσιολογικού. Ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει επίσης τον άξονα GH-Sm με αποτέλεσμα να παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα GH και συγχρόνως χαμηλά επίπεδα IGF-I/Sm-C σε σχέση με παιδιά της ίδιας ηλικίας και φύλου. Αυτές οι ορμονικές διαταραχές, εκτός της πιθανής επίδρασής τους στην αύξηση και ανάπτυξη, ενοχοποιούνται και στην δυσχέρεια διατήρησης καλού διαβητικού ελέγχου, ιδίως κατά την εφηβεία και κατά την διάρκεια stress. Η βελτίωση του διαβητικού ελέγχου μπορεί να αποκαταστήσει τις διαταραχές του άξονα GH-Sm και να επιταχύνει την αύξηση.

Στα φυσιολογικά παιδιά η κανονική αύξηση και ανάπτυξη αποτελούν εκδήλωση καλής υγείας και για τον λόγο αυτό η επίτευξή τους στα παιδιά με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ-I) αποτελεί δείκτη καλού διαβητικού ελέγχου¹.

Προ της εισαγωγής της ινσουλίνης στην θεραπεία του ΣΔ-I, το 1922, τα λίγα παιδιά που επιζούσαν ήταν κατά κανόνα κοντά². Αλλά και μετά την χρησιμοποίηση αρχικά της ταχείας και αργότερα της μέσης δράσεως ινσουλίνης, ένας σημαντικός αριθμός διαβητικών παιδιών εξακολουθούσαν να παραμένουν κοντά³⁻⁷.

Το ερώτημα που τίθεται είναι αν σήμερα, με την σύγχρονη ινσουλινοθεραπεία των δύο ενέσεων ημερησίως, το ύψος των διαβητικών παιδιών επηρεάζεται και αν συμβαίνουν μεταβολές στις ορμόνες που είναι υπεύθυνες για την αύξηση, όπως είναι η αυξητική ορμόνη (GH) και η σωματομεδίνη-C (IGF-I/Sm-C). Σ' αυτά τα δύο ερωτήματα θα επιχειρήσουμε να δώσουμε απάντηση.

Εισήγηση στο 3ο Συμπόσιο
Διαβητολογικής Εταιρείας
Β. Ελλάδος

Επίδραση του ΣΔ-I στην αύξηση και ανάπτυξη

Τα τελευταία 30 χρόνια αρκετές μελέτες επιχειρήσαν να

διευκρινίσουν την πιθανή επίδραση του ΣΔ-Ι στην αύξηση.

Πολλοί ερευνητές μελέτησαν το ύψος των διαβητικών παιδιών κατά την *έναρξη* της νόσου και παρατήρησαν ότι κατά κανόνα ήταν φυσιολογικό^{8, 18} ή αυξημένο^{3, 4, 6, 19-24} και σπάνια μόνο ελαττωμένο^{11, 25}.

Άλλοι συγγραφείς μελέτησαν τις μεταβολές του ύψους κατά την *διάρκεια* της συμβατικής ινσουλινοθεραπείας με 1-2 ενέσεις ημερησίως και παρατήρησαν κάποια επιβράδυνση του ετήσιου ρυθμού αύξησεως (EPA)^{3, 5, 11, 13, 16, 18, 22-24, 26-28}. Οι Larson και συν. διαπίστωσαν ελάττωση του ύψους των διαβητικών παιδιών κατά την θεραπεία, κατά 1 SD κάτω του μέσου ύψους²⁹, ενώ οι Petersen και συν. υπελόγισαν ελάττωση του EPA κατά 0.5 cm τον χρόνο¹⁵. Οι Younger και συν.³⁰ επί 1285 ασθενών, διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση του EPA στο 5% των παιδιών, ενώ οι Muller-Hess και συν.²² σε 63 παιδιά που μελέτησαν, διαπίστωσαν στο 50% ελάττωση του EPA, στο 40% παρέμεινε ο ίδιος και στο 10% επιτάχυνση του EPA.

Αυτή η ελάττωση του EPA έχει ως αποτέλεσμα ελάττωση του τελικού ύψους των διαβητικών παιδιών. Οι Tattersall και Pyke στην κλασική τους μελέτη σε 12 ζεύγη μονωογενών διδύμων βρήκαν ότι το τελικό ύψος των διαβητικών διδύμων ήταν κατά 7,5 cm πιο κοντό από το ύψος των μη διαβητικών³¹. Επίσης οι Hjeil και συν. σε 91 παιδιά που μελέτησαν, υπελόγισαν την ελάττωση του τελικού ύψους των διαβητικών παιδιών σε 8 cm, σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα¹⁷. Βέβαια όλα τα διαβητικά παιδιά δεν θα φθάσουν σ' αυτό το ελαττωμένο κατά 7,5-8 cm ύψος, αλλά εκείνα μόνο στα οποία η έναρξη της νόσου συνέβη ενωρίς κατά την παιδική ηλικία, η οποία ως γνωστό χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση και ανάπτυξη. Οι Pond και συν.⁵ παρατήρησαν ότι το τελικό ύψος των διαβητικών παιδιών αντιστοιχεί στην 27η εκατοστιαία θέση (ΕΘ), όταν ο ΣΔ-Ι εμφανίσθηκε πριν την ηλικία των 5 ετών, στην 37η ΕΘ όταν εμφανίσθηκε μεταξύ 5-10 ετών και στην 49η ΕΘ όταν εμφανίσθηκε μεταξύ 10-14 ετών. Επομένως όσο μεγαλύτερη η διάρκεια της νόσου κατά την παιδική ηλικία, τόσο μεγαλύτερη και η καθυστέρηση στην αύξηση.

Όλες οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι με την συμβατική ινσουλινοθεραπεία δεν επιτυγχάνεται ιδανική σωματική αύξηση.

Αλλά και η *εφηβεία* φαίνεται να επηρεάζεται από τον σακχαρώδη διαβήτη. Η φυσιολογική εφηβεία χαρακτηρίζεται, εκτός από την εμφάνιση

των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου, και από μεγάλη επιτάχυνση του EPA. Μελέτες σε διαβητικά παιδιά έδειξαν ότι η εφηβεία εμφανίζεται κανονικά^{23, 32} ή κατά τι καθυστερημένα^{4, 6}, πιο σημαντική όμως είναι η παρατήρηση ότι η επιτάχυνση του EPA κατά την ήβη είναι ελαττωμένη ή δεν εμφανίζεται καθόλου^{4, 23}, πράγμα που συνεπάγεται τελικά κοντότερο ανάστημα. Οι Tattersall και Pyke, σε δύο ζεύγη μονωογενών διδύμων, παρατήρησαν ότι στα διαβητικά δίδυμα η εμμηναρχή εμφανίσθηκε 4 και 5 χρόνια αργότερα³¹.

Από όσα αναφέρθηκαν μέχρι τώρα είναι εμφανές ότι η συμβατική ινσουλινοθεραπεία επηρεάζει αρνητικά την αύξηση και πιθανώς και την ανάπτυξη.

Η επίδραση του *διαβητικού ελέγχου*, όπως εκτιμάται με την μέτρηση της HbA_{1c}, επί της αύξησεως είναι ασαφής, γιατί άλλοι μεν συγγραφείς δεν παρατήρησαν καμιά συσχέτιση^{18, 23, 24}, άλλοι όμως παρατήρησαν επιτάχυνση της αύξησης μετά βελτίωση του διαβητικού ελέγχου^{2, 33, 34}. Είναι όμως σαφές ότι η εφαρμογή εντατικής ινσουλινοθεραπείας, με την χρησιμοποίηση αντλίας ινσουλίνης, βελτιώνει τον EPA. Οι Tamborlane και συν.³⁵ παρατήρησαν υπερδιπλασιασμό του EPA σε 2 ασθενείς μετά την εφαρμογή αντλίας ινσουλίνης και στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Rudolf και συν. σε 9 ασθενείς που μελέτησαν³⁶.

Επίπεδα GH σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ-Ι

Είναι γνωστό ότι στην φυσιολογική αύξηση κύριο ρόλο παίζει το ορμονικό σύστημα GH/IGF-I και προς την κατεύθυνση αυτή ήταν φυσικό να στραφεί η έρευνα. Στον πίνακα I παρατίθεται μια σύνοψη των κυριότερων μελετών σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ-Ι, στα οποία εκτιμήθηκε η έκκριση της GH³⁷⁻⁴². Η εκτίμηση της έκκρισης της έγινε μετά από νηστεία, μετά από κατάλληλη φαρμακολογική διέγερση, ή μελετήθηκε η αυτόματη έκκριση της GH κατά την διάρκεια του 24ώρου. Ο διαβητικός έλεγχος ήταν αυστηρός, συμβατικός ή κακός. Τα ευρήματα των διαβητικών παιδιών συγκρίθηκαν με κατάλληλη ομάδα ελέγχου και επιπλέον εκτιμήθηκε η επίδραση του βελτιωμένου διαβητικού ελέγχου στα επίπεδα της GH. Από τις παραπάνω μελέτες, σ' άλλες τα επίπεδα GH, των διαβητικών παιδιών βρέθηκαν παρόμοια με την ομάδα ελέγχου^{37, 39}, σ' άλλες όμως μελέτες ήταν σαφώς αυξημένα^{40, 41, 42}. Αυτές οι αυξημένες τιμές GH, με την βελτίωση του διαβητι-

Πίνακας 1. Επίπεδα GH σε παιδιά-εφήβους με ΣΔ-1

Συγγραφείς	Νο ασθενών	Μελέτη	ΔΕ	GH (ng/ml)		Επίδραση ΔΕ
				ΣΑ	Control	
Carlashechi et al (1975)	16	Νηστεία Διέγερση	Κακός	3.7 16.0	3.1 14.5	όχι
Lanes et al (1985)	5	Νηστεία Διέγερση	Κακός	1.6 17.4	-	ναι
	6	Νηστεία Διέγερση	Καλός	2.3 5.7	-	
Winter (1981)	34	Πολλαπλά ανά 30'	Συμβατικός	7.0	6.5	όχι
Hayford et al (1980)	24	»	»	10.6	5.0*	όχι
Amiel et al (1984)	10	24 h (2h)	Συμβατικός	14.1	7.0*	ναι
			Λυστηρός	9.0		
Press et al (1984)	12	24h (1-2h)	Συμβατικός	17.0	10*	ναι
			Λυστηρός	9.0		

* $p < 0.01$ ΔΕ = Διαβητικός έλεγχος

κού ελέγχου είτε παρέμειναν υψηλές⁴⁰, είτε υποχώρησαν σε επίπεδα ανάλογα της ομάδας ελέγχου^{41,42}. Οι Lanes και συν. διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων GH και HbA_{1c}, δηλαδή όσο αυξάνονταν τα επίπεδα της HbA_{1c} (= χειρότερος ο διαβητικός έλεγχος), τόσο αυξάνονταν και τα επίπεδα της GH και το αντίθετο³⁸.

Παρατηρούμε δηλαδή ότι, αντίθετα με τα φυσιολογικά άτομα όπου η αύξηση της γλυκόζης αίματος καταστέλλει την έκκριση της GH, στα διαβητικά η GH παραμένει φυσιολογική ή αυξημένη, παρά την υπάρχουσα υπεργλυκαιμία. Η αυξημένη έκκριση της GH διατηρείται καθ' όλο το 24ωρο, τόσο κατά την διάρκεια του ύπνου όσο και κατά την διάρκεια της ημέρας⁴³, με αποτέλεσμα αλλοίωση του φυσιολογικού ρυθμού έκκρισής της GH. Με την εφαρμογή αντλίας ινσουλίνης, η διαταραγμένη 24ωρη έκκριση GH στα διαβητικά άτομα αποκαθίσταται στο φυσιολογικό⁴².

Τα αυξημένα επίπεδα GH που παρατηρούνται στα διαβητικά άτομα, έχουν και δύο άλλες πιθανές συνέπειες: συμβάλλουν στην επιδείνωση του διαβητικού ελέγχου και στην ανάπτυξη των μακροχρόνιων αγγειακών επιπλοκών και κυρίως της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, στην οποία όμως δεν θα αναφερθούμε.

Οι Press και συν.⁴² σε 7 ασθενείς που θερα-

πύονταν με αντλία ινσουλίνης και βρίσκονταν σε ευγλυκαιμία, χορήγησαν GH σε ποσότητα τέτοια ώστε να φθάσουν σε επίπεδα που παρατηρούνται σε κακό διαβητικό έλεγχο. Παρατήρησαν μέσα σε 8 ώρες διπλάσια αύξηση της γλυκόζης αίματος και παράλληλη αύξηση των λιπιδίων οξέων, του β-υδροξυβουτυρικού οξέως και των αμινοξέων. Μετά την διακοπή της GH η γλυκόζη υπεχώρησε στα προ της χορήγησης GH επίπεδα σε 4 άτομα, ενώ στα υπόλοιπα 3 έφθασε σε υπογλυκαιμικά επίπεδα. Δεδομένου ότι τέτοιες αυξήσεις της GH παρατηρούνται φυσιολογικά κατά την εφηβεία και μετά από stress, είναι λογικό να θεωρήσουμε την αύξηση της έκκρισης της GH, που παρατηρείται στις περιπτώσεις καταστάσεων ως κύρια αιτία απορρύθμισης του μεταβολικού ελέγχου.

Επίπεδα IGF-I/Sm-C σε παιδιά-εφήβους με ΣΔ-1

Στα άτομα με ΣΔ, ανάλογη «παράδοξη» συμπεριφορά εμφανίζει και η έκκριση του IGF-I. Στα φυσιολογικά άτομα η αύξηση της GH συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση του IGF-I/Sm-C και λογικά θα περιμέναμε οι αυξημένες τιμές GH στα διαβητικά παιδιά να συνοδεύονται από παράλληλη αύξηση και του IGF-I/Sm-C. Κάτι τέ-

Πίνακας 2. Επίπεδα IGF-I/Sm-C σε παιδιά-εφήβους με ΣΔ-1

Συγγραφείς	No ασθενιών	ΑΕ	IGF-I (ng/ml)		Επίδραση ΔΕ
			ΣΔ	Control	
Tamborlane et al (1981)	8	Συμβατικός	198	108-432	ναι
		Εντατικός	343		
Rudolf et al (1982)	9	Συμβατικός	198	-	ναι
		Βελτίωση	378		
Amiel et al (1984)	19	Συμβατικός	198	438	ναι
		Βελτίωση	255		
Press et al (1984)	12	Συμβατικός	198	126-1060	ναι
		Βελτίωση	306		
Lanes et al (1985)	6	Κακός	162	-	όχι
	6	Βελτίωση	144		
Merimee et al (1984)	5 (ήβη)	Συμβατικός	108	120-220	όχι
		Βελτίωση	83		
	7 (ήβη)	Συμβατικός	155		ναι
		Βελτίωση	297		

τοιο όμως δεν φαίνεται να συμβαίνει. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι κυριότερες μελέτες σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ-1, όπου εκτιμήθηκε η έκκριση του IGF-I/Sm-C^{35,36,41,42,44}.

Πρέπει να τονισθεί ότι στις μελέτες αυτές η μέτρηση των επιπέδων IGF-I έγινε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) και κατά κανόνα μετρήσεις με RIA δίνουν υψηλότερες τιμές IGF-I απότι οι βιολογικές μέθοδοι⁴⁵.

Είναι εμφανές από τον πίνακα 2, ότι τα επίπεδα IGF-I βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά ή σε χαμηλά επίπεδα, παρά την ταυτόχρονη ύπαρξη αυξημένων επιπέδων GH. Αυτά τα χαμηλά επίπεδα IGF-I θα μπορούσαν να ευθύνονται για το κρνώτο ανάστημα που παρατηρείται σε μερικά διαβητικά παιδιά. Με την βελτίωση του διαβητικού ελέγχου κατά κανόνα τα επίπεδα IGF-I ανέρχονται^{35,36,41,42,46}.

Οι Amiel και συν. διαπίστωσαν χαμηλά επίπεδα IGF-I σε διαβητικά άτομα με συμβατική ινσουλινοθεραπεία, που αυξήθηκαν μετά μιας εβδομάδας εφαρμογή αντλίας ινσουλίνης. Αντίθετα, τα επίπεδα IGF-II ήταν παρόμοια των φυσιολογικών ατόμων και δεν παρουσίασαν καμιά μεταβολή μετά την εντατική ινσουλινοθεραπεία⁴¹.

Οι μεταβολές των επιπέδων IGF-I εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της HbA_{1c}, δηλαδή όσο τα επίπεδα της HbA_{1c} αυξάνονται

(κακός διαβητικός έλεγχος) τόσο τα επίπεδα IGF-I ελαττώνονται και αντίθετα^{38,46,47}.

Επομένως τα επίπεδα IGF-I/Sm-C στα διαβητικά παιδιά υπό συμβατική ινσουλινοθεραπεία βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά ή ελαφρώς ελαττωμένα επίπεδα, παρά την ταυτόχρονη ύπαρξη αυξημένης GH. Μετά την βελτίωση του διαβητικού ελέγχου τα μεν επίπεδα IGF-I αυξάνονται τα δε επίπεδα της GH ελαττώνονται.

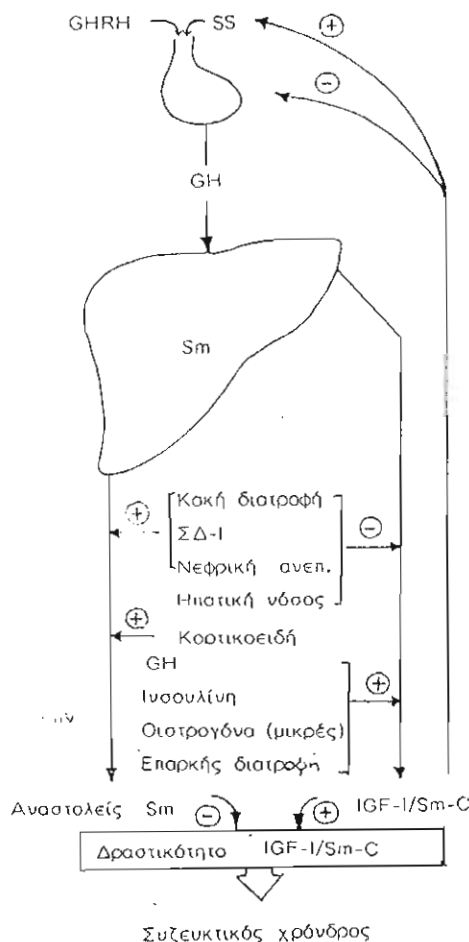
Μηχανισμός

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός που επιτρέπει στα διαβητικά άτομα, αντίθετα από τα φυσιολογικά, να διατηρούν συγχρόνως αυξημένα επίπεδα GH και σχετικά χαμηλά IGF-I/Sm-C, δεν είναι γνωστός.

Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη και ο άξονας GH/IGF-I είναι δύο ενδοκρινικά συστήματα που αλληλοεμπλέκονται σε πολλά σημεία: η GH αυξάνεται επί υπογλυκαιμίας, αλλά προκαλεί και αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο IGF-I και ο υποδοχέας του έχει μεγάλη δομική και λειτουργική συγγένεια με την ινσουλίνη και τον υποδοχέα της: η ινσουλίνη έχει την δυνατότητα να ρυθμίζει την παραγωγή IGF-I, δρώντας στους υποδοχείς της GH ή σε επίπεδο εντός του κυττάρου. Παρά τις πολλαπλές αυτές αλληλοσυνδέσεις των δύο ενδοκρινικών συστημάτων, δεν έχει αποδειχθεί κά-

ποια αιτιολογική σχέση μεταξύ κακού διαβητικού ελέγχου και των μεταβολών GH/IGF-I. Πως λοιπόν συνδέεται ο κακός διαβητικός έλεγχος με τις μεταβολές των GH-Sm; Μια πολύ ελκυστική ερμηνεία είναι η παρακάτω:

Στο σχήμα 1 φαίνεται σχηματικά ο άξονας υποθάλαμος - υπόφυση - Sm. Η GH εκκρίνεται κατά ώσεις καθ' όλο το 24ωρο, υπό την συνδυασμένη δράση της εκλυτικής ορμόνης της GH (GHRH), που δρα ευοδωτικά και της σωματοστατίνης, που δρα ανασταλτικά. Η εκκρινόμενη GH στη συνέχεια θα συνδεθεί με κατάλληλους υποδοχείς στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, όπου διεγείρει τόσο την παραγωγή της Sm, όσο και των πρωτεϊνικών φορέων της. Στο ήπαρ όμως φαίνεται ότι παράγονται και πρωτεΐνες που αναστέλλουν την δράση της Sm, οι αναστολείς της Sm^{46,48}. Η σύνθεσή τους φαίνεται ότι διεγείρεται επί υποσιτισμού⁴⁹, σακχαρώδους διαβήτη⁵⁰, χρό-



Σχ. 1. Παραγωγή Sm-C και αναστολέων της από το ήπαρ και παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή τους.

νιας νεφρικής ανεπάρκειας⁵¹ και μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών⁵². Η σύνθεση της Sm-C ευνοείται από την GH, την επαρκή διατροφή, την ινσουλίνη και τις μικρές ποσότητες οιστρογόνων. Η δρατικότητα της Sm του ορού αποτελεί την συνισταμένη της συνδυασμένης δράσης αφενός της Sm και αφετέρου των αναστολέων της.

Στον ΣΔ-I αφενός η υποϊνσουλιναίμια, που ελαττώνει την σύνθεση Sm και αφετέρου οι μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν πιθανώς σε αυξημένη παραγωγή αναστολέων της Sm, έχουν ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη δραστηριότητά της στον ορό. Αυτή με την σειρά της οδηγεί, με άγνωστο ακόμη μηχανισμό, ίσως λόγω παλλινδρομής αλληλορύθμισης^{46,53}, σε αυξημένη έκκριση GH, που όμως δεν μπορεί να διεγείρει την παραγωγή Sm, παρά μόνο όταν βελτιωθεί ο μεταβολικός έλεγχος. Αυτό απεδείχθη σε διαβητικά παιδιά υπό κακό μεταβολικό έλεγχο, όπου τα ελαττωμένα επίπεδα Sm δεν απεκατεστάθησαν με την χορήγηση GH, αλλά μόνο μετά την βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου^{39,47}. Όταν βελτιωθεί το μεταβολικό περιβάλλον, η GH επανακτά την ικανότητα να διεγείρει την παραγωγή Sm, ενώ συγχρόνως ελαττώνεται η παραγωγή των αναστολέων, με τελικό αποτέλεσμα αύξηση της καθαρής δραστηριότητας της Sm του ορού και μέσω παλλινδρομής αλληλορύθμισης ελάττωση της GH.

Σήμερα που η σύνθεση του IGF-I είναι γεγνός, ανοίγονται νέες προοπτικές στην αντιμετώπιση του χαμηλού ύψους των διαβητικών παιδιών. Είναι δηλαδή πιθανό στο άμεσο μέλλον εκτός της ινσουλίνης τα διαβητικά παιδιά να παίρνουν για βελτίωση του ύψους τους και IGF-I, αφού απεδείχθη σε ποντίκια με πειραματικό διαβήτη, ότι η χορήγησή του επιταχύνει την αύξηση, χωρίς μάλιστα να αποκατασταθεί προηγουμένως η υπεργλυκαιμία με την χορήγηση ινσουλίνης. Αντίθετα η χορήγηση μεγάλων δόσεων GH με τις ίδιες συνθήκες, δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στην αύξησή τους⁵⁴.

Summary

Katzos G. Growth in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Hellen Diabetol Chron*, 1989; 2; 98-104.

There is strong evidence that IDDM in children and adolescents affects both growth and the GH-Sm axis. The final adult height of conven-

tionally managed IDDM, while generally still within the normal range, is lower than might otherwise be expected. Also, IDDM has significant effects on control of the GH-Sm axis with GH levels higher and IGF-I/Sm-C levels lower than would be expected in age- and sex-matched controls. In addition to their possible effects on growth and development, these abnormalities have implicated in difficulties in maintaining good diabetic control, especially in adolescence and during physiologic stress. It is clear, however, that improved diabetic control can both accelerate linear growth and resolve many of the abnormalities of the GH-Sm axis.

Βιβλιογραφία

1. *Drash A.* The control of diabetes mellitus. Is it achievable? Is it desirable? *J Pediatr* 1976; 88: 1074-76.
2. *Jackson RL.* Growth and maturation in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Ped Clin N Am* 1984; 31: 545-67.
3. *Craig JO.* Growth as a measurement of control in diabetic children. *Postgrad Med J (suppl)* 1970; 46: 607-11.
4. *Boyd JD, Kantrow AH.* Retardation of growth in diabetic children. *Am J Dis Child* 1938; 55: 460-67.
5. *Pond H.* Some aspects of growth in diabetic children. *Postgrad Med J (suppl)* 1970; 46: 616-19.
6. *Sterky G.* Growth patterns in juvenile diabetes. *Acta Paediatrica Scand (suppl)* 1967; 177: 80-82.
7. *Larsson Y, Sterky G.* Long term prognosis in juvenile diabetes mellitus. *Acta Paediatrica Scand* 1962; (suppl) 130: 20-21.
8. *Reul CK.* Body size and growth rate of children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1948; 32: 170-79.
9. *Donowksi TS.* Somatic growth and development of the juvenile diabetic: Endocrine profiles. Στο *Diabetes mellitus with emphasis on children and young adults* 1957. pp. 387.
10. *Leopold R.* Erkrankungsalter and Wachstumsverlauf beim jugendlichen diabetes mellitus. *Helv Paediatr Acta* 1960; 15: 336-53.
11. *Hamme B.* Growth in a series of diabetic children on identical treatment with "free" diet and insulin 1944-1960. A contribution on the aetiology of diabetic dwarfism. *Acta Paediatrica Scand (suppl)* 1962; 135: 72-82.
12. *Buhrer RR.* Erkrankungsalter and Wachstumsverlauf beim jugendlichen diabetes mellitus in der ärztlichen Praxis. *Helv Paediatr Acta* 1970; 25: 312-24.
13. *Jvami SKM, Rayner PHW.* Does control influence the growth of diabetic children? *Arch Dis Child* 1973; 48: 109-15.
14. *Drayer NM.* Height of diabetic children at onset of symptoms. *Arch Dis Child* 1974; 49: 616-20.
15. *Petersen-Draminsky H, Korsgaard B, Deckert T, Nielsen E.* Growth, body weight and insulin requirement in diabetic children. *Acta Paediatrica Scand* 1978; 67: 453-57.
16. *Edelsten AD, Hughes IA, Oakes S, et al.* Height and skeletal maturity in children with newly-diagnosed juvenile-onset diabetes. *Arch Dis Child* 1981; 56: 40-4.
17. *Hjelt K, Braendholt V, Kamper J, Vestermark S.* Growth in children with diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1983; 30: 28-37.
18. *Herber SM, Dunsmore IR.* Does control affect growth in diabetes mellitus? *Acta Paediatrica Scand* 1988; 77: 303-5.
19. *Fisher AE, Muckler HS, Marks III.* Long-term growth of diabetic children. *Am J Dis Child* 1942; 64: 413-19.
20. *White P.* The child with diabetes. *Med Clin N Am* 1965; 49: 1069-76.
21. *Spencer H.* Diabetes mellitus in children. *Am J Dis Child* 1928; 30: 502-7.
22. *Weber B.* Pathophysiology of diabetes mellitus. Στο *Clinical Paediatric Endocrinology*, ed. CGD Brook. 1989, pp. 571.
23. *Salardi S, Tomali S, Tassoni P, et al.* Growth and growth factors in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1987; 62: 57-62.
24. *Chiarelli F, Tadini S, Verrotti A, Morgese G.* Growth in prepubertal diabetic children. *Acta Paediatrica Scand* 1989; (suppl) 356: 165.
25. *Jackson RL, Kelly HG.* Growth in children with diabetic mellitus in relationship to level of control of the disease. *J Pediatr* 1946; 29: 316-28.
26. *Villalpando S, Hermida I, Esquivel S, et al.* Growth and body composition measured by anthropometry in healthy and diabetic children. *Rev Invest Clin* 1984; 36: 321-26.
27. *Evans N, Robinson VP, Lister J.* Growth and bone age of juvenile diabetics. *Arch Dis Child* 1972; 47: 589-93.
28. *Saka N, Baladan S, Cülecüyz M, et al.* Growth in children with insulin dependent diabetes mellitus. 6th Balkan congress of Endocrinology (abstracts), p. 72, 1989.
29. *Laron Z, Volovitz B, Karp M.* Linear growth and insulin dose as indices of control in children with diabetes mellitus. Στο *Laron Z, ed. Medical aspects of balance of diabetes in juveniles*, Basel, Karger 1977.
30. *Younger D, Brinker SJ, Barnett DM, et al.* Diabetes in youth. Στο *Marble A, Krall LP, Bradley RF, et al eds. Joslin's diabetes mellitus*. Lea and Febiger, Philadelphia 1985.
31. *Tattersall RB, Pyke DA.* Growth in diabetic children. *Studies in identical twins*. *Lancet* 1973; 11: 1105-10.
32. *Clouston C, Daneman D, Ehrlich RM.* The relation of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes. *Diab Res* 1985; 2: 237-41.
33. *Williams MH, Savage DCL.* Glycosylated hemoglobin levels in children with diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1979; 54: 295-98.

34. Jackson RL, Holland E, Chatgian ID. Growth and maturation of children with IDDM. *Diabetes Care* 1978; 1: 96-107.
35. Tamborlane WJ, Hintz RL, Bergman M, et al. Insulin infusion pump treatment of diabetes. *N Engl J Med* 1981; 305: 303-7.
36. Rudolf MC, Serwin RS, Markowitz R, et al. Effect of intensive insulin treatment on linear growth in the young diabetic patient. *J Pediatr* 1982; 101: 333-30.
37. Carlaschi C, Di Natale B, Del Guercio MJ, et al. Effect of physical exercise on secretion of GH, cortisol and glucagon in obese and diabetic children. *Diabetes* 1975; 24: 758-63.
38. Laney R, Recker B, Fort P, Lifshinz F. Impaired somatomedin generation test in children with IDDM. *Diabetes* 1985; 34: 156-160.
39. Winter RJ. Profiles of metabolic control in diabetic children. Frequency of asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Metabolism* 1981; 30: 666-71.
40. Hayford JT, Danney MM, Hendrix JA, Thompson RG. Integrated concentration of GH in juvenile diabetes. *Diabetes* 1980; 29: 391-96.
41. Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, et al. Effect of diabetes and its control on insulin - like growth factors in young subject with type-I diabetes. *Diabetes* 1984; 33: 1175-82.
42. Press M, Tamborlane EW, Sherwin RS. Importance of raised GH levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 810-5.
43. Johansen K, Hansen AP. High 24-hour level of serum GH in juvenile diabetics. *BMJ* 1969; 2: 356-7.
44. Merimee TJ, Gardner DF, Zapf F, Froesch ER. Effects of glycemic control on serum insulin-like growth factors in diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 790-95.
45. Phillips LS, Unterman TG. Somatomedin activity in disorders of nutrition and metabolism. *Clin Endocrin Metab* 1984; 13: 145-89.
46. Winter RJ, Phillips LS, Klein MH, et al. Somatomedin activity in the diabetic control in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1979; 28: 952-54.
47. Winter RJ, Phillips LS, Green OC, Traisman HS. Somatomedin activity in the Mauriac syndrome. *J Pediatr* 1980; 97: 598-600.
48. Kappy MS. Regulation of growth in children with chronic illness. *Am J Dis Child* 1987; 141: 489-93.
49. Hintz RL, Suskind R, Amatayakul K, et al. Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein-caloric malnutrition. *J Pediatr* 1978; 153: 56.
50. Phillips LS, Belosky DC, Young MS, et al. Nutrition and somatomedin. VI. Somatomedin activity and somatomedin inhibitory activity in sera from normal and diabetic rats. *Endocrinology* 1979; 104: 1519-24.
51. Phillips LS, Fusco AC, Unterman TG, et al. Somatomedin inhibitor in uremia. *J Clin Endocrin Metab* 1984; 59: 764-72.
52. Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effect on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrin Metab* 1985; 61: 618-26.
53. Wilson DB. Growth abnormalities in diabetes mellitus. Στο Growth abnormalities, Hintz R, Rosenfeld (eds) 1987; pp 59-80.
54. Scheiwiller E, Guler H, Merryweather J, et al. Growth restoration of insulin - deficient diabetic rats by recombinant human insulin-like growth factor I. *Nature* 1986; 323: 169-71.

Πρόσθετοι όροι
Αυξητική ορμόνη
Σωματομεδίνη

Key words
Growth hormone
Somatomedin