

# TERAPIE RŮSTOVÝM HORMONEM A JEJÍ VLIV NA SLOŽENÍ TĚLA DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D., MUDr. Ondřej Souček

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Spektrum diagnóz vhodných pro terapii růstovým hormonem (RH) se neustále rozšiřuje. Tento trend vede k úvahám o vlivu RH podávaného často v dávkách vyšších než fyziologických na složení těla dětí dlouhodobě exponovaných terapii RH. V centru pozornosti je vyšetřování podílu viscerálního a subkutánního tuku, svalstva, parametrů kvality kostí a také vzájemných poměrů mezi těmito tkáněmi. Dosavadní práce jednoznačně prokazují, že u všech pacientů jednotlivých indikačních skupin má terapie růstovým hormonem pozitivní vliv na tělesné složení – snižuje relativní podíl tělesného tuku, zvyšuje podíl svalstva a (primárně či sekundárně) zlepšuje kvalitu kostní hmoty.

**Klíčová slova:** růstový hormon, složení těla, body mass index, kostní denzita.

## THE EFFECT OF GROWTH HORMONE THERAPY ON BODY COMPOSITION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

The spectrum of diagnoses suitable for growth hormone (GH) treatment is going wider. This trend recalls the discussion about the long-term effect of GH therapy (applied in supraphysiological doses) on body composition in children. Studies directed on this topic assessed visceral and subcutaneous fat, muscles, parameters of bone quality and their proportions and interplays. There is a clear evidence that growth hormone therapy has a positive impact on body composition in all groups of children treated – it decreases relative proportion of body fat, increases muscle area, and (primarily or secondary) improves bone quality.

**Key words:** growth hormone, body composition, body mass index, bone density.

Pediatr. pro Praxi 2008; 9(6): 376–379

### Úvod

Spektrum diagnóz vhodných pro terapii růstovým hormonem (RH) se neustále rozšiřuje. Terapie RH tak již dávno není vyhrazena pouze pro děti s jeho úplným nebo částečným deficitem, ale stále častěji podáváme tuto léčbu dětem, jejichž hypofýza pracuje zcela bezchybně (seznam současných indikačních kritérií pro podávání RH viz tabulka 1). Tento trend vede k bližšímu studiu vlivu RH podávaného často v suprafyziologických dávkách na složení těla u dětí dlouhodobě exponovaných terapii RH. V centru pozornosti je vyšetřování podílu viscerálního a subkutánního tuku, dále svalstva, resp. tzv. lean body mass, parametrů kvality kostí, a také vzájemných poměrů mezi těmito tkáněmi. Článek se zabývá účinky terapie růstovým hormonem na složení těla dětí z jednotlivých indikačních skupin.

### Postupy používané k posouzení tělesného složení v pediatrii

#### 1. Auxologické metody

Ze širokého spektra antropometrických vyšetřovacích metod vybíráme neprávem opomíjené **měření tloušťky kožních řas**. Toto vyšetření provádíme kaliperem nejčastěji v oblasti trikuspidální (nad tricepsem

v polovině relaxované nedominantní paže visící volně podél těla), subkapsulární (pod dolním úhlem levé lopatky) a suprailiackální (těsně nad spina iliaca anterior superior vlevo). Výhodou tohoto vyšetření je jeho nenáročnost, neinvazivita a nízké náklady. Předpokladem správné interpretace je existence národních norem, u nás přístupných též v elektronické podobě (8). Přes svou jednoduchost však tato metoda velmi dobře koreluje se stanovením tělesného tuku pomocí podstatně sofistikovanějších metod, např. DXA, a proto se dá využít pro orientační stanovení množství podkožního tuku a hodnocení nutričního stavu jedince (13).

Cenným parametrem tělesného složení je **body mass index, resp. poměr hmotnosti k výšce**. V této souvislosti bychom jen rádi upozornili na to, že tato vyšetření nedokáží odlišit tukovou a svalovou tkáň. Někdy proto můžou mít např. sportovně založené děti falešně vysoký BMI. Při jeho hodnocení v pediatrii je samozřejmě nezbytné používat percentilové grafy.

#### 2. Bioelektrická impedance

Tato metoda využívá rozdílu ve vodivosti hydrofobní tukové tkáně a ostatních hydrofilních částí těla (sval, kost, voda). Na základě odporu, který kladě tělo procházejícímu malému proudu, lze soudit na obsah celkové tělesné vody (což je s výhodou využíváno zejména u pacientů s postižením ledvin k posouzení tzv. suché hmotnosti) a tuku (důležité při diagnostice a sledování vývoje obezity). Přestože existují normy pro českou dětskou populaci (2), nelze tuto metodu označit za více než screeningovou vzhledem k poměrně velké intraindividuální variabilitě dané například různým stupněm hydratace.

#### 3. Dual energy x-ray absorptiometry (DXA)

DXA (známá také pod dříve používanou zkratkou DEXA) je ze všech technik a přístrojů využívaných pro stanovení tělesného složení nejrozšířenější. Tato metoda byla vyvinuta zejména k vyšetření kostní denzity; kromě kostí je ale tímto způsobem možné současně posoudit i množství tuku (subkutánního i viscerálního) a svalstva. Je to metoda objektivní charakterizovaná velmi malou variabilitou a nízkou dávkou ionizujícího záření. K měření využívá slabého radiačního záření, jehož výše přibližně odpovídá běžné denní či maximálně několikadenní (podle typu vyšetření) expozici prostředí. K výhodám této metody patří též dostupnost, krátká doba vyšetření a též možnost vyšetřit buď tzv. **celotělovou denzitu nebo izolovaně denzitu v různých částech těla** (nejčastěji L páteř, u dospělých krček femuru). V případě vyšetření tělesného složení využíváme nejčastěji celotělový scan.

Pro správnou interpretaci vyšetření DXA u dětí je však třeba mít na paměti omezení, která s sebou tato metoda přináší, a to zejména v diagnostice osteoporózy. DXA vyjadřuje kostní denzitu ve dvourozměrné projekci (prostým dělením obsahu minerálu a plochy kosti je kalkulována plošná kostní denzita – odtud jednotka g/cm<sup>2</sup>). Absorpce rentgenového záření v kosti však nezávisí pouze na kvalitě kostní hmoty, ale též na velikosti kosti ve třech dimenzích. Čím větší (silnější) je vyšetřovaná kost, tím výraznější je oslabení proudu záření. Nízká plošná kostní denzita tak může reflektovat pouze malý objem kosti vzhledem k věku, což může vést k falešným diagnostickým závěrům („předagnostikování osteoporózy“) u dětí malého vzrůstu a/ nebo s opožděním pubertálního vývoje (15). Jistě není

**Tabulka 1. Indikační skupiny schválené pro terapii růstovým hormonem**

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| deficit růstového hormonu                                      |
| Turnerův syndrom                                               |
| růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci |
| chronická renální insuficience                                 |
| syndrom Pradera-Willyho                                        |

bez zajímavosti, že v nedávné práci amerických autorů byla v 88% vyšetření pomocí DXA u dětí zjištěna alespoň jedna chyba při interpretaci (5)!

## 4. CT, periferní kvantitativní CT (pQCT)

Hlavní výhodou přístrojů pracujících na principu CT je možnost stanovení třídimenzionální (objemové) kostní denzity (volumetric BMD vyjádřená v g/cm<sup>3</sup>). Tím je eliminován problém rozdílné velikosti kostí v průběhu růstu – pracujeme se skutečným, tedy třídimenzionálním obrazem. Klasické CT je ale pro hodnocení tělesného složení diskvalifikováno pro svou velkou radiační zátěž. Jako velmi slibná metoda – též dostupná v ČR – se **jeví periferní kvantitativní CT** (obrázek 1) pracující s minimálním zářením (odpovídající DXA) a mající všechny výhody volumetrické metody. Kromě hodnocení kvality kostní hmoty (včetně schopnosti rozlišit kompaktní a spongiózní kost) patří k dalším výhodám této metody možnost vyšetření vrstvy **svalstva a tuku na periferním skeletu** (radius, tibie). Ze vzájemných poměrů mezi jednotlivými tkáněmi je možné soudit na typ poruchy (zda se jedná o primární onemocnění kostí či svalstva) a velmi dobře sledovat dynamiku v rámci intervencí (např. terapie růstovým hormonem).

## Metabolické účinky růstového hormonu

Růstový hormon se po vyplavení z předního laloku hypofýzy váže na své receptory v játrech, přičemž pruhovalém svalstvu, tukové tkáni a růstových zónách kostí. Jeho metabolický účinek lze rozdělit na efekt přímý a na vliv zprostředkovaný stimulací sekrece IGF-1 zejména z hepatocytů. Základní metabolické účinky růstového hormonu a IGF-1 ukazuje obrázek 2. Přitom je zajímavé, že v určitých ohledech je působení RH a IGF-1 antagonistické. Nejnapadnější je tento efekt v případě metabolismu glukózy: po zahájení terapie růstovým hormonem nacházíme typicky zvýšení inzulinové rezistence v důsledku akcentace lipolýzy, při dlouhodobém podávání RH se však začne více projevovat účinek

IGF-1, který inzulinovou rezistenci naopak snižuje redukcí tukové vrstvy.

## Efekt terapie růstovým hormonem na složení těla u dětí

### 1. Děti s deficitem růstového hormonu

Neléčený deficit růstového hormonu (jako významného anabolického hormonu) vede k alteraci složení těla ve smyslu zvýšení adiposity, snížení podílu kosterního svalstva a – primárně, ale i v důsledku snížené stimulace méně vyvinutým svalstvem – k osteoporóze. Očekávaným výsledkem substituční terapie RH je postupná normalizace uvedených změn, což bylo zejména v případech pozitivního účinku na množství svalové hmoty a zmenšení množství tělesného tuku také potvrzeno (10). Longitudinální prospektivní studie ukazují, že tento efekt je dlouhodobý a přetrvává po celou dobu terapie (6). Ne všichni autoři se však shodují na tom, jaký vliv má terapie RH na kost a její metabolismus. Zatímco denzitometrické techniky pracující na principu areální denzitometrie (např. DXA) ukazují signifikantní efekt léčby RH na zlepšení kvality kostní hmoty (1), přístroje pracující volumetrickou metodou prokázaly mírný vliv daný spíše sekundárně zvýšenou stimulací lépe vyvinutým svalstvem (12). Při výběru metody vhodné pro sledování vývoje změn tělesného složení (a také kostní denzity) po zahájení léčby RH je třeba zohlednit nejen nízkou tělesnou výšku těchto dětí, ale také – povětšinou přítomné – opožďení

pubertálního vývoje. Získané výsledky korigujeme podle kostního věku. Pokud interpretujeme výsledky vyšetření přístroji pracujícími na principu areální denzitometrie, je třeba pracovat s daty přepočítanými na tělesnou výšku.

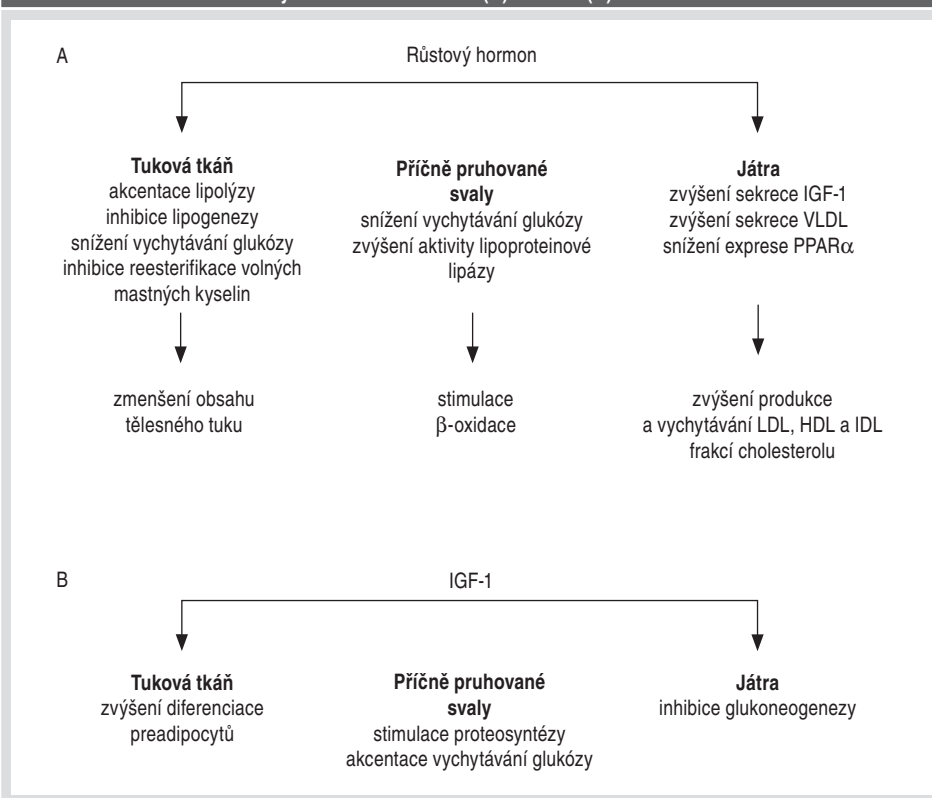
### 2. Dívky s Turnerovým syndromem

Tělesné složení dívek s Turnerovým syndromem, které nejsou léčeny růstovým hormonem, je významně alterováno. Nacházíme u nich zvýšení celkového tělesného tuku a snížení svalové vrstvy a ostatních „mimotukových“ (fat-free mass) součástí těla. Tento efekt je přítomen i po adjustaci na BMI, nálezy tedy nejsou ovlivněny menší výškou postavy v porovnání se standardní dětskou populací. Denzitometrické parametry dívek s Turnerovým syndromem vykazují též významné změny. Nacházíme u nich snížení kortikální i trabekulární denzity, což vede ke zvýšení fragility kostí a (již prokázanému) zvýšení rizika fraktur (7). Již po třech měsících po zahájení terapie růstovým hormonem můžeme detekovat pozitivní změny ve složení těla. **Snižuje se vrstva podkožního i viscerálního tuku a poměr svalstva k tuku se významně posunuje ve prospěch svalové vrstvy** (9). Vliv terapie růstovým hormonem na kostní metabolismus u dívek s Turnerovým syndromem nebyl dosud přesně kvantifikován, je ale pravděpodobné, že minimálně vlivem zvětšení svalové vrstvy bude RH hrát ve vztahu k osteoporóze pozitivní roli.

Obrázek 1. Vyšetření kostní denzity, svalové a tukové vrstvy na předloktí pomocí periferního kvantitativního CT



Obrázek 2. Metabolické účinky růstového hormonu (A) a IGF-1 (B)



### 3. Děti s růstovým selháním navazujícím na intrauterinní růstovou retardaci

Děti, které byly při narození menší či kratší vzhledem k délce gravidity, mají často sníženou nejen tělesnou výšku, ale též BMI. Na rozdíl od předchozích skupin mají menší množství svalové a tukové hmoty, mají nižší hladiny IGF-1, přestože hladina růstového hormonu je u nich v normě. Tento efekt je připisován rezistenci na růstový hormon, která vzniká (podobně jako třeba v případě kortizolu) dysregulací hormonálních systémů v důsledku prenatální hypotrofizace. Terapie růstovým hormonem vede opět ke **zvětšení svalové vrstvy** v průměru o 1 směrodatnou odchylku, přičemž tuková vrstva se mění minimálně (14). Proto také u dětí s intrauterinní růstovou retardací nepozorujeme po zahájení terapie růstovým hormonem snížení, ale spíše zvýšení BMI. Významný efekt terapie RH na kostní metabolismus u této skupiny pacientů v dostupných studiích popsán nebyl.

### 4. Děti s chronickou renální insuficiencí

Tyto děti jsou z hlediska složení těla charakterizovány sníženou vrstvou svalstva v důsledku malnutrice, často u nich nacházíme také osteoporózu a snížení tukové vrstvy. Terapie růstovým hormonem u nich vede ke zlepšení ve všech uvedených parametrech (11). Optimální řešení pro tuto početně malou skupinu dětí představuje transplantace ledviny. Terapie růstovým hormonem pomáhá udržovat tyto pacienty v dobré kondici do doby transplantace.

### 5. Děti se syndromem Pradera-Willyho (PWS)

Tato indikace byla schválena jako poslední a je v určitém ohledu specifická. Zatímco u všech ostatních skupin jde při terapii růstovým hormonem především o zlepšení tělesné výšky, u dětí s PWS je primární změna tělesného složení. Tyto děti jsou na terapii RH aktivnější, a tím se výrazně zlepšuje kvalita života dětí i jejich blízkých (3). Není třeba opakovat, že jedním ze zásadních problémů dětí s PWS je extrémní obezita v důsledku hyperfagie. Rozsáhlé studie ukazují, že terapie růstovým hormonem má důležitý preventivní efekt na rozvoj monstrózní obezity, která významným způsobem zvyšuje morbiditu i mortalitu těchto dětí. Největší benefit mají z této léčby proto zejména děti mladších věkových kategorií, kdy ještě nedosahují vysokých hodnot BMI. U extrémně obézních dětí s PWS je indikace terapie sporná vzhledem k ojedinělým zprávám o zvýšené mortalitě na terapii RH v důsledku nočních apnoických pauz (4).

### Závěr

Závěrem lze říci, že terapie růstovým hormonem má pozitivní vliv na tělesné složení pacientů, kteří jsou k této léčbě indikováni – snižuje podíl tělesného tuku, zvyšuje podíl svalstva a (primárně či sekundárně) zlepšuje kvalitu kostní hmoty. Nežádoucí účinky léčby růstovým hormonem ve smyslu zvýšeného rizika diabetu či poruchy glukózového metabolismu nebyly ani ve velkých sestavách pacientů zaznamenány.

Literatura na [www.solen.cz](http://www.solen.cz)

Poděkování:

*Problematika je řešena v rámci Výzkumného záměru Ministerstva zdravotnictví ČR č. 64203 a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy č. 21620819.*

doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.  
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
e-mail: [zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz](mailto:zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz)