

Nedostatek růstového hormonu v dospělosti

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc., MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Dagmar Jackuljaková

III. interní klinika FN Olomouc

V roce 1997 byl „doporučeným postupem“ definován nedostatek růstového hormonu v dospělosti jako samostatná klinická jednotka (AGHD). Substituce růstového hormonu (HGH) postupně pronikla do běžné praxe jako terapeutický prostředek AGHD. S přibývajícím zkušenostmi a délkou doby léčby AGHD vyvstala celá řada otázek, na které, jak se ukazuje, nelze zcela jednoznačně a beze zbytku odpovědět. Není jasné, zda by všichni nemocní s AGHD měli být léčeni, jak velkou dávku by pacient měl dostávat a jak dlouho by měl být pacient HGH ve skutečnosti substituován. Ani několikaletá zkušenost s užíváním HGH v klinické praxi nerozptýlila pochybnosti pramenící z možných důsledků dlouhodobé substituce ve vztahu k předpokládané délce života jedince za předpokladu, že nemocnému bez zjevných kontraindikací (aktivní zhoubná choroba, labilní úplavice cukrová) budeme závažný nedostatek HGH nahrazovat.

Klíčová slova: růstový hormon, deficit růstového hormonu v dospělosti, inzulinový toleranční test.

Growth hormone deficiency in adults

The 1997 Consensus Guidelines recognized adult growth hormone deficiency (AGHD) as a distinct clinical entity. Human growth hormone (HGH) replacement has gradually been introduced in routine practice as a therapeutic tool for AGHD. With increasing experience and length of treatment for AGHD, a number of issues have been raised which, as is becoming apparent, cannot be clearly addressed and resolved. It is not clear whether all AGHD patients should be treated, how large a dose the patient should receive and how long the patient should actually use HGH replacement. Even many years of experience with using HGH in clinical practice have failed to dispel the doubt arising from the possible consequences of long-term replacement in terms of an individual's life expectancy providing that a patient without obvious contraindications (active malignant disease, brittle diabetes mellitus) receives replacement treatment due to severe HGH deficiency.

Key words: growth hormone, adult growth hormone deficiency, insulin tolerance test.

Interní Med. 2011; 13 (3): 117–118

Úvod

Růstový hormon, somatotropin (HGH), je hypofyzární polypeptid o 191 aminokyselinách a molekulové hmotnosti 21,500 a jeho sekrece je poměrně složitě, dynamicky řízena prostřednictvím hypotalamo-hypofyzární osy. Kromě přímých metabolických účinků významným způsobem naplňuje svou hormonální roli prostřednictvím inzulinu podobného faktor IGF-1. Pokud není HGH v přiměřeném množství k dispozici v době růstu jedince, stává se deficit, včas nerozpoznán, jednou z významných příčin nanizmu. Rozprava o příčinách vedoucích k nedostatku HGH v této fázi života je v kompetenci dětských endokrinologů a odbočuje od tématu, které sleduje tento přehled. Po ověření skutečnosti, že se u již léčeného adolescenta opravdu jedná o neměnný stav (tzv. retestace deficitu HGH v přechodném období), se před námi objevuje nemocný, který by měl plynule, nicméně v jiném dávkovacím schématu, přejít do kategorie pacientů léčených pro AGHD. Retestování dětských nemocných má své opodstatnění. U části pacientů s původně jednoznačným, idiopatickým deficitem se totiž porucha sekrece HGH v adolescenci spontánně upravuje. Retestace není na místě u geneticky zakódovaných poruch sekrece HGH, kde se

evidentně jedná o doživotní, definitivně přítomný stav.

Příčiny vzniku deficitu HGH v dospělosti

Nedostatečná tvorba HGH v dospělosti může být zapříčiněna výpadkem hypofyzární funkce vzniklé v důsledku poruchy na úrovni hypotalamu. Příčinou bývají benigní nádorové či metastatické děje, tuberkulóza nebo granulomatózní procesy, prototypem kterých je například sarkoidóza. Spouštěcím destruijícím mechanismem se může stát aktinoterapie mozku nebo kraniocerebrální trauma. Kromě neurochirurgické intervence je nezbytné sem řadit adenomy nebo cysty mozkového podvěsku. Zlomem klinických případů představují nemocní postižení apoplektickým krvácením (Sheehanův syndrom), infiltrativními procesy či genovými mutacemi (např. pit-1). Výčet prvotně hypofyzárních příčin, které mohou končit deficitem HGH, je rovněž početný a dostupné dynamické zátěžové testy v kombinaci s MR umožnily, že diferenciální diagnostika poruch sekrece hypotalamo-hypofyzární oblasti dosahuje dříve nevídané kvality.

Podstatná skupina nemocných zařazovaných v dospělém věku do skupiny AGHD se re-

krutuje z různorodé kohorty pacientů, u nichž chybějí další hormony hypotalamohypofyzární osy. Nejčastěji prokážeme kombinovaný deficit HGH sdružený s nedostatkem gonadotropinů, méně často se pojí s nedostatkem adrenokortikotropního hormonu či tyreotropinu. Solitární nedostatek HGH je poměrně málo obvyklý. Pokud předpokládáme, že tři čtvrtiny všech nemocných s deficitem HGH budou mít v anamnéze operaci či ozáření nádoru, nesmíme opomenout kraniofaryngeom. Ostatní příčiny jsou zřetelně méně obvyklé.

Proč léčit nemocné s AGHD?

Literární data hodnotící vliv nedostatečné činnosti hypofýzy na délku života nemocných dosud chybějí. Z řady prací však vyplývá, že ani uspokojivá substituce hypopituitarizmu (HPT) včetně substituce HGH nebude zřejmě garantovat odpovídající délku života. Podobně je to i s kvalitou života, ač se závěry několika placebem kontrolovaných studií diametrálně liší.

S deficitem růstového hormonu v dospělosti se mění „skladba těla“, což se projevuje na jedné straně redukcí čisté svalové hmoty (lean body mass), na druhé pak přírůstkem tukové tkáně. Substituční léčba HGH tuto nepříznivou situaci prokazatelně pozitivně ovlivňuje.

Poznatky získané studiem změn lipidového metabolismu už tak jednoznačné nejsou. U nemocných s deficitem HGH se oproti zdravým zvyšuje cholesterol vázaný na lipoproteiny o nízké hustotě a naopak hladina lipoproteinů o vysoké hustotě se chová různě. Nejednotné názory panují rovněž na deficit HGH ve vztahu k hladině lipoproteinu-a, jehož vzestup signalizuje tendenci k rozvoji kardiovaskulárních chorob. AGHD podporuje řídnutí kostí, pokles kostní denzity. Nemocní se pravděpodobně poněkud mění i psychicky. Léčba HGH uvedená změny upravuje, kontrolované studie s podáváním placebo, které by tyto představy jednoznačně doložily, zatím chybějí.

Diagnostika deficitu HGH

Tam, kde chybí současně nejméně 3 hypofyzární hormony, lze s vysokou pravděpodobností předpokládat rovněž i nedostatek HGH. Podezření je obvykle potencionováno nálezem snížené hladiny IGF-1 korelované k věku pacienta. Nezpochybnitelnou jistotu diagnózy AGHD poskytne však jen hypoglykemický, inzulinový toleranční test (ITT) trvající 3 hodiny (!). Pro komplexní pohled na míru postižení hormonální sekrece předního laloku hypofýzy je velmi vhodné ITT doplnit o farmakologickou tyreotropní a gonadotropní stimulaci. ITT je obecně považován za zlatý standard. Jeho provedení spočívá v aplikaci nitrožilního bolu 0,1 IU (0,15 u obézních či diabetiků)/kg hmotnosti krátce působícího inzulinu. Provedení by mělo spadat do kompetence pracovišť, která s jeho prováděním mají dostatečnou zkušenost, neboť při veškerém respektování kontraindikací není ITT prost rizik. Je proto více než žádoucí mít v bezprostřední blízkosti oddělení schopné poskytnout při eventuální komplikaci akutní péči. Zcela kontraindikováno je jeho provedení u osob s ischemickou chorobou srdeční či mozkovou, u epileptiků a u nemocných s primární adrenální insuficiencí, kde zákonitě vyústí do zcela nezvladatelné hypoglykemie. Přitom je třeba dosáhnout poklesu glykemie alespoň na 2,5 mmol/l, ne-li niž. Jen tato hodnota totiž dává jednoznačnou odpověď v podobě maximálního možného vzestupu hladiny HGH. Má-li nemocný AGHD, lze vcelku bezproblémově dosáhnout požadovaného snížení glykemie a nemocný má v převážné většině případů nesporné klinické známky glykopenie. Aby pacient naplnil podmínky pro léčbu AGHD, je nezbytné prokázat, že hodnota HGH při testování nepřevyšuje 3 $\mu\text{g/l}$ (9 IU). Tam, kde by ITT mohl nemocného ohrozit komplikacemi, lze dát přednost testu s infuzí L-argininu, doplněným

případně HGH stimulujícím hormonem (GHRH) nebo L-dopa. Ve státech, včetně Česka, kde je dostupný GHRH, lze s vědomím vyšších ekonomických nákladů, menší senzitivity i specifity dát přednost stimulačnímu testu s L-argininem v kombinaci s GHRH.

Denní aplikace HGH je snadná

Léčebnou aplikaci HGH si nemocný provádí sám. Dávkování je poměrně individuální, byť u mužů lze očekávat potřebu poloviční dávky v porovnání se ženami. Dostupné HGH preparáty se aplikují většinou pery, která jsou podobná inzulinovým aplikátorům a umožňují nastavení dávky po 0,1 mg. Příprava léku spočívá v ředění práškového hormonu, což se, podle velikosti dávky, děje většinou jednou měsíčně. Jsou běžně dostupné i tekuté formule HGH.

Ekonomika léčby HGH

Nemocný si aplikuje lék před spaním, aby napodobil fyziologický rytmus sekrece HGH. Denní dávka HGH se pohybuje u mladých osob mezi 0,3 mg (muži) po 0,6 mg (ženy), přičemž ve vyšším věku uspějeme nejspíše 0,1 mg. Málodky, především u nemocných převedených z dětského věku, překročí jednotlivá dávka 1 mg. Léčba HGH není levná záležitost ani u dětí ani v dospělosti. Jedná se o rekombinantní lék, u něhož je zcela vyloučeno riziko přenosu humánních chorob. Po stránce kvality jsou jednotlivé preparáty plně srovnatelné. Srovnatelná je i cena jednotlivých léků dostupných na našem trhu přepočítávaná na 1 mg HGH, která se pohybuje mezi 640–700 Kč. V České republice bylo původně zřízeno 5 center oprávněných indikovat a provádět léčbu AGHD. Administrativními zásahy byl sice HGH vyčleněn z kategorie léků označovaných jako „centrové“, nicméně finanční částka, kterou mají pojišťovny rezervovanu pro tuto klinickou jednotku, se roky podstatně nezměnila. Stejný zůstal i klíč, podle něhož jsou pacientům tyto léky poskytovány, a tak i přes na první pohled určité preskripční uvolnění zůstalo oprávnění manipulovat s HGH v rukou klinických pracovišť.

HGH a vrcholový sport

Etickým problémem se stala snaha využít příznivých účinků HGH ve vrcholovém sportu u zdravých jedinců. Je nutno objektivně přiznat, že HGH nevykazuje charakteristické anabolické účinky. Nákladné snahy docílit jeho aplikací podstatného přírůstku svalové hmoty i výkonnosti se evidentně, na rozdíl od klasických anabolik, míjejí účinkem.

Závěr

Substituční léčba HGH ovlivňuje příznivě tělesnou skladbu, snižuje nežádoucí důsledky pramenící z kardiovaskulárního rizika a působí do určitého stupně nárůst svalové síly i přírůstek minerální složky kostní hmoty. Má pravděpodobně pozitivní vliv na kvalitu života nemocných včetně příznivých dopadů na psychickou sféru. Postupné zvyšování iniciační dávky HGH skýtá záruku prevence nežádoucí retence tekutin a bolestí kloubů. Na druhé straně neexistuje spolehlivé a plošně aplikovatelné měřítko, které by umožňovalo předvídat odpověď léčeného jedince. Velikost postupně navýšované dávky HGH je nutno korigovat podle hladiny IGF-1. Rozhodnutí v otázce, zda léčit či neléčit, se v současnosti musí opírat o vyhodnocení očekávaného přínosu v porovnání s riziky, které léčba může přinést. Podstatný moment do těchto počtů vnáší rovněž pacient svou motivací k životu. Samostatným problémem je otázka ukončení substituční léčby s ohledem na věk pacienta.

Literatura

1. Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? Acta Clin Belg. 2010; 65(1): 13–22.
2. Attanasio AF. Adult growth hormone deficiency (GHD): an established diagnosis? J Endocrinol Invest. 2008; 31(Suppl. 9): 27–32.
3. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(3): 1169–1172.
4. Bianchi A, Giampietro A, Pontecorvi A, De Marinis L. Isolated growth hormone deficiency: clinical entity? J Endocrinol Invest. 2008; 31(Suppl. 9): 12–15.
5. Clemmons DR. The diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010; 17(4): 377–383.
6. Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K, et al. Ten years of growth hormone (GH) replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(3): 809–816.
7. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007; 157(6): 695–700.

Další literatura u autora.

Článek přijat redakcí: 7. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 7. 12. 2010

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.
III. interní klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
frysakz@fnol.cz

