

Léčba růstovým hormonem v dospělosti

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Milan Halenka, Ph.D.

3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN a LF UP Olomouc

V roce 1997 byl „Doporučeným postupem“ definován nedostatek růstového hormonu v dospělosti jako samostatná klinická jednotka. Substituce růstového hormonu postupně pronikla do běžné praxe. S přibývajícimi zkušenostmi a délkou doby léčby deficitu růstového hormonu se pochopitelně objevila celá řada otázek, na které, jak se ukazuje, nelze vždy zcela jednoznačně a beze zbytku odpovědět. Výběr nemocných vhodných pro léčbu růstovým hormonem v dospělosti je poměrně striktní. Roky praxe umožnily vytvořit určité schéma, podle něhož je možné nastavit odpovídající substituční dávku nemocnému. Zkušenosti posledních let postupně rozptylují pochybnosti pramenící z možných negativních důsledků dlouhodobé substituce růstovým hormonem ve vztahu k předpokládané délce života jedinice za předpokladu, že budeme léčit pacienty se závažným, svým způsobem „symptomatickým“ nedostatkem růstového hormonu bez zjevných kontraindikací (aktivní zhoubná choroba, labilní útlavice cukrová).

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

Growth hormone treatment in adulthood

The growth hormone deficiency in adulthood became a separate clinical entity in 1997. Then the growth hormone therapy gradually penetrated into the clinical practice. Many questions were raised as for its effects despite increasing experience and length of time, of course. As it turns out, not all of them have been fully answered, up till now. Anyway, appropriate selection of patients suitable for the growth hormone therapy in adulthood should be strictly demanded. An original scheme under which it is possible to set up the appropriate replacement dose to the patient exists. Recent years gradually have dissipated doubts stemming from the possibility of adverse consequences of long-term growth hormone replacement in relation to the life expectancy provided we treat the patients with serious, in a way „symptomatic“ growth hormone deficiency and without obvious contraindications (active malignant disease, labile diabetes mellitus).

Key words: Growth hormone deficiency in adulthood, insulin tolerance test.

Interní Med. 2013; 15(6–7): 210–213

Růstový hormon, somatotropin (HGH), je polypeptid o 191 aminokyselinách (molekulární hmotnost, m.w. 21,500) produkovaný hypofyzárními somatotropy v odpověď na stimulaci hypotalamickým stimulačním hormonem pro růstový hormon (GHRH). Účinkuje nejen sám, ale především prostřednictvím inzulinu podobného faktoru, somatomedinu, jmenovitě IGF-I, který se tvoří v játrech. Samotný HGH byl identifikován poměrně nedávno v roce 1957 Američanem čínského původu (1). Cesta k jeho praktickému užití v humánní medicíně byla dlouhá a určitě nejednoduchá. První pokusy s léčebnou aplikací HGH dětem lze datovat už do poloviny 50. let, ale za zmínku stojí, že až do poloviny 80. let byl HGH vyráběn výhradně z lidských kadaverózních hypofýz. A tak se v letech 1984–1985 zprvu u 4 nemocných a následně u dalších 30 příjemců extrakčního HGH manifestovala prionová choroba, Creutzfeldova-Jakobova nemoc s fatálním koncem, nade všechny pochyby jednoznačný důsledek aplikace extrakčního HGH. I přes tyto tragické důsledky se nakonec nenaplnily pesimistické vize o tisících umírajících nemocných, kteří tento hormon dostávali (2). Extrakční postup nahradily rekombinantní metody získávání HGH. Jedině inzulin byl lék, kde obdobná technologie „průmyslovou“ výrobu HGH předběhla. První biosyntetický

HGH byl identický s lidským s jedinou výjimkou, metioninovým zbytkem na N-terminálu, což bylo spojeno s rizikem antigenicity. Až další technologický vývoj umožnil prakticky neomezenou produkci tzv. autentického rekombinantního růstového hormonu. Registrované preparáty HGH mají indikační spektrum lišící se v detailech, kterých si je vědom jen lékař podrobně seznámený s problematikou. Zajímavá je i technická stránka jednotlivých aplikačních systémů (3). Pro úplnost je nutno dodat, že se o místo na farmakologickém trhu ucházejí i některé farmaceutické firmy s tzv. „biosimilars“, jejichž molekuly HGH mají blíže ke generikům než k originální molekule. Nejedná se jen o HGH, ale problém se týká například některých inzulinů, beta-glukocerebrosidázy a nebo interferonu. V podstatě to jsou heterogenní produkty, jež je velmi často obtížné definovat po stránce složení a struktury. V tomto směru existují mimo jiné obavy z nežádoucí antigenicity preparátů (4). To, co se od samého počátku jeví jako nesporné důvody léčby HGH, byly především indikace pediatrické. Jeho podávání umožňuje dosáhnout předpokládané růstové výšky či alespoň růst do značné míry ovlivnit. V časové posloupnosti zaznamenáno se jedná o 6 klinických jednotek. Jmenovitě to je nedostatek HGH v dětském věku (kromě perinatálních komplikací

sem patří genetické vady, například pit-1 mutace, které rovněž nositele doživotně poznamenávají), řešení výškového deficitu Turnerova syndromu (v ČR zaveden od roku 1992), léčba selhání funkce HGH u dětí s chronickou renální nedostatečností (v ČR 1995) a konečně syndrom Prader-Willi (u nás léčen HGH od roku 2001). Indikací z poslední doby se staly postnatální selhání růstu navazující na nitroděložní růstovou retardaci (2003) a genetické poruchy označované zkratkou SHOX (Short stature homeobox gene), tedy numerické aberace autozomů (v Evropské unii schváleno 2007) (5). Pokud je příčinou vzniku deficitu HGH organický důvod (operační výkony v oblasti sella turcica, aktinoterapie atd., viz dříve), je předpoklad přetrvávání deficitu HGH do dospělosti. Naopak, kde nelze odhalit příčinu vzniku nedostatku (idiopatický deficit HGH), tam je možno v určitém malém procentu dospívajících očekávat i reálnou možnost spontánní úpravy, přinejmenším přechod do podoby částečného, parciálního deficitu HGH. Proto je velmi důležité v tak zvaném „přechodném období“ dětské nemoci retestovat a deficit HGH buď definitivně potvrdit anebo vyloučit.

U pacientů dospělého věku je třeba mít na paměti, že existují významné rozdíly v riziku vzniku poruchy produkce jednotlivých hormonů adenohipofýzou, předním lalokem mozku

Tabulka 1. Aktuální přehled produkce růstových hormonů dostupných na národní úrovni nebo v EU. Kromě více či méně zajímavých aplikačních systémů se o místo na farmakologickém trhu úspěšně ucházejí i tzv. „biosimilars“, jejichž molekuly HGH jsou spíše podobné generikům. Upraveno podle (3).

Název přípravku	Výrobce	Léková forma inj. roztoku s.c.	Pero/aplikátor	Registrace	Dostupnost v ČR
Genotropin	Pfizer	lyofilizovaný v dvoukomorové ampuli s automatickým rozpouštěním	pero nebo předplněný systém GoQuick	ČR	ano
Humatrope	Eli Lilly	tekutý	pero	ČR	ano
Norditropin	Novo Nordisk	rozpuštěný	pero	ČR	ano
NutropinAq	Ipsen	tekutý	pero	EU	ano
Omnitrope (biosimilar)	Sandoz	rozpuštěný	pero	EU	ano
Saizen	Merk Serono	lyofilizovaný	elektronický aplikátor nebo bezjehlový transdermální	ČR	ano
Valtropin (biosimilar)	Biopartners	lyofilizovaný	pero	EU	ne
Zomacton	Ferring	lyofilizovaný	bezjehlový transdermální aplikátor	ČR	ano

podvěsku (HYP). Strukturální změny v oblasti HYP se nejprve projeví nedostatečnou tvorbou a vylučováním HGH a gonadotropinů. Podstatně odolnější jsou buňky odpovídající za kortikotropní a tyreotropní produkci.

Přibližně 75 % pacientů s deficitem HGH v dospělosti se rekrutuje z osob, které podstoupily operaci nebo aktinoterapii pro patologický proces v oblasti tureckého sedla. Primární proces, pro který jsou takoví nemocní léčeni, nemusí být jen adenom mozkového podvěsku, ale třeba kraniofaryngeom (13 %) nebo meningiomy zasahující do této oblasti. Malé procento představují nemocní, jimž vyhasly některé (nebo všechny) hypofyzární funkce v rámci zánětlivého procesu typu hypofyzitidy nebo ischemie hypotalamohypofyzární oblasti (šokové stavy s těžkou hypotenzí) přecházející do klinického obrazu, který je označován jako Sheehanův syndrom. Podobně, i když s jinou dynamikou klinického průběhu, se mohou vzácně manifestovat třeba sarkoidóza nebo thesaurismózy, pro něž je typické vytváření depozit „strádání“, v rámci amyloidózy, sfyngomyelinózy nebo galaktosidózy. Jako samostatnou problematiku lze chápat poruchy vznikající na úrovni hypotalamu, v nichž může HYP participovat druhotně, „nevinně“ z důvodu výpadku stimulace. Poslední roky se také stále častěji daří identifikovat nemocné, u nichž je nedostatek HGH důsledek kraniocerebrálního traumatu. I tak se setkáme se skoro 10 % případů, u nichž se, přes veškeré úsilí, příčinu nepodaří spolehlivě odhalit.

Podezření na chybění HGH v dospělosti jako jediného hormonu musí vzbudit nález hladiny IGF-1 nalézající se pod hodnotou, která odpovídá dané věkové skupině. Pátráme především u osob, u nichž byl řešen problém v oblasti hypotalamo-hypofyzární, zvláště pokud byl v minulosti v této oblasti proveden nějaký výkon. Podezření je obvykle potencováno nálezem snížené hladiny IGF-1, korelované k věku pacienta. Zlatým stan-

dardem potvrzujícím diagnózu je inzulinový toleranční test (ITT) s potvrzenou nízkou hladinou HGH (<3 µg/l). V případě kontraindikace indukovaní hypoglykemie lze doporučit provedení argininového testu v kombinaci s GHRH. Praxe potvrdila, že má-li nemocný deficit více než 2 dalších hormonů, pak lze s jistotou téměř 100 % předpokládat i úplný nebo alespoň významný nedostatek HGH. Nezpochybnitelnou jistotu deficitu růstového hormonu získaného v dospělosti (AGHD) poskytne však jen ITT, časově náročný, trvající 120 minut (odběry v 0., 15., 30., 60., 90. a 120. min). Pro komplexní pohled na míru postižení hormonální sekrece předního laloku hypofýzy je velmi vhodné ITT doplnit o simultánní farmakologickou tyreotropní a gonadotropní stimulaci. ITT je obecně považován za zlatý standard. Jeho provedení spočívá v aplikaci nitrožilního bolu 0,1 IU (případně až 0,15 IU 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 zázemí schopné poskytnout akutní péči při eventuální komplikaci. Zcela kontraindikováno je jeho provedení u osob s ischemickou chorobou srdeční či mozkovou, u epileptiků a u nemocných s primární adrenální insuficiencí, kde lze zákonitě předpokládat vyústění do zcela nezvladatelné hypoglykemie. U osob nad 60 let lze tento test považovat za rizikový, když navíc uvažujeme, že indikace k podávání HGH se s postupem věku stává relativní. Je přitom třeba dosáhnout poklesu glykemie alespoň na 2,5 mmol/l, ne-li níž. Jen tato hodnota glykemie totiž dává jednoznačný glykopenický signál s očekávanou odpovědí v podobě maximálního možného vzestupu hladiny HGH. Má-li nemocný AGHD, lze požadovaného snížení glykemie vcelku bezproblémově dosáhnout a nemocný má v převážné většině případů nesporné klinické známky hy-

poglykemie. Aby pacient naplnil podmínky pro léčbu AGHD je nezbytné prokázat, že hodnota HGH při testování nepřevyší 3 µg/l (9 IU/l). Tam, kde by ITT mohl nemocného ohrozit komplikacemi, lze dát přednost testu s infuzí L-argininu v množství 0,5 g L-argininu/kg hmotnosti (celkové množství by nemělo přesáhnout 30,0 g) doplněné podáním GHRH. Další variantou je stimulační test s L-Dopa a konečně náhradní volbou může být glukagonový stimulační test. Validita dvou posledně jmenovaných stimulačních testů je však v literatuře velmi relativizována.

Koho léčit

Názory na výběr vhodných nemocných s AGHD k léčbě se vyvíjejí a různí. Současná doporučení vyznívají v tom smyslu, že řada pacientů s AGHD substituci nepotřebuje. Výjimku představuje skupina nemocných, kteří mají závažné klinické projevy nedostatku HGH, případně trpí jeho deficitem již od dětství. V případě AGHD to je potvrzený závažný nedostatek HGH (stimulovaná hodnota HGH < 3 µg/l) provázený poklesem tělesné výkonnosti, přírůstkem tukové tkáně na úkor svalové s případným snižováním kostní denzity u mužů. Vliv HGH na oblast tzv. „well-being“ je nejednoznačný. Důsledky nedostatku HGH datované od dětství vzniklé z organických příčin (např. po operaci pro kraniofaryngeom) jsou velmi často podstatně závažnější, než když deficit vznikl až v dospělosti. Prolongování terapie do dospělosti u těchto jedinců se pak jeví daleko přínosnější.

Léčebné schéma dospělých

Léčba dospělých s prokázaným deficitem HGH je schválena v ČR od roku 1997.

Dávky pro dospělé jsou výrazně nižší než v pediatrii, vliv estrogenů (v tomto případě jen perorálně podávaných) potřebu HGH zdvojnásobuje. HGH si nemocný aplikuje podkožně v jediné večerní dávce injekčními dávkovači, které

jsou velmi podobné aplikačním perům diabetiků (tabulka 1). Některá mají dokonce paměť, která umožňuje zpětně vyhodnotit svědomitost přístupu nemocného k léčbě. Úvodní dávka HGH by měla představovat 2–5 µg/kg hmotnosti v jedné večerní dávce, přičemž mužům se podává nižší startovací dávka než ženám. Denní dávka HGH se tak v průměru pohybuje u mladých osob mezi 0,3 mg (muži) až 0,6 mg (ženy), přičemž ve vyšším věku uspějeme neztřídka s 0,1 mg. Málokdy, především u nemocných převedených z dětského věku, překročí jednotlivá dávka 1 mg. Příprava léku spočívá v ředění práškového hormonu, což se, podle velikosti dávky, děje většinou jednou měsíčně. Běžně dostupné jsou i tekuté formy HGH. Současný vývoj se nezastavil, a tak je v běhu ověřování bezpečnosti lékové formule HGH, která, díky specifickým farmakokinetickým vlastnostem může v dohledené době nahradit každodenní aplikaci pouhým jediným podáním jeden den v týdnu. Léčebná dávka se postupně co 2 měsíce zvyšuje, až se IGF-1 dostane do požadovaného pásma. Jen výjimečně je potřeba více než 10–12 µg/kg/den. Při léčbě se snažíme udržet IGF-1 při dolní hranici věkové normy a vedlejší účinky léčby HGH nebývají výrazné ani časté. Vyskytnou-li se, je nutno dávku léku redukovat. Přesto se v některých studiích mluví o přetrvávání nežádoucích účinků i po vysazení léčby. Pro monitorování léčby je nejvhodnější stanovování hladiny IGF-1 adjustované na věk. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby bývají otoky, bolesti kloubů, parestesie, syndrom karpálního tunelu a zhoršení glukózové tolerance. Léčba prokazatelně nevede k relapsu tumorů hypotalamo-hypofyzární oblasti, a to ani tehdy, když je v počátku léčby prokazatelné postoperační residuum. U dětí byla výjimečně popsána benigní nitrolební hypertenze a u několika dospělých edém makuly či nediabetická proliferativní retinopatie. Aktivní maligní proces je kontraindikací léčby AGHD.

V případě těhotenství je pravidelně doporučováno léčbu HGH přerušit, ale ani v opačném případě nejsou v literatuře popsány negativní vlivy na průběh těhotenství nebo na vývoj plodu.

Efekt léčby HGH

Efekt léčby lze klinicky dokumentovat na změnách poměru pas/boky (waist/hip ratio). Studie dokladují 5% pokles tělesného tuku měřeného duální, rentgenovou absorpciometrií. Po přerušení terapie HGH se procento tuku vrátilo do původních parametrů za 18 měsíců (6). Data týkající se změn v lipidovém profilu už nejsou zdaleka tak jednoznačná. Místem hlavních metabolických účinků HGH je kostní a svalová tkáň, ale

HGH rovněž stimuluje lipolýzu a řídí distribuci ukládání tukové tkáně. V porovnání se zdravými mají nemocní s izolovaným AGHD deponováno víc tukové tkáně s menším množstvím objemnějších lipocytů. Léčba HGH vede k normalizaci jak objemu tukové tkáně (hlavně viscerální tuk), tak počtu lipocytů, což svědčí pro adipogenní efekt terapie. Změny redistribuce tukové tkáně u neobězních pacientů jsou sporné (7). Jasná není ani souvislost mezi léčbou HGH a rizikem vzniku kardiovaskulární choroby, třebaže se zdá, že na některé rizikové faktory vliv má. Podávání HGH navodí u nemocných skoro 40% vzestup minutového srdečního objemu a souběžně s tím i pokles periferní rezistence, aniž by byly prokazatelné změny v kontraktilitě myokardu (8). Již po roce lze změřit progresivní zlepšování poměru tloušťky intimy-medie (IMT) (9, 10) a upravuje se patologicky změněné spektrum laboratorních ukazatelů, například fibrinogenu, C-reaktivního proteinu a interleukinu (11). Benhgtsson se spol. hodnotili tuk a svalovou hmotu pomocí CT u 10 nemocných léčených HGH pro AGHD v placebem kontrolované, dvojslepé, zkřížené 6měsíční studii. U léčených se podkožní vrstva tuku se zmenšila o 13% a viscerálního tuku o 30% a přibýlo 5% svalové hmoty (12). Méně průkazný je nárůst kostní hmoty a svalové síly. Rozporupné jsou rovněž vlivy na lipidové spektrum (13). Nemocní s AGHD se v porovnání s vrstevníky charakterizují jako osoby s nedostatečným pocitem zdraví, nižší energetickou rezervou. Výsledky několika málo studií s pacienty léčenými HGH a placebem poskytly velmi diskutabilní až sporné výsledky (Hopkins Symptom Check List a Nottingham Health Profile). Neexistují přesvědčivá data, zda léčba AGHD ovlivňuje riziko fraktur. V jedné placebo-kontrolované studii nemocných léčených pro AGHD se u mužů prokázal vzestup kostní denzity v oblasti krčku femuru o 3% (14). Dvouletá studie dokumentovala zlepšení kostní denzity mužů, ale ne u žen (15). Rovněž další studie potvrdila změny v kostní denzitě při léčbě HGH (16) ve vazbě na pohlaví s výhodou pro léčené muže. Příčina tohoto jevu zůstává nevysvětlitelná (17). U nemocných s AGHD prokázaly některé studie vyšší stupeň osteopenie bederní páteře v porovnání se zdravými probandy, přičemž míra osteopenie korelovala s mírou nedostatku HGH (18, 19, 20). Podle jiných to nebylo průkazné (21). A protože pacientům chyběly v různé míře i ostatní hypofyzární hormony, nelze z pozorování dělat všeobecně platné závěry. Jen málo prací hodnotí podávání HGH nemocným s AGHD po dobu 10–15 let se zaměřením na tělesnou skladbu a kardiovaskulární riziko. Prospektivní, otevřená studie jednoho centra hodnotila 15leté

výsledky léčby HGH. Sledovali změny v tělesné skladbě (měřeno DXA) a kardiovaskulární riziko 156 probandů s chorobou hypofýzy (93 mužů, 63 žen). Průměrný věk v začátku studie činil 50,5 (rozmezí 22–74) let. Průměrná úvodní denní dávka činila 0,55 mg/den. V průběhu 15 let ji snížili na 0,40 mg/den. Průměrná hodnota skóre IGF-I -1,53 SD se zvýšila na 0,74 na konci studie ($p < 0,001$ oproti výchozí hodnotě). Čistá svalová hmota stoupla na konci o 3%. O 9% se zpočátku zvýšilo množství tuku ($p < 0,001$ oproti výchozí hodnotě) a vrátilo se k výchozí hodnotě po 15 letech. Zvýšila se hodnota celkového cholesterolu, poklesla frakce LDL a navýšila se složka HDL. Glykemie nalačno stoupla z úvodních 4,4 na 4,8 mmol/l na konci studie ($p < 0,001$). Množství glykovaného hemoglobinu HbA1c pokleslo z 5,0 na konečných 4,6% ($p < 0,001$) (22). Příznivý vliv léčby nedostatku HGH je prokazatelný i na funkci srdce jako pumpy. Metaanalytické studie hodnotící bezmála 500 léčených dospělých prokázaly nárůst tloušťky levé komory srdeční, významný přírůstek srdeční svaloviny a s tím související zvětšení tepového i minutového oběhu srdečního (23).

Ekonomika léčby HGH

Léčba HGH není levná záležitost ani u dětí ani v dospělosti. Rekombinantní příprava formule zcela vylučuje riziko přenosu humánních chorob. Lze zodpovědně říci, že po stránce kvality jsou jednotlivé originální preparáty plně srovnatelné a srovnatelná je i cena jednotlivých léků dostupných na našem na trhu přepočítávaná na 1 mg HGH, která se pohybuje se mezi 640 až 770 Kč. Toto konstatování se netýká „bioléciv“ „biosimilars“ z důvodů nemožnosti odpovědného srovnání těchto léků s originálními přípravky. 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 pojišťovny rezervují pro tuto indikaci se roky zatím podstatně nemění. Stejný zůstal i klíč, podle něhož je pacientům tento lék poskytován, a tak i přes na první pohled určitá preskripční uvolnění zůstalo pochopitelně oprávnění manipulovat s HGH v rukou klinických pracovišť, která mají s diagnostikou a léčbou deficitu HGH zkušenosti a jsou schopna svým nemocným zajistit komplexní péči včetně jejího financování.

Etický problém

Nárůst svalové hmoty na úkor tukové tkáně svádí k nepodložené domněnce, že podávání HGH pomůže jako klasická anabolika navýšit fy-

zickou kapacitu. Meta-analýza 11 randomizovaných studií kontrolovaných placebem skutečně prokázala přírůstek svalové hmoty i maximální spotřeby kyslíku (24). Přes popsané metabolické změny se ani v dalších 8 randomizovaných metaanalytických zpracovaných studiích nepodařilo prokázat efektivní nárůst svalové síly (25). Aplikace HGH tedy prokazatelně nepřináší charakteristické anabolické účinky. Nákladné snahy docílit podáváním HGH kromě podstatného přírůstku svalové hmoty i zvýšení „sportovní“ výkonnosti se evidentně, na rozdíl od klasických anabolik, míjejí účinkem.

Závěr

Léčba HGH se stala zcela jednoznačně významným terapeutickým prostředkem v rukou pediatriů. Zde o jejím efektu nebylo a není pochyb a celosvětově databáze překypují obrovským množstvím validních informací. Užití HGH v indikaci AHGD bylo jen přirozeným vývojem událostí, které logicky nutně musely navázat na pediatrickou problematiku. Publikovaná data i vlastní zkušenosti dokazují oprávněnost podávání HGH při zachování indikačních kritérií (vycházejících především z dodržení limitu stimulované hladiny HGH < 3 ug/l při ITT, snahy ovlivnit množství viscerálního tuku, kostní hmotu u mužů, poměr IMT a některé parametry funkce srdce) pro výběr pacientů k této ne zrovna levné, dlouhodobé terapii.

Financováno z institucionálního výzkumu UP

Literatura

1. Cole RD, Choh Hao Li: April 21, 1913 – November 28, 1987. *Biogr Mem Natl Acad Sci.* 1996; 70: 221–239.
2. Lebl J, Vavřinec J, Šnajderová M, et al. Současné názory na léčbu růstovým hormonem. *Ces-Slov Pediat* 1988; 43: 458–461.
3. Lebl J, Zapletalová J. Léčba růstovým hormonem. Historie a současnost. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(1): 18–23.
4. Chrástilová Z, Macková M, Šotola J, et al. Bioléčiva – Jaký je jejich skutečný potenciál? *Chemicke Listy.* 2007; 101(1): 25–35.

5. Ho KK. 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: 695–700.
6. Biller BM, Sesnilo G, Baum HB, et al. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 970–976.
7. Chaves VE, Júnior FM, Bertolini GL. The metabolic effects of growth hormone in adipose tissue. *Endocrine.* 2013 Feb 21. [Epub ahead of print].
8. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, et al. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest* 1996; 98: 2706–2713.
9. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1329–1333.
10. Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3416–3424.
11. Sesnilo G, Biller BM, Llevadot J, et al. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 111–122.
12. Bengtsson BA, Edén S, Lönn L, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 309–317.
13. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2048–2056.
14. Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 883–890.
15. Snyder PJ, Biller BM, Zagar A, et al. Effect of growth hormone replacement on BMD in adult-onset growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 762–770.
16. Tritos NA, Hamrahian AH, King D, Greenspan SL, et al. Predictors Of The Effects Of 4 Years Of Growth Hormone Replacement On Bone Mineral Density In Patients With Adult-On-

set Growth Hormone Deficiency – A Kims Database Analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Dec 19. doi: 10.1111/cen.12132. [Epub ahead of print].

17. Bex M, Abs R, Maiter D, et al. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1081–1094.
18. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, et al. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 669–674.
19. Johansson AG, Burman P, Westermark K, Ljunghall S. The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I. *J Intern Med* 1992; 232: 447–452.
20. Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 398–405.
21. Murray RD, Columb B, Adams JE, et al. Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1124–1130.
22. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of Growth Hormone (GH) Replacement Improves Body Composition and Cardiovascular Risk Factors. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb 21. [Epub ahead of print].
23. Maisson P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 2648–2652.
24. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4413–4417.
25. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone (GH) replacement on muscle strength in patients with GH-deficiency: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 787–792.

*Článek přijat redakcí: 28. 2. 2013
Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2013*

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.

3. interní klinika, NRE, FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
zdenek.frysak@gmail.com