Problematika sekundárnej osteoporózy pri deficite rastového hormónu v dospelosti

Martin Kužma¹, Peter Jackuliak¹, Zdenko Killinger¹, Peter Vaňuga², Juraj Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa, Slovenská republika

Súhrn

Rastový hormón (RH) zvyšuje rast kosti prostredníctvom komplexných hormonálnych účinkov inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1). IGF1, ktorý je produkováný prevažne v pečeni, zvyšuje diferenciáciu prechondrocytov v epifýze kosti. RH a IGF1 hrá kľúčovú úlohu v lineárnom raste kosti od narodenia po dospelosť a remodeláciu kosti ovplyvňuje počas celého života. Je známe, že pacienti s deficitom RH v dospelosti majú zníženú BMD a zvýšené riziko fraktúr. Viaceré práce preukázali pozitívny efekt podávania rastového hormónu na kvantitatívne kostné parametre, hlavne kostnú hustotu. V animálnych modeloch sa pomocou metód počítačovej tomografie potvrdila významne narušená kostná mikroarchitektonika u zvierat s deficitom RH a jej zlepšenie po substitúcii RH. Štúdie u ľudí síce nepreukázali zhoršenie kostnej kvality u pacientov s deficitom RH, avšak limitácie týchto prác nám nedovoľujú jednoznačne uzavrieť túto problematiku.

Kľúčové slová: fraktúra – IGF1 – kostná masa – kvalita kosti – rastový hormón

Issues related to secondary osteoporosis associated with growth hormone deficiency in adulthood

Summary

Growth hormone (GH) increases linear bone growth through complex hormonal reactions, mainly mediated by insulin like growth factor 1 (IGF1) that is produced mostly by hepatocytes under influence of GH and stimulates differentiation of epiphyseal prechondrocytes. IGF1 and GH play a key role in the linear bone growth after birth and regulation of bone remodeling during the entire lifespan. It is known that adult GH deficient (GHD) patients have decreased BMD and increased risk of low-impact fractures. Most data gathered thus far on the effect of GH replacement on bone status comprise the measurement of quantitative changes of bone mass. Some animal studies with GHD showed that the bone microarchitecture, measured using computed tomography methods, is significantly compromised and improve after GH replacement. However, human studies did not show significantly decreased bone microarchitecture, but limited methodological quality does not allow firm conclusions on this subject.

Key words: bone mass – bone quality – fracture – growth hormone – IGF1

Úvod

Rastový hormón (RH) je najviac zastúpeným hormónom spomedzi všetkých hormónov hypofýzy. RH produkuje bunky sa vyskytujú v adenohypofýze v 50% zastúpení. Sekrécia RH sa znižuje s vekom, pričom v strednom veku tvorí sekrécia RH 15 % hodnôt v puberte. RH indukuje proteosyntézu, znižuje glukózovú toleranciu, stimuluje lipolýzu vedúcu k zvýšeným hladinám cirkulujúcich mastných kyselín, podporuje retenciu sodíka, draslíka a vody zvyšuje hladiny anorganických fosfátov v sére [1].

Stavy spojené s deficitom RH u dospelých

Stavy spojené s deficitom RH u dospelých tvoria:

- **ochorenia hypofýzy** – viac ako 90 %, zvyčajne spôsobených tumorom hypofýzy (benígne – najčastejšie adenóm), chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou tumoru hypofýzy
- **iné príčiny** – zahŕňajú traumy, tuberkulózu, histiocytózu X, hemochromatózu, lymfocytovú hypofýzu a infiltratívne ochorenia, ako je sarkoidóza
- **idiopatické príčiny** – zriedkavé [1]

Lineárny rast kostí zvyšuje RH ako výsledok komplexných hormonálnych reakcií, zahrňujúcich najmä efekt

inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1), ktorý stimuluje diferenciáciu epifyzeálnych prechondrocytov. Tieto prekursorové bunky produkujú IGF1 lokálne a tiež odpovedajú na rastový hormón.

Počas detstva a adolescencie hrá RH kľúčovú rolu v longitudinálnom raste kosti pri docelení maximálnej kostnej masy (PBM – peak bone mass). PBM je všeobecne definovaná ako najvyššia úroveň kostnej masy po ukončení rastu. Neskôr počas života strata kostnej hmoty prevažuje kostnú formáciu, preto postupne kostná masa významne klesá (graf 1). PBM sa ukázala ako významný prediktor rizika osteoporotických fraktúr. Epidemiologické štúdie predpokladajú význam genetických faktorov v 50–80 % ako hlavný determinant kostnej sily a odolnosti k fraktúram. Na PBM vplyva zároveň strava, fyzická aktivita, hmotnosť (body mass index – BMI), telesná výška a hormonálny status (vrátane RH sekrécie) [2].

Hlavné determinanty maximálnej kostnej masy

- genetické
- pohlavie
- kompozícia tela
 - výška
 - hmotnosť
 - svalová masa/sila
- hormóny
- výživa
- životný štýl (fyzická aktivita)

Rast kosti a remodeláciu regulujú alebo modulujú viaceré hormóny a humorálne faktory (vrátane cytokínov). U kalcotropných hormónov, pohlavných steroidov, glukokortikoidov a tyroidálnych hormónov dobre poznáme účinky na kosť. Navyše, RH, či už priamo alebo nepriamo cez generáciu IGF a IGF viažucich proteínov, má takisto účinok na rastúci skelet, ako aj vplyv na kostnú modeláciu účinkom na chondrocyty rastovej platničky a kostné bunky. Aj napriek uzáveru rastovej epifyzeálnej štrbiny prostredníctvom regulácie kostnej remodelácie pretrvávajú účinky RH/IGF na kostný obrat a kostnú masu, densitu a silu [4].

Graf 1. Kostná masa a vek u mužov a žien

Viacero autorov pozorovalo u pacientov s hypopituitarizmom a deficitom RH nízku kostnú minerálnu densitu (bone mineral density – BMD). BMD je takisto redukovaná u dospelých s idiopatickým deficitom RH stanoveným v detstve v porovnaní so zdravými dospelými [5]. Stupeň poklesu denzity a ostatných metabolických efektov deficitu RH sa na základe meraní konvenčnej denzitometrie zdá byť viac zvýraznený u deficitu RH stanoveného v detstve, na rozdiel od hypopituitarizmu stanoveného v dospelosti [6], keďže nadobudnutie PBM v detstve a adolescencii je významným prediktorom neskoršieho úbytku kostnej masy.

Vo viacerých skorých štúdiách efektu RH na BMD pri deficite RH v dospelosti sa nepozoroval efekt na BMD. Iba v štúdiách dlhších ako 18–24 mesiacov bolo pozorované zvýšenie BMD. Vo viacerých štúdiách bola opísaná iniciálna redukcia BMD po 6–12 mesiacoch terapie, ale pokiaľ sa pokračovalo v terapii, BMD sa normalizovala alebo bola vyššia v porovnaní so začiatkom [7,8]. Predpokladalo sa, že počiatočná redukcia BMD rezultuje do zvýšenia remodelačného procesu počas zvýraznenej aktivácie kostného obratu počas terapie RH. Neskorší vzostup BMD počas pokračujúcej alebo ukončenej terapie RH by sa vysvetlil ukončením remodelačných cyklov iniciovaných na začiatku terapie. V štúdiách zaoberajúcich sa kostnou minerálnou kapacitou (bone mineral capacity – BMC) a BMD bolo pozorované relatívne veľké zvýšenie BMC v porovnaní s BMD. Ak BMD je rovná BMC, dá sa špekulovať, že relatívne väčšie zvýšenie BMC je spojené so zväčšením kosti. Túto teóriu podporilo niekoľko denzitometrických nálezov u pacientov po dlhodobej terapii RH. Nie je známe, či toto zistenie je podmienené limitáciou denzitometrického vyšetrenia alebo stimulačným efektom na perioseálnu kostnú formáciu [9,10].

Deficit RH a riziko fraktúr

Znížený rast kosti a pokles maximálnej kostnej masy (PBM) počas rastu takisto dôležito vplyva na výskyt fraktúr v starobe. Keďže sa terapia rekombinantným rastovým hormónom stala dostupná pre dospelých pacientov s deficitom RH, je dôležité stanoviť riziko fraktúr a kostnú densitu počas obdobia bez liečby aj počas liečby RH. Bolo dokázané, že terapia RH počas 18–24 mesiacov viedla k miernemu vzostupu BMD u dospelých mužov s RH deficitom stanoveným v dospelosti, zatiaľ čo u žien to k významným zmenám BMD neviedlo. Či sa riziko fraktúr u pacientov s RH deficitom odlišuje od rizika u bežnej populácie, nie je zatiaľ pevne stanovené. Tri predošlé štúdie [11–13] dokázali zvýšené riziko fraktúr u pacientov s RH deficitom. Rosén et al [12] skúmali frekvenciu fraktúr u 107 pacientov (69 mužov, 38 žien) s hypopituitarizmom s deficitom RH v porovnaní s kontrolným súborom pacientov v počte 323. Pacienti dostávali rutinnú substitučnú terapiu hormónmi okrem RH. Prevalencia prítomnosti zlomenín bola stanovená na základe dotazníka. Celkový výskyt fraktúr bol vyšší v skupine s deficitom RH u mužov i žien (24,1 %) v po-

rovnani s kontrolnou skupinou (8,7 %) (graf 2). U mužov bola frekvencia fraktúr (25 %) vyššia v porovnaní s kontrolami (7,8 %) ako u žien (21,7 %) v porovnaní s kontrolou (9,5 %).

Adekvátne stanovenie rizika fraktúr nevyžaduje len vysoký počet pacientov, ale tiež kontrolnú skupinu pacientov a prispôsobenie pre potenciálne ďalšie faktory, ako je BMI, fajčenie, príjem kalcia v diéte a fyzická aktivita. Takisto musia byť brané do úvahy modifikujúce faktory, ako je vek a pohlavie. V štúdií Holmera et al [14] bola analyzovaná incidencia fraktúr u pacientov s deficitom RH na substitučnej liečbe RH v porovnaní s kontrolou z bežnej populácie. Ženy s deficitom RH nemali signifikantné zvýšenie rizika fraktúr (OR 2,29; 95% CI 1,23–4,28), ale riziko bolo obmedzené len na ženy s deficitom RH od detstva (childhood-onset growth hormone deficiency – CO GHD). Žiadne zvýšenie rizika zlomenín nebolo pozorované u žien s deficitom RH vzniknutým v dospelosti (adult-onset growth hormone deficiency – AO GHD). Perióda FHD (tj. čas od stanovenia deficitu prvého hormónu hypofýzy po 1. fraktúru/first fracture or until calendar-year of confirmed GHD) bola asociovaná so zvýšeným rizikom fraktúr (OR 2,23; 95% CI 1,2–4,14) u žien s deficitom vzniknutým v detstve. Muži s deficitom RH mali dokonca nižšiu incidencia fraktúr v porovnaní s kontrolnou skupinou. Podobná incidencia bola zistená u mužov s AO GHD i CO GHD, ale incidencia bola signifikantne znížená u mužov s deficitom RH zisteným v dospelosti (AO GHD). Kumulatívna incidencia CO GHD bola väčšia, pretože počet pacientov v tejto skupine bol proporčne nižší v porovnaní so skupinou pacientov s AO GHD.

Vplyv liečby na parametre kostného statusu Vplyv terapie RH na biochemické markery kostného metabolizmu

U pacientov s normálnou sekréciou RH, administrácia RH počas 4–7 dní signifikantne zvyšuje sérové a močové koncentrácie biochemických markerov kostnej formácie a resorpcie. V niektorých štúdiách po 12 mesiacoch terapie deficitu RH bol pozorovaný pokles markerov kostného obratu až pokles na bazálne hodnoty. Nie je známe, či tieto zistenia poukazujú, že po určitom čase sa metabolizmus kostí adaptuje na vyššie sérové kon-

centrácie RH. V krátkodobých štúdiách zvýšenie markerov, v porovnaní s bazálnou hladinou, je závislé od dávky RH [15–17]. Na základe týchto zistení by bolo možné použiť kostné markery ako alternatívu k sérovým hladinám IGF1 pri monitorovaní kompliance na substitučnú terapiu RH.

Pohlavné rozdiely v efekte RH na kosť

Ženy majú vo všeobecnosti vyššie hladiny sekrécie RH ako muži, ale normálne rozmedzie koncentrácie sérového IGF1 je podobné u dospelých mužov i žien, naznačujúc určitý stupeň rezistencie na administráciu RH u žien. V placebom kontrolovanej dvojito slepej štúdií, v priebehu ktorej RH deficientní muži a ženy dostávali rovnakú dávku RH na m² povrchu tela, bolo zvýšenie sérových koncentrácií IGF1 väčšie u mužov. Takisto zvýšenie sérových markerov kostného metabolizmu bolo väčšie u mužov [18].

V inej štúdií bola dávka RH nastavená tak, aby sérové koncentrácie IGF1 boli v normálnom rozmedzí, takže dávka u mužov bola signifikantne nižšia [9]. Výsledkom, pokiaľ dávka bola značne vyššia u žien, je, že sérové koncentrácie IGF1 a sérové markery boli podobné u mužov i žien. Aj napriek faktu, že ženy dostávali vyššie dávky RH s adekvátnym zvýšením IGF1, dlhodobý efekt na kostnú densitu bol sklamaním. Iba u mužov bolo pozorované signifikantné zvýšenie kostnej denzity lumbálnej chrbtice a krčka femoru.

Jedno z možných vysvetlení pre pohlavné rozdiely v odpovedi na terapiu RH je, že rôzne zákonitosti sexuálnych hormónov majú vplyv na efekt RH.

Vplyv terapie RH na BMD

Ako bolo zmienené vyššie, krátkodobé štúdie efektu terapie RH na BMD boli neúspešné a vzostup BMD bol pozorovaný iba v štúdiách dlhších ako 12 mesiacov a existujú už aj dlhoročné dáta [19–22].

Vo všeobecnosti počiatočný pokles BMD bol pozorovaný okolo 6. mesiaca liečby, čo sa vysvetľuje zväčšením remodelačného priestoru kosti, ktorý vedie k nižšej BMD. Ďalšími faktormi ovplyvňujúcimi nepriamo efekt liečby RH na kostnú masu sú zlepšenie tzv. well-being a fyzickej aktivity [23].

Vplyv terapie RH na kvalitu kosti

Vzhľadom na zvýšené riziko fraktúr a neprítomnosť osteoporózy sa v súčasnosti uvažuje nad zhoršenou kvalitou kosti ako prediktora fraktúry u pacientov s deficitom RH v dospelosti. Vieme, že 2D merania kostnej hustoty sú do istej miery ovplyvnené veľkosťou kosti. Korekciou meraní na objem kosti sa došlo k záverom, že pacienti s deficitom RH majú normálne hodnoty BMD [24], čo potvrdili aj histomorfometrické štúdie u mužov v porovnaní so zdravými kontrolami [25].

Na druhej strane, animálne modely zistili u potkanov s deficitom RH značne poškodenú kostnú mikroštruktúru s nižším počtom a tenšou hrúbkou kostných trabekúl a zároveň pozorovali zlepšenie týchto parametrov

Graf 2. Celková frekvencia fraktúr u pacientov s deficitom RH v porovnaní s kontrolným súborom

po liečbe RH [26]. V našej práci sa nám podarilo dokázať, že u pacientov s deficitom RH v dospelosti dochádza po liečbe RH k vzostupu nielen BMD, ale aj trabekulárneho kostného skóre (TBS), ktoré je nepriamym markerom trabekulárnej kostnej mikroarchitektoniky, a teda aj kvality kosti [22]. Zároveň sme v ďalšej analýze potvrdili, že k adekvátnemu nárastu TBS po liečbe RH môže dôjsť len ak majú pacienti súčasne dostatočnú hladinu vitamínu D [27].

Záver

Existuje niekoľko štúdií s relatívne veľkým počtom pacientov zameraných na skúmanie vplyvu deficitu RH na BMD a riziko fraktúr, v ktorých bolo pozorované zníženie BMD a zároveň sa potvrdil pozitívny vplyv substitučnej terapie RH. Niektoré práce dokonca potvrdili významné zvýšené riziko osteoporotických fraktúr, predovšetkým u žien s deficitom RH. Existujú tiež práce, ktoré považujú efekt RH na BMD za kontroverzný vzhľadom na to, že BMD dostatočne neodrkadľuje kostný status. V súčasnosti prevláda názor, že zmena kostnej mikroarchitektoniky zohráva vo vzniku fraktúry významnejšiu úlohu ako pokles kostnej masy.

Literatúra

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Professional 2008. ISBN 978-0071466332.
2. Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss. *Osteoporos Int* 1999; 9(Suppl 2): S17-S23.
3. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG et al. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998; 19(1): 55-79.
4. Bouillon R. Growth hormone and bone. *Horm Res* 1991; 36(Suppl 1): 49-55.
5. 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(3): 669-674.
6. Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(6): 899-907. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0436>>.
7. Whitehead HM, Boreham C, McIlraith EM et al. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(1): 45-52.
8. Binnerts A, Swart GR, Wilson JH et al. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37(1): 79-87.
9. Johansson AG, Engström BE, Ljunghall S et al. Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6): 2002-2007.
10. Välimäki MJ, Salmela PI, Salmi J et al. Effects of 42 months of GH treatment on bone mineral density and bone turnover in GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 1999; 140(6): 545-554.
11. Wüster C, Slenczka E, Ziegler R. Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: Is there a need for additional growth hormone substitution? *Klin Wochenschr* 1991; 69(16): 769-773.
12. Rosén T, Wilhelmsen L, Landin-Whilhelmsen K et al. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 137(3): 240-245.
13. Wüster C, Abs R, Bengtsson BA et al. on behalf of the KIMS study group the KIMS international board. 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(2): 398-405.
14. Holmer H, Svensson J, Rylander L et al. Fracture incidence in GH-deficient patients on complete hormone replacement including GH. *J Bone Miner Res* 2007; 22(12): 1842-1850.
15. Brixen K, Nielsen HK, Mosekilde L et al. A short course of recombinant human growth hormone treatment stimulates osteoblasts and activates bone remodeling in normal human volunteers. *J Bone Miner Res* 1990; 5(6): 609-618.
16. Johansson AG, Lindh E, Blum WF et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 44-48.
17. Nielsen HK, Jørgensen JO, Brixen K et al. Serum osteocalcin and bone isoenzyme alkaline phosphatase in growth hormone-deficient patients: dose-response studies with biosynthetic human GH. *Calcif Tissue Int* 1991; 48(2): 82-87.
18. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A et al. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 550-555.
19. Clauet C, Seck T, Hinke V et al. Effects of 6 years of growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(1): 93-99.
20. Elbornsson M, Gothehrstrom G, Bosaeus I et al. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(5): 787-795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-1072>>.
21. Elbornsson M, Gothehrstrom G, Franco C et al. Effects of 3-year GH replacement therapy on bone mineral density in younger and elderly adults with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(2): 181-189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0886>>.
22. Kužma M, Kužmová Z, Zelinková Z et al. Impact of the growth hormone replacement on bone status in growth hormone deficient adults. *Growth Horm IGF Res* 2014; 24(1): 22-28. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2013.12.001>>.
23. Arwert LI, Deijen JB, Muller M et al. Long-term growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10-year follow-up study in GH-deficient adult men. *Horm Behav* 2005; 47(3): 343-349.
24. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; 7(2): 137-145.
25. Bravenboer N, Holzmann PJ, ter Maaten JC et al. Effect of long-term growth hormone treatment on bone mass and bone metabolism in growth hormone-deficient men. *J Bone Miner Res* 2005; 20(10): 1778-1784.
26. Kristensen E, Hallgrímsson B, Morck DW et al. Microarchitecture, but not bone mechanical properties, is rescued with growth hormone treatment in a mouse model of growth hormone deficiency. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 294965. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/294965>>.
27. Kužma M, Binkley N, Bednárová A et al. Trabecular bone score change differs with regard to 25(OH)D levels in patients treated for adult-onset growth hormone deficiency. *Endocr Pract* 2016; 22(8): 951-958. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP151183.OR>>.

MUDr. Martin Kužma, PhD.

✉ kuzma@ru.unb.sk

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakce 15. 6. 2017

Přijato po recenzi 19. 7. 2017