

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv dlouhodobé substituční terapie růstovým hormonem na tělesné složení, kostní tkáň a některé metabolické parametry u dospělých osob s deficitem růstového hormonu

V. Olšovská¹, H. Šiprová¹, M. Beránek², V. Soška³

¹II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

²Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty MU, Brno, přednosta prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

³Oddělení klinického komplementu FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Souhrn

Syndrom deficitu růstového hormonu u dospělých (GHDA) je syndrom charakterizovaný metabolickými odchylkami, abnormitami tělesného složení, únavností, sníženou kvalitou života a některými kardiovaskulárními změnami. Cílem práce bylo posouzení vlivu substituční léčby růstovým hormonem (GH) na tělesné složení, kostní změny, hladiny sérových lipidů a některé parametry sacharidového metabolismu v průběhu sedmiletého sledování. Sledovali jsme 34 osob průměrného věku $41,73 \pm 2,49$ let (průměr $\pm$ SE). Těžký deficit GH byl prokázán provedením stimulačního inzulinového tolerančního testu. Délka léčby byla $4,13 \pm 0,36$ let (průměr $\pm$ SE). Pacienti byli vyšetřeni před zavedením substituční léčby, za 6 měsíců a dále v ročních intervalech. Pro zjištění statistické hladiny významnosti u jednotlivých parametrů jsme porovnávali výchozí počáteční stav (před podáním léku) se stavem v jednotlivých časových odstupech. Tělesné složení bylo vyšetřováno antropometrickými metodami, bioelektrickou impedancí a denzitometricky, kostní změny pomocí DEXA. V průběhu léčby nedocházelo ke statisticky významným změnám hmotnosti, ale signifikantně klesal obvod pasu ($p < 0,05$) i součet tloušťky kožní řasy ($p < 0,05$). Procento tělesného tuku měřeného metodou BIA se signifikantně měnilo po dobu 3 let ($p < 0,05$). Při měření tělesného složení denzitometricky docházelo k signifikantnímu poklesu v kilogramech tělesného tuku (FM) v prvním roce léčby ($p < 0,05$) a nárůstu lean body mass (LBM) v kilogramech během celého našeho sledování ($p < 0,05$). U celotělové BMD a BMC byl zachycen statisticky významný nárůst kostní denzity po prvním roce léčby. Při vyšetření periferních kostních změn docházelo k statisticky významnému nárůstu BMD (vyjádřené jako Z skóre) v oblasti proximálního femoru po prvním roce a krčku femoru až po třech letech ($p < 0,05$), u BMD bederní páteře byl významný nárůst již po roce léčby ($p < 0,05$) a změny byly významné i v dalších čtyřech letech. V oblasti sacharidového metabolismu nebyly pozorovány žádné statisticky významné změny. V oblasti lipidového metabolismu docházelo k poklesu celkového a LDL cholesterolu již po půl roce léčby ($p < 0,05$), změny byly významné i v dalších 4 letech. Hladiny HDL cholesterolu měly vzestupnou tendenci, avšak nebyly statisticky významné. V průběhu substituční léčby růstovým hormonem byly prokázány pozitivní změny tělesného složení, nárůst kostní denzity a pokles celkového a LDL cholesterolu.

Klíčová slova: růstový hormon - deficit růstového hormonu dospělých - tělesné složení - kostní hmota - metabolismus lipidů

Úvod

Již od začátku minulého století je známo, že růstový hormon (GH) má zásadní vliv na normální růst a vývoj dítěte do dospělosti. Mnohem později byl popsán syndrom deficitu růstového hormonu u dospělých (GHDA) a s ním spojená rizika [1]. Byl definován začátkem 90. let minulého století jako klinický syndrom zahrnující abnormální tělesné složení s nadbytkem tělesného tuku (fat mass, FM) a snížením beztukové tělesné hmoty (lean body mass, LBM), redukovanou kostní hmotou a sníženou svalovou výkonností, některými kardiovaskulárními změnami, psychickými změnami a zhoršenou kvalitou života. Součástí tohoto převážně metabolického syndromu jsou nepříznivé změny lipidového spektra, snížená inzulinová senzitivita a prokoagulační stav, spojené s předčasnou aterosklerózou [1,23,26]. GHDA tak představuje závažný endokrinní deficit, který se může podílet na zvýšené morbiditě a mortalitě postižených osob [21,26,27]. V řadě studií, zatím většinou krátkodobých, byl prokázán vliv léčby růstovým hormonem na tělesné složení [3,7,9,22], změny kardiovaskulárního aparátu [21,27], kostní změny [9,10,12], kvalitu života a další, hlavně metabolické parametry [13,18,21]. V naší práci jsme se zaměřili na dlouhodobé sledování osob s těžkým deficitem růstového hormonu, prokázaným stimulačním inzulinovým tolerančním testem a přítomnými klinickými známkami syndromu deficitu růstového hormonu. V průběhu substituční terapie růstovým hormonem jsme chtěli prokázat dlouhodobý příznivý vliv této zatím velmi nákladné léčby na změny tělesného složení, zlepšení osteopenie a změny lipidového metabolismu. Sledovali jsme i výskyt případných nežádoucích účinků.

Soubor nemocných a metodika

Vyšetřili jsme 34 osob průměrného věku $41,73 \pm 2,49$ let (průměr $\pm$ SE), 20 mužů a 14 žen. U 18 osob vznikl deficit GH v dětství (CO, childhood-onset), u dalších 16 v dospělosti (AO, adulthood-onset). U skupiny CO byla průměrná délka léčby růstovým hormonem v dětství $6,11 \pm 1,04$ let, průměrná doba přerušení léčby růstovým hormonem po ukončení růstu a před nasazením v dospělosti byla $9,3 \pm 3,12$ let. Z této skupiny nebyly 3 osoby v dětství léčeny růstovým hormonem vůbec, 2 osoby byly léčeny kontinuálně s přechodem na dávky GH obvyklé v dospělosti. Diagnóza těžkého deficitu GH byla potvrzena u všech osob provedením stimulačního inzulinového tolerančního testu, kdy při dosažené hypoglykémii pod $2,2$ mmol/l byl vzestup koncentrace GH < 3 μ g/l. Délka léčby růstovým hormonem byla v dospělosti $4,13 \pm 0,36$ let (průměr $\pm$ SE). Průměrná dávka růstového hormonu po titraci byla $1,032 \pm 0,08$ IU (průměr $\pm$ SE). Růstový hormon byl podáván v jedné denní dávce subkutánně, dávka byla titrována tak, aby hladina IGF-I byla v normě (obr. 1). IGF-I byl vyšetřován metodou RIA (přístroj Stratec, výrobce Diagnostic, Německo, kity IRMA, Assay Sandwich, Imunotech Francie). Ostatní deficity hypofyzárních hormonů byly adekvátně substituovány periferními hormony a adiuretinem nejméně 6 měsíců před zahájením léčby růstovým hormonem. Deficit TSH byl přítomen u 97 %, FSH/LH u 97 %, ACTH u 88 % a ADH u 21 % sledovaných osob. Základní ukazatele charakterizující soubor jsou zobrazeny v tab. 1. Nemocní byli vyšetřeni před zavedením substituční léčby, za 6 měsíců a dále v ročních intervalech. Tělesné složení bylo vyšetřováno antropometrickými metodami, bioelektrickou impedancí (BIA, přístroj BODYSTAT 500, verze 5.51, výrobce VB) a dále celotělovou denzitometrií metodou dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DEXA, přístroj Hologic QDR-2000, chyba měření do 0,5 %). Bylo tak stanoveno celkové množství tělesného tuku (fat mass, FM), lean body mass (LBM), obsah kostního minerálu (BMC) a celotělová kostní denzita (BMD total). Periferní kostní změny byly vyšetřovány také pomocí DEXA (přístroj Hologic QDR-2000, chyba měření na periférii do 1 %, stabilita sledována krátkodobými kontrolami kvality). V uvedených intervalech byly měřeny i hladiny sérových lipidů (celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol) a některé parametry sacharidového metabolismu (glykemie nalačno, HbA_{1c},

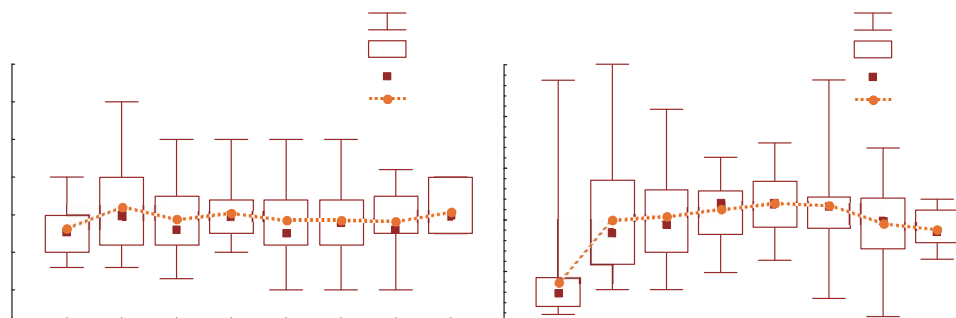
při patologických hodnotách byl proveden oGTT - orální glukózový toleranční test). Glukóza, celkový cholesterol a HDL cholesterol byly stanoveny fotometrickými enzymovými metodami, reagentie Pliva-Lachema Diagnostika s.r.o., na analyzátoru Advia 1650. Koncentrace LDL cholesterolu byla stanovena výpočtem podle Friedewalda. Výpočet nebyl proveden při hladině triglyceridů nad 4,5 mmol/l. Glykovaný hemoglobin byl stanoven metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie (analyzátor TOSOHA1C 2,2, firma Bayer). Ze souboru byli vyřazeni pacienti užívající hypolipidemika a léky ovlivňující osteopenii. Pro zjištění statistické hladiny významnosti u jednotlivých parametrů jsme vždy porovnávali výchozí počáteční stav (před podáním léku) se stavem v různých časových odstupech (po podání léku). Ve všech grafech jsou označeny statisticky významné výsledky ($p < 0,05$) hvězdičkou. Pro hodnocení byl použit statistický test respektující charakter dat a jejich rozložení - neparametrický Wilcoxonův test. Výsledky statistického hodnocení jsou částečně ovlivněny relativně malým počtem osob sledovaných v průběhu studie (v pátém a šestém roce sledování: $n < 10$), proto uvádíme v tabulkách hodnoty od 6. měsíce do 4. roku sledování. Data byla hodnocena na hladině významnosti $\alpha = 5 \%$. Pro hodnocení výsledků byl použit software Statistica for Windows (StatSoft, ČR).

Výsledky

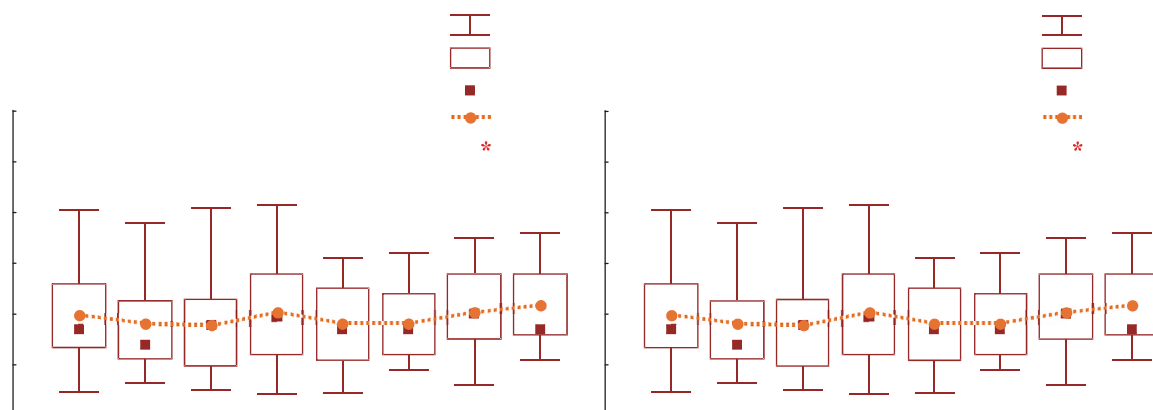
V průběhu substituce růstovým hormonem docházelo ke změnám v tělesném složení. Při antropometrickém vyšetření sice nedocházelo ke statisticky signifikantním změnám hmotnosti, ale po celou dobu sledování klesal obvod pasu i součet tloušťky kožní rasy - tyto změny v jednotlivých časových intervalech byly oproti výchozímu stavu statisticky významné po celou dobu sledování ($p < 0,05$). Procento tělesného tuku měřeného metodou BIA signifikantně klesalo po dobu 3 let ($p < 0,05$), dále byly změny nesignifikantní (obr. 2). Základní ukazatele tělesného složení pacientů jsou zobrazeny v tab. 2. Při měření tělesného složení denzitometricky (obr. 3) docházelo jednak ke statisticky signifikantnímu poklesu tělesného tuku (FM) v kilogramech během prvního roku léčby ($p < 0,05$), dále byly změny statisticky nevýznamné, a jednak k nárůstu netukové tělesné hmoty (LMB) během celého našeho sledování ($p < 0,05$). U celotělového měření denzity kostního minerálu (BMD) a obsahu kostního minerálu (BMC) byl zachycen statisticky významný nárůst kostní denzity po roce léčby; tyto změny byly signifikantní i po 3 letech léčby ($p < 0,05$) u BMD, u hodnot BMC trvaly statisticky významné změny po dobu 4 let ($p < 0,05$), v dalším průběhu byly změny již nesignifikantní. Ukazatele tělesného složení měřené denzitometricky jsou uvedeny v tab. 3. Periferní kostní změny byly vyšetřovány metodou DEXA (obr. 4). U sledovaných osob docházelo ke zvýšení BMD, při vyjádření pomocí Z skóre (udává počet SD od průměrné hodnoty osob stejného věku a pohlaví) v oblasti proximálního femoru a krčku (hip BMD, neck BMD) jsme zjistili statisticky významné změny až po 3 a 4 letech léčby ($p < 0,05$). Při sledování BMD v oblasti bederní páteře byl statisticky významný nárůst již po roce léčby a přetrvával po dobu 4 let ($p < 0,05$), dále byly změny nesignifikantní. Kostní změny před léčbou, po 1. a 4. roce léčby jsou zobrazeny v tab. 4 (hodnoty po šesti měsících nebyly měřeny). V oblasti lipidového metabolismu docházelo ke statisticky významnému poklesu celkového cholesterolu a LDL cholesterolu již po půl roce léčby růstovým hormonem ($p < 0,05$), tyto změny byly významné i v dalších 4 letech (obr. 5). Hladina HDL cholesterolu měla vzestupnou tendenci po celou dobu sledování, avšak změny nebyly statisticky významné. Hladina glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu se v průběhu léčby statisticky významně neměnila. Základní ukazatele lipidového a sacharidového metabolismu před léčbou, po 6 měsících a po 4. roce jsou uvedeny v tab. 5. Pokud se týká výskytu nežádoucích účinků substituční terapie, byly pozorovány jen ojediněle. U jednoho nemocného došlo ke zhoršení poruchy glukózové tolerance, která byla diagnostikována před zahájením léčby GH pomocí oGTT, do diabetes mellitus 2. typu, 1krát se vyskytl přechodně sklon k otokům, které

v dalším období vymizely. V našem souboru prodělala v průběhu sledování jedna osoba frakturu krčku femoru, jedenkrát se vyskytl nekomplikovaný infarkt myokardu, u jednoho nemocného byla diagnostikována primární hyperparatyreóza, která byla řešena operací. Tyto nemoci se substituční terapií GH pravděpodobně nesouvisely.

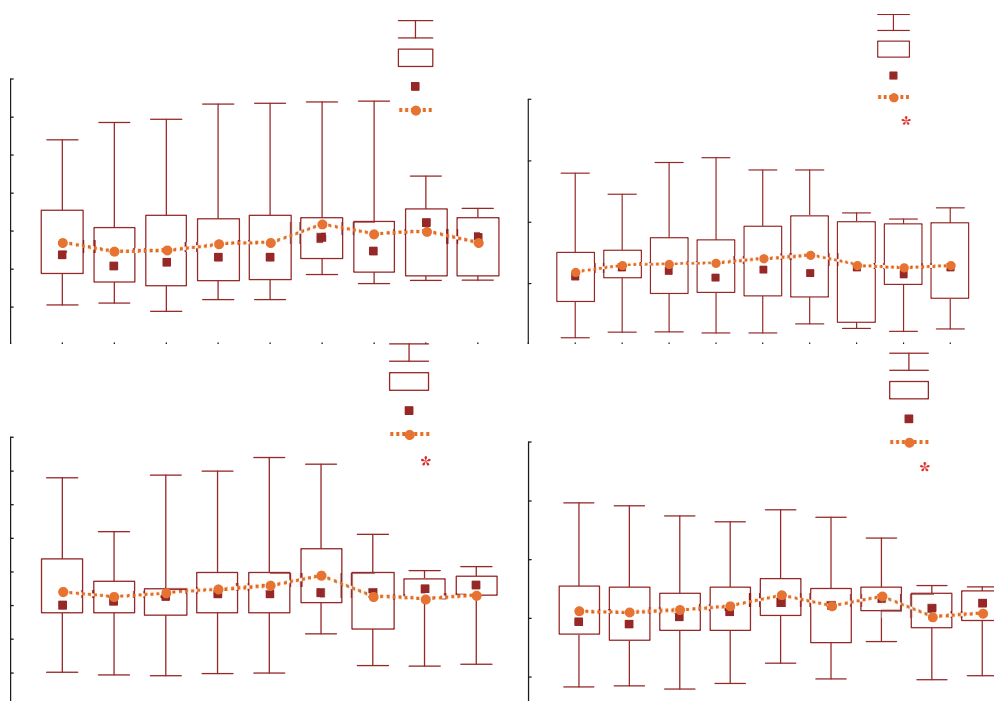
Obr. 1a, b



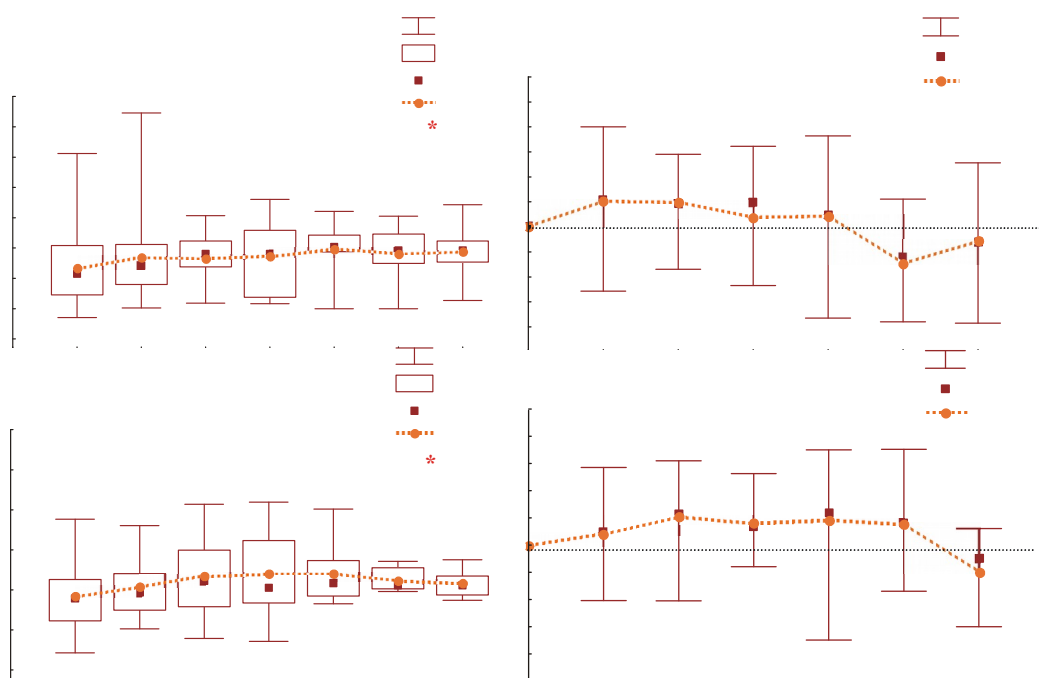
Obr. 2a, b



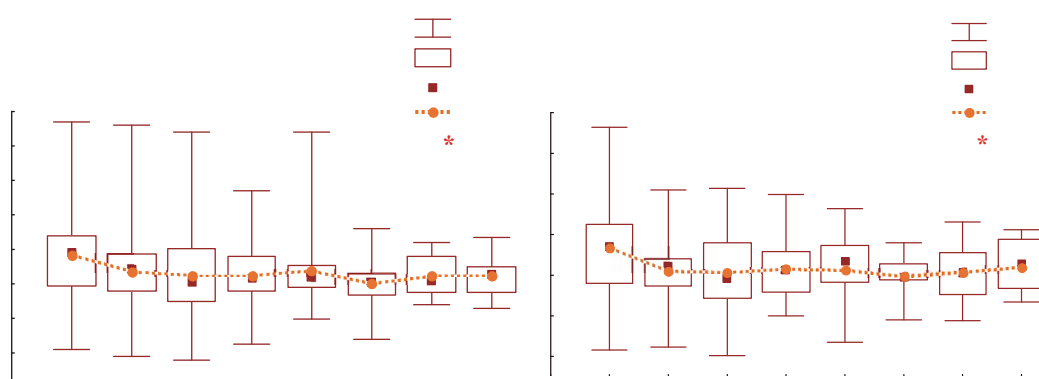
Obr. 3a, b, c, d



Obr. 4a, b, c, d



Obr. 5a, b



Diskuse

První studie o účincích substituce GH u dospělých začaly před více než 10 lety. Je známo, že růstový hormon je účinný anabolický a lipolytický hormon, s řadou metabolických funkcí. Jeho nedostatek je spojen s abnormálním tělesným složením, se zmnožením tukové tkáně, snížením celkové tělesné tekutiny a úbytkem svalové hmoty [1,23]. U neléčených osob s GHDA bylo prokázáno množství tuku o 7 % vyšší než u zdravých osob a tomu odpovídalo i snížení netukové tělesné hmoty [7,8,9]. V některých studiích bylo prokázáno, že změny jsou výraznější u osob, u kterých deficit GH vznikl v dětství, oproti skupině se začátkem deficitu v dospělosti, kdy jsou výraznější hlavně metabolické změny spojené s hyperlipoproteinemií, inzulinovou rezistencí a abdominální obezitou [2,3,4]. Byla pozorována lepší odpověď hladiny IGF-I na léčbu GH u mužů než u žen [2]. Vhodná je proto individuální titrace dávky v závislosti na věku, pohlaví nemocného a klinickém stavu tak, aby bylo dosaženo co nejlepšího efektu léčby [15]. Podle literatury dlouhodobá substituční léčba normalizuje tělesné složení [7,8,13,22]. V naší skupině docházelo v průběhu 7letého sledování k pozitivním změnám

tělesného složení, a to jak při použití antropometrických metod, tak bioelektrické impedance i denzitometrie. Nejvýraznější byly změny v nárůstu LBM měřené denzitometricky, kdy došlo ke statisticky významnému zlepšení již po půl roce a nárůst přetrvával po celou dobu sledování. Úbytek tukové tělesné hmoty (FM kg) byl významný při denzitometrickém měření pouze po prvním roce léčby, v dalším období byly změny statisticky nevýznamné, ale s tendencí k nárůstu k původním hodnotám již mezi 2. a 4. rokem. Podobně při měření tělesného tuku metodou BIA došlo k poklesu tělesného tuku po 6 měsících a prvním roce léčby, tento pozitivní trend se udržel po dobu prvních 2 let léčby a v průběhu dalšího sledování byla také tendence k nárůstu k původním hodnotám. Tyto změny mohly souviset s nárůstem hmotnosti a BMI v průběhu sledování, které mohly být způsobeny větší chutí k jídlu nebo zvýšeným energetickým příjmem při větší tělesné aktivitě po substituční terapii GH. Z výsledků antropometrických vyšetření lze však usuzovat na redukci abdominální obezity.

Studie prokázaly, že dospělí s deficitem růstového hormonu mají sníženou kostní hmotu a vyšší riziko fraktur. Osoby s deficitem růstového hormonu vzniklým v dětství (CO) mají osteopenii především vzhledem k nízkým dosaženým hodnotám vrcholové kostní hmoty (peak bone mass). Hodnoty BMD jsou u 33 % pacientů pod -2SD proti zdravým vrstevníkům [1,12]. U osob, u kterých vznikl deficit GH až v dospělosti (AO), bývá sice osteopenie častým nálezem, vyskytuje se asi u 19 % dospělých této skupiny, ale tento stav je komplikován jednak heterogenitou nemocných, častějšími vícečetnými endokrinními deficity a přidruženými nemocemi. Zdá se, že u této skupiny se jedná především o stav sníženého kostního obratu [10,11]. Důležitá je adekvátní substituce glukokortikoidy, pohlavními steroidy a hormony štítné žlázy. Tato terapie má vliv nejen na kostní obrat, ale i na další metabolické parametry. Podle některých studií se udává nárůst kostní denzity po zavedení substituční terapie průměrně o 2 % ročně. Významnější je tento efekt u pacientů s COGHDA [10,11]. V našem souboru docházelo u celotělového měření k nárůstu kostní denzity a obsahu kostního minerálu statisticky významně po 1 roce a tyto změny přetrvávaly po dobu 3 let (BMD) a 4 let (BMC), dále byly statisticky nevýznamné, pravděpodobně vlivem malého počtu pacientů v souboru. Po prvních 6 měsících léčby došlo u celotělového vyšetření BMC a BMD k přechodnému mírnému poklesu, což lze vysvětlit aktivací kostní resorpce po zavedení substituční terapie GH, jak se uvádí v literatuře. Při periferním měření kostní denzity jsme hodnotili naměřené hodnoty BMD jak v absolutních číslech, tak vyjádřené pomocí Z skóre s ohledem na poměrně velký věkový rozptyl sledovaného souboru. Docházelo ke zvýšení BMD v oblasti proximálního femoru a krčku již po roce, statisticky významné byly tyto změny v porovnání se stavem před léčbou až po 3. roce léčby (při hodnocení Z skóre), při hodnocení BMD v absolutních číslech byl signifikantní nárůst v oblasti proximálního femoru již po 1 roce. U vyšetření kostní denzity v oblasti bederní páteře byl statisticky významný nárůst již po 1 roce léčby a trval po dobu 4 let, dále byly změny nesignifikantní, výsledky byly zřejmě ovlivněny malým počtem pacientů v souboru ke konci sledování.

Nepříznivé změny hladin lipidů se vyskytují u více než 50 % osob s GHDA a mohou se podílet na jejich zvýšené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. Více jsou ohroženi pacienti s deficitem vzniklým v dospělosti (AO), a to zvláště ženy [2,19,24]. Typické jsou změny hladin celkového a LDL cholesterolu se snížením hladiny HDL, vysoké hladiny triacylglycerolů (až u 68 % osob) a apolipoproteinu B [2,17,20]. Jedním z faktorů, který může modifikovat metabolismus lipidů, je viscerální akumulace tuku, který je metabolicky aktivnější. Podle některých studií vykazují pozitivní korelaci s oxidací tuků právě ukazatele abdominální obezity (obvod pasu). Substituční terapie u osob s GHDA vede ke zlepšení lipidogramu, hlavně hladin celkového a LDL cholesterolu [2,18,19]. V naší skupině ve shodě s literaturou docházelo k poklesu hladin celkového a LDL cholesterolu již po 6 měsících a v dalším období pokles přetrvával, po 5 letech nebyly již změny statisticky významné. Hladiny HDL sice narůstaly, ale nebyly signifikantní. U deficitu GH v dospělosti je v literatuře popisována

snížená inzulinová senzitivita (častěji u skupiny AO). V této práci jsme sledovali hladiny lačné glykemie a hodnoty glykovaného hemoglobinu, kde jsme nezaznamenali statisticky významné změny. Substituční léčba GH u pacientů s GHDA by neměla zvyšovat riziko porušené glukózové tolerance a diabetu.

Závěr

Substituční léčba růstovým hormonem vedla u našeho souboru dospělých osob s prokázaným těžkým deficitem růstového hormonu a přítomnou klinickou symptomatologií deficitu GH ke zlepšení tělesného složení, nárůstu kostní hmoty a pozitivním změnám lipidového spektra. Výskyt nežádoucích účinků byl ojedinělý a přechodný. Terapie růstovým hormonem může ovlivnit morbiditu a mortalitu u těchto nemocných především ovlivněním kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MŠMT č. MSM0021622402 a postdoktorandského grantu č. 303/05/P523, poskytnutého Grantovou agenturou České republiky.

Literatura

1. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA et al. The growth hormone deficiency syndrome in adults. Clin Endocrinol 1992; 37: 387-397.
2. Attanasio AF, Lamberts SWJ, Matranga AMC et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 82-88.
3. Hansen TB, Jorgensen JOL, Christiansen JS. Body composition and circulating levels of insulin, insulin-like growth factor-binding protein-1 and GH in adults independently on age. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2185-2193.
4. Cuneo RC, Judd S, Wallace JD et al. The Australian multicenter trial of growth hormone (GH) treatment in GH deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 107-116.
5. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med 1999; 341: 1206-1216.
6. Cummings SR, Merriam GR. Growth hormone therapy in adults. Annu Rev Med 2003; 54: 513-533.
7. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ et al. Body composition in adults growth hormone deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 883-837.
8. Jorgensen JOL, Thuesen L, Ovesen P et al. Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. Eur J Endocrinol 1994; 130: 224-228.
9. Fernholm R, Bramnert M, Haag E et al. Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4104-4112.
10. Vandeweghe M, Taelman P, Kaufman JM. Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males. Clin Endocrinol 1993; 39: 409-415.
11. Nilsson AG. Effects of growth hormone replacement therapy on bone markers and bone mineral density in growth hormone-deficient adults. Horm Res 2000; 54: 52-57.
12. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG et al. Growth hormone and bone. Endocr Rev 1998; 19: 55-79.

13. Baum HBA, Biller BMK, Finkelstein JS et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patient with adult-onset growth hormone deficiency. *Ann Intern Med* 1996; 125: 883-890.
14. Kotzmann H, Riedel M, Bernecker P et al. Effect of long-term growth hormone substitution therapy on bone mineral density and parameters of bone metabolism in adult patients with growth hormone deficiency. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 40-46.
15. Drake WM, Howell SJ, Monson JP et al. Optimising GH therapy in adults and children. *Endocrin Rev* 2001; 22: 425-450.
16. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M. Effects of GH treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4124-4129.
17. Laron Z, Wang XL. Growth hormone, lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1998; 19: 204-206.
18. Al-Shoumer KAS, Gray R, Anyaoku V et al. Effects of four years treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 795-802.
19. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ et al. Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism* 1994; 43:199-203.
20. Angelin B, Rudling M. Growth hormone and hepatic lipoprotein metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 1994; 5: 160-165.
21. Colao A, di Somma C, Pivinello R et al. The cardiovascular risk of adult GH deficiency improved after GH replacement therapy and worsened in untreated GHD, a 12-month prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1088-1093.
22. Weis V, Kršek M, Marek J et al. Celkové tělesné složení dospělých pacientů s deficitem růstového hormonu před a po jeho podání. *Vnitř Lék* 2003; 49: 655.
23. Jenšovský J, Lebl J, Christiansen JS et al. Růstový hormon. Praha: Galén 2000: 173-244.
24. Cuneo RC, Salomon F, Watts GF et al. Growth hormone improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993; 42: 1519-1523.
25. Bulow B, Erfurt EM. A low individualized GH dose in young patient with childhood onset GH deficiency normalized serum IGF-I without significant deterioration in glucose tolerance. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 45-55.
26. Johansson JO, Fowelin J, Landin K et al. Growth hormone deficient adults are insulin resistant. *Metabolism* 1995; 44: 1126-1129.
27. Rosén T, Eden S, Larson G et al. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 195-200.

MUDr. Věra Olšovská

www.fnusa.cz

e-mail: vera.olsovska@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 10. 6. 2005

Přijato po recenzi: 22. 8. 2005

Tab. 1. Základní charakteristika souboru pacientů. Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr $\pm$ SE (minimum - maximum), popřípadě jako procento případů.

Parametr	
Počet pacientů	34
Pohlaví	
Muž	20
Žena	14
Vznik GHDA	
V dětství	18
V dospělosti	16
Věk souboru pacientů	41,74 $\pm$ 2,49 (21 - 72)
Muži	39,95 $\pm$ 2,79 (21 - 61)
Ženy	44,29 $\pm$ 4,59 (21 - 72)
Délka léčby	
V dětství	6,11 $\pm$ 1,04 (1 - 18)
V dospělosti	4,13 $\pm$ 0,36 (0,5 - 7)
Dávka růstového hormonu (IU)	1,03 $\pm$ 0,08 (0,5 - 2)
Hladiny IGF-1 (ng/ml)	
Před léčbou	79,29 $\pm$ 14,62 (17 - 470)
Po čtvrtém roce sledování	207,31 $\pm$ 23,88 (48 - 471)
Po prvním roce sledování	14,15 $\pm$ 14,15 (65 - 414)
Ostatní deficity	
TSH	97 %
FSH/LH	97 %
ACTH	88 %
ADH	21 %
Diagnózy	
Idiopatický deficit	41,2 %
Sheehenův syndrom	14,7 %
Adenom - afunkční	11,8 %
Kraniofaryngeom	11,8 %
Adenom - Cushingův syndrom	5,9 %
Empty sella	5,9 %
Cysta	2,9 %
Pinealom	2,9 %
St. p. radioterapii	2,9 %

Tab. 2. Základní ukazatele tělesného složení pacientů - antropometrie před léčbou, po šesti měsících a po čtvrtém roce léčby. Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr $\pm$ SE; data po šestém měsíci a po čtvrtém roce léčby byla porovnána s hodnotami před léčbou.

*p < 0,05 - Wilcoxonův test

Parametr	Před léčbou	Po šesti měsících	
		Po čtvrtém roce	
Váha (kg)	72,80 ± 3,41	72,98 ± 3,31	79,23 ± 6,33
Pas (cm)	91,53 ± 2,91	88,96 ± 2,99*	90,94 ± 4,39*
BMI (kg/m ²)	21,24 ± 0,88	21,59 ± 0,86	23,59 ± 1,67*
Tloušťka kožní řasy	84,06 ± 3,43	77,13 ± 3,35*	75,20 ± 5,83*
BIA	29,86 ± 1,68	28,10 ± 1,7*	28,27 ± 2,27

Tab. 3. Základní ukazatele tělesného složení pacientů - denzitometrie před léčbou, po šesti měsících, po dvou letech a po čtvrtém roce léčby. Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr ± SE; data po šestém měsíci, po dvou letech a po čtvrtém roce léčby byla porovnána s hodnotami před léčbou.

*p < 0,05 - Wilcoxonův test

Parametr	Před léčbou	Po šesti měsících	Po dvou letech	Po čtvrtém roce
FM (kg)	27,03 ± 2,05	24,81 ± 2,73*	26,88 ± 2,57	31,95 ± 4,16
LBM (kg)	43,84 ± 2,35	45,97 ± 2,66*	46,64 ± 2,76*	49,48 ± 4,89*
BMC total (kg)	2,22 ± 0,12	2,15 ± 0,14	2,25 ± 0,14*	2,45 ± 0,21*
BMD total (g/cm ²)	1,03 ± 0,03	1,02 ± 0,04	1,04 ± 0,03	1,04 ± 0,05

Tab. 4. Denzitometrie - kostní změny před léčbou, po prvním a čtvrtém roce léčby. Absolutní hodnoty BMD a Z skóre získané z jednotlivých měření jsou zobrazeny jako průměr ± SE; data po prvním a čtvrtém roce léčby byla porovnána s hodnotami před léčbou.

*p < 0,05 - Wilcoxonův test

Parametr	Před léčbou	Po prvním roce	Po čtvrtém roce
Neck BMD (g/cm ²)	0,79 ± 0,05	0,87 ± 0,05	

	0,84 ± 0,06		
Hip BMD (g/cm²)	0,88 ± 0,05	0,93 ± 0,06*	0,93 ± 0,06*
L-pat BMD (g/cm²)	0,86 ± 0,04	0,89 ± 0,03	0,91 ± 0,03
Z skóre neck	-0,98 ± 0,44	-0,47 ± 0,57	-0,05 ± 0,36*
Z skóre Hip	-1,01 ± 0,38	-0,52 ± 0,46	-0,22 ± 0,41*
Z skóre L-pat	-1,74 ± 0,26	-1,39 ± 0,27*	-0,87 ± 0,35*

Tab. 5. Základní ukazatele lipidového a sacharidového metabolismu pacientů před léčbou, po šesti měsících a po čtvrtém roce léčby. Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr ± SE; data po šestém měsíci a po čtvrtém roce léčby byla porovnána s hodnotami před léčbou.

*p < 0,05 - Wilcoxonův test

Parametr	Před léčbou	Po šesti měsících	Po čtvrtém roce
Glykemie (mmol/l)	4,89 ± 0,11	4,79 ± 0,09	4,76 ± 0,17
HbA_{1c} (%)	5,06 ± 0,08	4,73 ± 0,17	4,46 ± 0,18
Cholesterol (mmol/l)	5,83 ± 0,25	5,35 ± 0,19*	5,02 ± 0,24*
LDL (mmol/l)	3,68 ± 0,22	3,11 ± 0,15*	2,99 ± 0,17*
HDL (mmol/l)	1,40 ± 0,07	1,52 ± 0,10	
	1,35 ± 0,05		