

Růstový hormon, osa GH-IGF1 a metabolismus glukózy

Michal Kršek

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Růstový hormon je hormonem předního laloku hypofýzy, který má kromě svých stimulačních účinků na růst řadu dalších fyziologických účinků včetně regulačních vlivů na metabolismus, přičemž vliv na metabolismus glukózy patří mezi nejdůležitější. Tento článek shrnuje základní informace o metabolických důsledcích poruch sekrece růstového hormonu a jejich významu pro klinický obraz, diagnostiku a léčbu pacientů.

Klíčová slova: akromegalie – deficit růstového hormonu – glukóza – IGF1 – metabolismus – růstový hormon

Growth hormone, axis GH-IGF1 and glucose metabolism

Summary

Growth hormone is a hormone of anterior lobe of pituitary gland which possesses besides its growth promoting effects also many other various physiological effects including its regulatory influences on metabolism with glucose metabolism belonging to most important ones. The present article summarizes basic information about metabolic consequences of disturbed growth hormone secretion and their importance for clinical presentation and management.

Key words: acromegaly – glucose – growth hormone – growth hormone deficiency – IGF1 – metabolism

Úvod

Růstový hormon (GH) je polypeptidový hormon, který se skládá ze 191 aminokyselin a který je syntetizován a uvolňován do oběhu somatotrofními buňkami předního laloku hypofýzy. Hypotézu o jeho pravděpodobné existenci publikoval americký neurochirurg Harvey Cushing ve své monografii *The Pituitary Gland* v roce 1912 a hovořil v ní o tzv. hormone of growth, jehož primární fyziologickou úlohou je stimulace a kontrola růstu skeletu. Identifikace, izolace a následný rozvoj výzkumu růstového hormonu se však datuje až od počátku 60. let minulého století. Shrnutí tohoto období je publikováno v publikaci M. Rabena z roku 1962 [1]. Sekrece růstového hormonu je přesně a poměrně složitě regulována systémem na úrovni systému hypotalamus-hypofýza s řadou regulačních signálů jak z vyšších etází centrálního nervového systému, tak z periferních tkání. Hlavním stimulatorem sekrece růstového hormonu (growth hormone – GH) je tzv. somatoliberein (growth hormone releasing hormone – GHRH) a hlavním inhibítor je tzv. somatostatin (SST či somatostatin release inhibiting factor – SRIF). Základní schéma regulace sekrece GH uvádí [schéma](#).

GH působí na periferní buňky, tkáně a orgány nejen přímo, ale také prostřednictvím tzv. inzulinu podob-

ného růstového faktoru 1 (IGF1), a je hlavním stimulatorem jeho sekrece. Biologická aktivita IGF1 je navíc modulována systémem vazebných proteinů, tzv. insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP).

Celý systém GH-IGF1/IGFBP má celou řadu biologických účinků. Tento článek shrnuje základní biologické účinky s důrazem především na metabolické účinky GH a na význam pro klinickou medicínu.

Růstový hormon a jeho biologické účinky

GH vykazuje kromě známých účinků na longitudinální růst řadu dalších účinků a zejména jeho metabolické účinky jsou důležité po celý život jedince, od intrauterinního vývoje až po proces stárnutí. Účinky hypofýzy na metabolismus byly v experimentech na psech popsány již v roce 1936, metabolické účinky u lidí pak byly poprvé demonstrovány v roce 1958 v experimentech s podáváním suprafyziologických dávek GH pacientům s diabetes mellitus 1. typu [2,3].

V dalším období bylo prokázáno, že infuzní podání vysokých dávek GH zdravým jedincům vede ke snížení vychytávání glukózy tkáněmi, snížení respiračního kvocientu, zvýšení vychytávání volných mastných kyselin (free fatty acids – FFA) a jejich oxidace kosterním svaelem. Jedná se o opačné účinky než má inzulin a současné podání in-

zulinu a GH vede k minimalizaci popsaných změn [4]. Protrahovaná expozice GH vede ke vzniku inzulinové rezistence na úrovni jaterní i svalové, resp. na úrovni periferních tkání, a ke zvýšení oxidace lipidů, a má za následek inhibici aktivity glykogensyntázy a snížení utilizace glukózy ve svalové tkáni [5,6]. Tyto účinky nejsou způsobeny interferencí GH s vazbou inzulinu na inzulinový receptor.

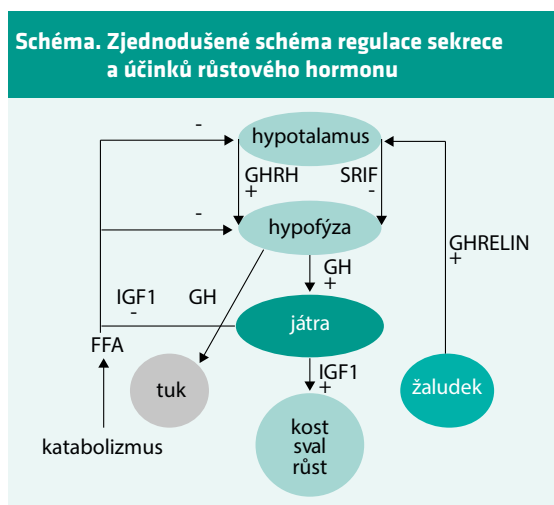
Základním účinkem GH na tukovou tkáň je stimulace lipolýzy a následně zvýšení koncentrací FFA. Jejich oxidace vede i k inhibici glykolýzy a inhibici vychytávání glukózy. Úlohu FFA v alteraci metabolismu glukózy potvrdily experimenty, ve kterých podání některých antilipolytických působících látek včetně acipimoxu společně s GH neutralizovalo vznik inzulinové rezistence indukované GH [7]. Molekulární mechanismus zodpovědný za vznik inzulinové rezistence indukované růstovým hormonem není dosud i přes extenzivní studium detailně popsán.

Působení GH na metabolismus bílkovin je proteoanabolické a v řadě studií byl prokázán stimulační vliv GH na růst kosterního svalstva. Podání GH vede k retenci dusíku a draslíku, ke zvýšení metabolismu, zvýšení prokrvení a proteosyntézy v kosterním svalstvu [8].

Růstový hormon je nezbytný i pro metabolismus kostní tkáně. Dlouhodobý deficit růstového hormonu vede k poklesu kostní hmoty a podávání růstového hormonu pacientům s jeho deficitem vede ke zvýšení kostního obrátu a v dlouhodobém časovém horizontu k jeho opětovnému nárůstu kostní hmoty [9].

IGF1 a jeho biologické účinky

IGF1 je polypeptid složený ze 70 aminokyselin, který je strukturálně podobný proinzulinu a jeho gen je v lidském genomu lokalizován na dlouhém raménku 12. chromozomu [10]. IGF1 v organismu působí především na růst a diferenciaci buněk a také na regulaci metabolismu.



FFA – volné mastné kyseliny/free fatty acids GH – růstový hormon/growth hormone GHRH – growth-hormone releasing hormone/somatoliberein IGF1 – inzulinu podobný růstový faktor 1/insulin-like growth factor 1 SRIF – somatostatin/somatotropin release inhibiting factor

IGF1 má mitogenní potenciál a stimuluje syntézu DNA. Je nutný k postupu buňky z G₁ fáze do dalších fází buněčného cyklu. Je považován za faktor hrající centrální úlohu v regulaci buněčného dělení a růstu a řada dalších růstových faktorů působí prostřednictvím změn v expresi IGF1, jeho receptorů či vazebných proteinů [11]. Dalším důležitým účinkem IGF1 je stimulace buněčné proliferace, která byla prokázána na řadě buněk a buněčných kultur [12]. Byla též popsána schopnost IGF1 oddálit buněčnou smrt [13].

IGF1 ovlivňuje diferenciaci řady buněk. Bylo to prokázáno např. u myoblastů, osteoklastů, osteoblastů, chondrocytů, neuronů a adipocytů [14].

IGF1 dále ovlivňuje funkci buněk a tkání, např. stimuluje produkci a sekreci hormonů v buňkách zona granulosa ovarií [15], v buňkách kůry nadledvin stimuluje expresi receptoru pro adrenokortikotropní hormon (ACTH), a tedy zvyšuje stupeň stimulace kůry nadledvin ACTH [16].

Kromě uvedených účinků vykazuje IGF1 též významné účinky na metabolismus prakticky všech základních živin. Podání IGF1 způsobuje hypoglykemii závislou na výši podané dávky, která je způsobena především stimulací vychytávání glukózy v kosterních svaích, tukové tkáni a v menší míře i v dalších tkáních. Děje se tak především stimulací receptoru pro IGF1 typu 1 a částečně i stimulací receptoru pro inzulin. Podání IGF1 dále snižuje jaterní glukoneogenezu a zvyšuje inzulinovou senzitivitu [17] a také ovlivňuje sekreci kontraregulačních hormonů, snižuje sérovou hladinu somatotropního hormonu (STH) a glukagonu a zvyšuje hladiny katecholaminů. Na metabolismus bílkovin působí IGF1 anabolicky. V metabolismu tuků vede podání IGF1 k poklesu hladiny ketolátů v séru, poklesu hladiny volných mastných kyselin a triacylglycerolů [18].

Akromegalie a změny metabolismu

Akromegalie je vzácné onemocnění způsobené autonomní nadprodukcí GH v dospělosti po ukončení longitudinálního růstu. Jedná se o onemocnění vzácné s odhadovanou incidencí 3–4 nové případy na 1 000 000 obyvatel a 1 rok a prevalencí 40–80 případů na 1 000 000 obyvatel. Klinické příznaky jsou způsobeny působením nadměrných koncentrací růstového hormonu na buňky, tkáně a orgány lidského těla. Na rozvoji klinického obrazu se kromě nadprodukce GH podílí i nadprodukce IGF1 [19,20]. Klinický obraz akromegalie je velmi komplexní a je shrnutý v tab. 1 [21].

K metabolickým projevům akromegalie patří především porucha glukózové tolerance až diabetes mellitus, které jsou způsobeny zvýšenými koncentracemi GH a kromě výše popsaných mechanismů se na nich může podílet řada dalších patogenetických mechanismů [22]. Diabetes mellitus léčebně ovlivňujeme obdobně jako diabetes mellitus 2. typu a jejich společným jmenovatelem je inzulinová rezistence, která se promptně snižuje s klesající koncentrací GH v důsledku léčby akromegalie jak chirurgické, tak medikamentózní. Jedinou výjim-

Tab. 1. Klinické příznaky akromegalie. Upraveno podle [21]

příznaky z expanzivního chování tumoru hypofýzy	z útlaku tractus opticus: horní kvadrantové nebo bitemporální defekty zorného pole, skotomy, bitemporální hemianopsie, slepota				
	z útlaku sinus cavernosus: ptóza víčka, diplopie, oftalmoplegie, poruchy čítí v obličeji				
	z útlaku centrálních struktur: cefalgie, hydrocefalus, psychózy, demence				
	z útlaku hypotalamu: poruchy termoregulace, příjmu tekutin pocitu žízně, poruchy příjmu potravy, diabetes insipidus, poruchy spánku, poruchy chování, poruchy vegetativního nervového systému				
	z útlaku frontálního laloku: poruchy osobnosti, poruchy čichu				
z útlaku temporálního laloku: temporální epilepsie					
příznaky z hypersekrece růstového hormonu a přidružených poruch	zvětšení akrálních partií	nadočnicové oblouky	příznaky z hypersekrece růstového hormonu a přidružených poruch	gastrointestinální příznaky	makroglosie
		uši			hepatosplenomegalie
		nos			cholecystopatie (litiáza, polypy)
		čelisti			polypy tlustého střeva (adenomatózní)
		jazyk			kolorektární karcinom
		prsty nohou a rukou			inzulinová rezistence
	muskuloskeletální příznaky	poruchy artikulace kloubů		porucha glukózové tolerance, diabetes mellitus	
		předčasný rozvoj artrózy		hypercholesterolemie	
		artralgie		hypertriacylglycerolemie	
		kyfaskolióza		hyperfosfatemie	
		proximální myopatie		hyperkalciurie	
		svalová slabost		retence natria a vody	
	poškození kůže a podkoží	ztluštění kůže, zmnožení podkožního vaziva		hypoprolaktinemie	
		hypertrofie potních žláz, zvýšené pocení		hypopituitarizmus různého stupně (hypogonadizmus, hypotyreóza, hypokortikalizmus)	
		hypertrofie mazových žláz, zvýšená seborrhoea		struma	
		benigní kožní tumory		obstrukce horních cest dýchacích	
		acanthosis nigricans		kyfaskolióza s restriční poruchou ventilace	
		cutis verticis gyrata		syndrom spánkové apnoe	
	kardiovaskulární příznaky	arteriální hypertenze		neurologické příznaky	bolesti hlavy
		hypertrofie a fibróza myokardu			syndrom karpálního tunelu
		kardiomyopatie		psychické příznaky	změny nálady
		poruchy srdečního rytmu a vedení		celkové příznaky	únavnost
		dysfunkce levé komory srdeční			slabost
		předčasný rozvoj aterosklerózy a ischemické choroby srdeční			nevykonnost

kou je léčba akromegalie multiligandovým somatostatinovým analogem pasireotidem, která může vést i ke zhoršení glukózové tolerance a kontroly diabetes mellitus [23]. Porucha glukózové tolerance a přímé účinky GH a IGF1 na kardiovaskulární systém se podílejí na významně zvýšené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě pacientů s akromegalií.

K dalším metabolickým projevům akromegalie patří hypertriglyceridemie. Poměr aktivní a tukové tělesné hmoty se obvykle mění ve prospěch aktivní tělesné hmoty. U části

pacientů se může vyskytovat hyperkalcemie a hyperkalciurie.

Deficit růstového hormonu v dospělosti a změny metabolismu

Klinické příznaky deficitu růstového hormonu v dospělosti (growth hormone deficiency in adults – GHDA) jsou způsobeny sníženou produkcí a sníženými koncentracemi GH a jeho sníženým působením na buňky, tkáně a orgány lidského těla dospělého jedince po ukončení longitudinál-

Tab. 2. Klinické příznaky deficitu růstového hormonu. Upraveno podle [24]

tělesné složení	zvýšení tukové hmoty, celkové a viscerální
	snížení aktivní (netukové) tělesné hmoty
	úbytek kostní hmoty
tělesné funkce	snížená fyzická výkonnost
	svalová slabost
	snížená funkce myokardu
kvalita života	snížení pocení
	zhoršení nálady
	zvýšená únavnost
kardio- vaskulární riziko	snížení motivace
	snížení pocitu spokojenosti
	dyslipidemie (zvýšení LDL-cholesterolu a snížení HDL-cholesterolu)
laboratorní příznaky	inzulinová rezistence
	zvýšení ukazatelů zánětu
	rozšíření intimomediální tloušťky karotid
laboratorní příznaky	snížení stimulovaných koncentrací růstového hormonu
	snížení koncentrací IGF1
	hyperinzulinemie

ního růstu. Klinické projevy GHDA jsou komplexní a jsou shrnuty v tab. 2 [24].

Metabolické projevy GHDA jsou podstatnou součástí jeho klinického obrazu a jsou zodpovědné z velké části za zvýšenou morbiditu a mortalitu pacientů. Patří mezi ně porucha glukózové tolerance. Mění se tělesné složení s nárůstem tukové tělesné hmoty, především viscerální, na úkor aktivní tělesné hmoty. Dalším důsledkem jsou změny spektra lipidů ve smyslu více aterogenního spektra lipidů. Právě metabolické změny u pacientů s GHDA se podstatnou měrou podílejí na jejich celkově zvýšené morbiditě a mortalitě, a to především díky zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. Další klinicky významnou metabolickou změnou u GHDA je pokles denzity kostního minerálu až rozvoj osteopenie a osteoporózy. Popsané klinické příznaky a zejména metabolické změny jsou důvodem pro dnes již rutinně používanou hormonální substituční léčbu pacientů pomocí lidského rekombinantního GH. Substituční léčba vede ke snížení inzulinové rezistence a snížení prevalence diabetes mellitus, snížení kardiovaskulárního rizika a projevů předčasné aterosklerózy, a tím k úpravě morbiditu a mortality a očekávané doby života [25,26]. K substituční léčbě jsou indikováni pacienti s prokázaným těžkým deficitem růstového hormonu v dospělosti.

Literatura

1. Raben M. Growth hormone. *N Engl J Med* 1962; 266: 31–35.
2. Hossay BA. The hypophysis and metabolism. *N Engl J Med* 1936; 214: 961–985.

3. Ikkos D, Luft R, Gemzell C et al. Effect of human growth hormone in hypophysectomised diabetic subjects. *Lancet* 1958; 1(7023): 721–722.
4. Rabinowitz D, Klassen GA, Zierler KL. Effects of human growth hormone on muscle and adipose tissue metabolism in the forearm of men. *J Clin Invest* 1965; 44: 51–61.
5. Bak JF, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol* 1991; 260(5 Pt 1): E736–E742.
6. Orskov L, Schmitz O, Jorgensen JO et al. Influence of growth hormone on glucose induced glucose uptake in healthy men as assessed by hyperglycaemic clamp technique. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(2): 276–282.
7. Nielsen S, Moller N, Christiansen JS et al. Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal men. *Diabetologia* 1989; 32(2): 105–110.
8. Tanner JM, Hughes PCR, Whitehouse RH. Comparative rapidity of response of height, limb muscle and limb fat to treatment with growth hormone in patients with and without growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 84(4): 681–696.
9. Olšovská H, Šiprová H, Beránek M et al. The influence of long-term growth hormone replacement therapy on body composition, bone tissue and some metabolic parameters in adults with growth hormone deficiency. *Vnitř Lék* 2005; 51(12): 1356–1364.
10. Brisenden JE, Ulrich A, Francke U. Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor. *Nature* 1984; 310(5980): U781–U784.
11. Baserga R, Rubin R. Cell cycle and growth control. *Crit Rev Eucaryotic Gene Expression* 1993; 3(1): 47–61.
12. Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1993; 55: 131–153.
13. Muta K, Krantz SB. Apoptosis of human erythroid colony forming cells is decreased by stem cell factor and insulin-like growth factor I as well as erythropoietin. *J Cell Physiol* 1993; 156(2): 264–271.
14. Sara V, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev* 1990; 70(3): 591–614.
15. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev* 1992; 13(4): 641–669.
16. Penhoat A, Jaillard C, Saez JM. Synergistic effects of corticotropin and insulin-like growth factor I on corticotropin receptors and corticotropin responsiveness in cultured bovine adrenocortical cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165(1): 355–359.
17. Jacob RJ, Barrett E, Plewe G et al. Acute effects of insulin-like growth factor-1 on glucose and amino acid metabolism in the awake fasted rat. *J Clin Invest* 1989; 83(5): 1717–1723.
18. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Rev* 1995; 16(1): 3–34.
19. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(3): 377–382. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>>.
20. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16(3): 294–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-012-0420-x>>.
21. Kršek M. Akromegalie a gigantismus. *Postgraduální medicína* 2011; 13(4): 360–367.
22. Šilha JV, Kršek M, Hána V et al. Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2003; 58(6): 736–742.
23. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G et al. Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(7): 470–483. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.04.014>>.
24. Kaiser U, Ho KK. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Elsevier: Philadelphia (PA): 2015: 176–231. ISBN 978-0323297387.

25. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(2): 382–395.

26. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(5): 2067–2079.

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

✉ michal.krsek@fnkv.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 14. 8. 2016

Přijato po recenzi 10. 10. 2016