

Efekt dlhodobej liečby rastovým hormónom na kostnú hustotu a kvalitu kosti

Effect of long-term treatment with growth hormone on bone density and bone quality

Martin Kužma, Dáša Stojkovičová, Juraj Payer

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

✉ **doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.** | martin.kuzma@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 16. 5. 2019

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 24. 5. 2019

Abstrakt

Rastový hormón (RH) ovplyvňuje kostný metabolizmus priamo väzbou na receptor pre RH alebo nepriamo pomocou IGF1. Anabolický účinok RH je nevyhnutný pre dosiahnutie maximálnej kostnej masy (Peak Bone Mass – PBM) a vhodnej trabekulárnej mikroarchitektúry kosti počas adolescencie a skorej dospelosti. Efekt RH na kostnú hustotu (Bone Mineral Density – BMD) u pacientov s deficitom RH v dospelosti v krátkodobých štúdiách nebol pozorovaný. Zvýšenie BMD je pozorované len v štúdiách dlhších ako 12–24 mesiacov. Postupný vzostup BMD bol potom zaznamenaný aj po 5–7 rokoch liečby RH. V súčasnosti prevláda názor, že kvalita kosti má väčší význam pri vzniku zlomenín ako BMD. Aj keď krátkodobé štúdie potvrdili pozitívny vplyv liečby RH na parametre kvality kosti, dlhodobé dáta sú nedostatočné.

Kľúčové slová: kostná hustota – maximálna kostná masa – rastový hormón

Abstract

Growth hormone (GH) affects bone metabolism directly by binding to GH receptor or indirectly by IGF-1. The anabolic effect of GH is essential for peak bone mass (PBM) and appropriate trabecular bone microarchitecture during adolescence and early adulthood. In short-term studies, the effect of GH replacement on bone mineral density (BMD) in adults with GH deficiency (GHD) was not observed. BMD increases are only observed in studies longer than 12–24 months. A gradual rise in BMD was then observed even after 5–7 years of GH treatment. At present, it is believed that impaired bone strength and microstructure is more important in fracture development than BMD. Although short-term studies have confirmed the positive effect of RH treatment on bone quality parameters, long-term data are insufficient.

Key words: bone mineral density – growth hormone – peak bone mass

Úvod

Rastový hormón (RH) je polypeptid, ktorý je produkován bunkami adenohypofýzy a vylučovaný v cykloch [1,2]. RH svojím účinkom ovplyvňuje rôzne tkanivá, indukuje lipolýzu, ovplyvňuje distribúciu tuku v organizme, stimuluje proteosyntézu, zvyšuje množstvo svalovej hmoty, ovplyvňuje inzulínovú senzitivitu, znižuje plazmatickú hla-

dinu fibrinogénu, zlepšuje kvalitu života, znižuje pocit únavy, stimuluje rast kostí do dĺžky a kostnú remodeláciu [1,3]. U dospelých jedincov deficit RH vzniká najčastejšie z dôvodu ochorenia hypofýzy, čo tvorí viac ako 90 % všetkých stavov spojených s deficitom RH [4]. Najčastejšie sa jedná o adenómy hypofýzy a kraniofaryngeómy [3], ale recentné štúdie poukazujú na zvyšujúcu

sa prevalenciu nenádorových ochorení, najmä traumy hlavy [5].

Okrem týchto ochorení môže byť príčinou deficitu RH rádioterapia v oblasti hlavy, operácie mozgu, genetické defekty, kongenitálne malformácie, subarachnoidálne krvácanie, granulomatózne ochorenia či Sheehanov syndróm najmä v rozvojových krajinách [3,5]. Posledné výskumy dokonca naznačujú zvýšený výskyt lymfocytárnej hypofyzitídy po imunomodulačnej liečbe (tab) [6].

Podľa obdobia vzniku delíme deficit RH na:

- Adult-Onset GHD (AO-GH Deficiency/AO-GHD) – vzniknutý de novo v dospelosti
- Childhood-Onset GHD (CO-GH Deficiency/CO-GHD) – vzniknutý v detstve a perzistujúci do dospelosti

RH ovplyvňuje kostný metabolizmus priamo väzbou na receptor pre RH (GHR) alebo nepriamo pomocou inzulínu podobnému rastovému faktoru 1 (IGF1) [7,8]. Anabolický účinok RH a IGF1 sa prejavuje stimuláciou proliferácie kosti [9], pričom lineárny rast kosti je podporovaný aktiváciou epifyzárných prechondrocytov [8]. Okrem toho dochádza aj k aktivácii osteoklastov, čím sa stimuluje kostná resorpcia [9]. Tento účinok RH je nevyhnutný pre dosiahnutie maximálnej kostnej masy (Peak Bone Mass – PBM) a vhodnej trabekulárnej mikroarchitektúry kosti počas adolescence a skorej dospelosti [8]. PBM je najvyššia po ukončení rastu a neskôr počas života kostná masa klesá [4]. IGF1 a IGF2 sú peptidové hormóny, ktoré sa svojou štruktúrou podobajú inzulínu [2]. IGF2 je nevyhnutný pre intrauterinný rast, zatiaľ čo IGF1 reguluje najmä postnatálny rast kostí [2]. IGF1 je produkovaný bunkami všetkých typov tkanív vrátane

kostného tkaniva, avšak väčšina zo sérového IGF1 je produkovaná v pečeni ako odpoveď na prítomnosť RH [2]. IGF1 spolu s RH majú kľúčovú rolu v regulácii kostnej remodelácie, longitudinálnom raste kostí v detstve a apozíčnom raste v dospelosti [2,10]. Synergické pôsobenie týchto hormónov na kosť má väčší účinok ako ich nezávislé pôsobenie [2]. IGF1 je hlavný mediátor účinku RH [10]. Počet osteoblastov, na ktoré účinkuje RH, je závislý od lokálnej produkcie IGF1 [2]. Lokálne produkovaný IGF1 reguluje rast kostí najmä ovplyvňovaním diferenciácie a proliferácie chondrocytov [2]. Predpokladá sa, že IGF1 má väčšiu úlohu v regulácii veľkosti kosti ako RH [2]. Rovnako sa predpokladá, že IGF1 pôsobí inými mechanizmami na reguláciu dĺžky kosti a na reguláciu veľkosti kosti [2]. Avšak RH má aj priamy stimulačný účinok na diferenciáciu prechondrocytov v epifyzálnych platničkách a samotný IGF1 nedokáže v longitudinálnom raste kostí plne kompenzovať absenciu RH [2]. Predpokladá sa komplexná funkcia IGF1 v regulácii kostnej štruktúry, ktorá sa odlišuje pri pôsobení na trabekulárnu a kortikálnu kosť rovnako ako na axiálnu a periférnu kosť [2]. Je pozorované, že pri poklese IGF1 v sére dochádza k zmenšeniu hrúbky kortikálnej kosti [11]. Je šanca, že schopnosť IGF1 zvyšovať periostálnu formáciu bude možno v budúcnosti využiť na prevenciu a liečbu osteoporózy a kostných fraktúr [2].

Deficit RH v dospelosti a riziko fraktúr

Vysoká prevalencia fraktúr bola pozorovaná u dospelých pacientov s deficitom RH zahrňujúc deficit RH s nástupom v detstve aj v dospelosti [12]. Pacienti s CO-GHD majú v dospelosti nižšiu BMD ako pacienti s nástupom deficitu RH v dospelosti, čo sa vysvetľuje nedostatočnou PBM a riziko kostných fraktúr u týchto pacientov je vyššie u jedincov s BMD < 1 SD pre daný vek [13].

Dlhodobý efekt RH na kostnú minerálovú hustotu

Efekt RH na BMD u pacientov s deficitom RH v dospelosti v krátkodobých štúdiách nebol pozorovaný [4]. Zvýšenie BMD je pozorované len v štúdiách dlhších ako 12–24 mesiacov [10,14–16]. Štúdie dlhodobého efektu RH na BMD sa vo výsledkoch rôznia. Postupný vzostup BMD a BMC (kostný minerálny obsah – Bone Mineral Content) bol zaznamenaný po 5–7 rokoch liečby RH s následnou fázou plató [9]. Tieto zmeny však boli zaznamenané len v oblasti lumbálnej chrbtice, rovnaký účinok na nárast BMD v oblasti krčka femoru nebol preukázaný [9]. Ďalšia dlhodobá štúdia autorov Gotherstrom et al naopak dokumentuje, že BMD a BMC v lumbálnej chrbtici progresívne stúpala celých 10 rokov terapie RH a krček femoru dosiahol najvyššiu hodnotu

Tab. | Prehľad ochorení vedúcich k deficitu RH v dospelosti s percentným zastúpením v sledovanom súbore

diagnóza	n	%
nefunkčný adenóm hypofýzy	844	30,7
ACTH-skeretujúci tumor hypofýzy	200	7,3
RH-skeretujúci tumor hypofýzy	55	2,0
prolaktinóm	305	11,1
kraniofaryngeóm	357	13,0
pooperačný stav	25	0,9
ožiarenie	54	2,0
idiopatický stav	353	12,8
trauma	55	2,0
iné	448	16,3

ACTH – adrenokortikotropný hormón/Adrenocorticotrophic Hormone

BMD a BMC po 5–7 rokoch, čo sa dá vysvetliť predilekčným účinkom RH na kortikálnu kosť, ktorá je viac zastúpená v oblasti proximálneho femoru [17]. U pacientov s osteoporózou užívajúcich súčasne liečbu RH a bisfosfonátmi došlo k vyššiemu vzostupu BMD počas prvých 4 rokov, ale ďalší vzostup už nebol pozorovaný [9]. V doteraz najdlhšej štúdií efektu liečby RH na kosť bolo zaznamenané, že hodnoty BMC a BMD v oblasti lumbálnej chrbtice boli po 15 rokoch liečby výrazne vyššie ako pred začatím liečby a najväčšie zvýšenie bolo počas prvých 7–10 rokov, čo možno vysvetliť vzostupom kostného obratu a kostnej formácie [15]. Z-skóre tejto oblasti v 15. roku liečby bolo vyššie ako v 10. roku liečby [15]. BMD a BMC v oblasti krčku femoru dosiahli maximum po 7 rokoch liečby a následne klesali [15]. Možno toto pozorovanie vysvetliť tým, že u pacientov boli okrem RH substituované aj pohlavné steroidy, ktoré prispievajú k vzostupu denzity v oblasti lumbálnej chrbtice, čo sa vysvetľuje tak, že lumbálna chrbtica, ktorá je zložená prevažne z trabekulárnej kosti, je viac senzitivná na prítomnosť pohlavných steroidov, zatiaľ čo krček femoru, ktorý je zložený prevažne z kortikálnej kosti, je menej senzitivný na pohlavné steroidy, a teda i jeho odpoveď na liečbu je menšia [15]. Okrem toho dávka RH bola počas štúdie postupne redukovaná a možno predpokladať, že dávka RH na konci štúdie nebola dostatočná pre udržanie vzostupu BMD a BMC v krčku femoru [15]. Po 15 rokoch dosiahli tieto parametre hodnoty ako na začiatku liečby [15]. Pre potvrdenie tohto tvrdenia svedčí aj to, že pacienti s najlepšou odpoveďou na liečbu, teda s najvýraznejším vzostupom BMC a BMD, mali najväčší vzostup sérovej hladiny IGF1 a dostávali najvyššie dávky RH [15]. Najvýraznejšia odpoveď na RH je v zaťažovaných oblastiach a zvýšenie BMC je výraznejšie ako zvýšenie BMD [15].

U pacientov s CO-GHD bola pozorovaná výraznejšia redukcia minerálneho obsahu a kostnej denzity ako u pacientov s nástupom deficitu RH v dospelosti, čo sa vysvetľuje nedostatočnou PBM nadobudnutou v období adolescencie a včasnej dospelosti [15]. Existujú však údaje, podľa ktorých pacienti s CO-GHD napriek nižšej plošnej BMD (aBMD) mali objemovú BMD (vBMD) adekvátne, a teda možno polemizovať, že CO-GHD vedie k nedostatočnému rastu kosti do dĺžky, ale nie k nízkemu obsahu kostného minerálneho obsahu [18], sú však potrebné ďalšie štúdie k objasneniu tohto efektu.

Dlhodobý efekt RH na kvalitu kosti

Pozitívny účinok RH na BMD v lumbálnej chrbtici nemusí byť asociovaný s rovnakým vzostupom kostnej mikroarchitektúry [19]. V súčasnosti prevláda názor, že kvalita kosti má väčší význam pri vzniku zlomenín ako BMD [4] a za primárne determinanty sily kosti sú považované

mikroarchitektúra, geometria a minerálová kompozícia kostnej matrix [2].

Zlatým štandardom v hodnotení kvality kosti je v súčasnosti kostná biopsia, ktorá je následne hodnotená pomocou histomorfometrie a vysokorozlišovacie periférne kvantitatívne CT (HR-pQCT) [20]. Nevýhodou týchto vyšetrení je invazivnosť (v prípade kostnej biopsie) a obmedzená dostupnosť. Existujú však aj metódy, ktoré využívajú bežne dostupný kostný denzitometer (DXA) a dokážu priniesť informáciu o kostnej mikroarchitektúre [20]. Jednou z najčastejšie využívaných je metóda trabekulárneho kostného skóre (TBS) [20]. V poslednom období sa DXA scany dajú využiť aj na posúdenie kostnej mikroarchitektúry v oblasti proximálneho femoru, metóda sa nazýva 3D-Shaper (predtým 3D-DXA) [20]. TBS nám poskytuje informáciu o trabekulárnej kostnej mikroarchitektonike a pri niektorých formách sekundárnej osteoporózy sa TBS ukazuje ako senzitivnejší marker fraktúry ako BMD [20].

RH a IGF1 sú považované za pozitívnych prediktorov kostnej mikroarchitektúry [10]. Jedna zo štúdií tvrdí, že RH je pozitívny determinant trabekulárnej hrúbky a IGF1 zasa pozitívny prediktor kortikálnej kostnej štruktúry [21]. Naopak výsledky biopsií zo štúdie z r. 2005 napovedajú, že RH ovplyvňuje viac kortikálnu kosť [22]. V ďalšej štúdií mužov s AO-GHD liečených RH bolo počas 5 rokov zaznamenané signifikantné zvýšenie BMD, ale vzostup TBS bol len nevýrazný [23]. Kvalitatívne hodnotenie pomocou histomorfometrie ukázalo endosteálnu a periosteálnu formáciu, z čoho možno usudzovať, že RH malo väčší účinok na kortikálnu kosť ako na trabekulárnu kosť [23].

V našej štúdií sme na počte 147 pacientov (z nich muži 57 %, ženy 43 %, AO-GHD 70 %, CO-GHD 30 %) dokázali, že po 2-ročnej liečbe RH došlo k významnému vzostupu TBS [10], avšak dlhodobjšie dáta u nás absentujú. Naopak, v štúdií od Miguel AG et al po 7 rokoch liečby RH nebol zaznamenaný vzostup TBS, pričom BMD v oblasti L-chrbtice rástla [19]. Táto štúdia je však významne limitovaná počtom pacientov, zahŕňa len 18 pacientov s AO-GHD [19]. Je zrejmé, že ovplyvnenie kostnej štruktúry nie je len výsledkom liečby RH, ale aj iných faktorov, ako je liečba hypogonadizmu, sekundárnej adrenálnej insuficiencie a centrálnej hypotyreózy, ktoré sú často asociované s deficitom RH. Za dôležitý faktor ovplyvňujúci metabolizmus kosti je považovaný aj status vitamínu D, hoci výsledky štúdií hodnotiacich vzťah vitamínu D a kostného metabolizmu sú rozdielne.

Záver

Dlhodobý efekt liečby RH na BMD bol zaznamenaný podľa doterajších údajov iba po 5–7 rokoch od začiatku substitučnej liečby. Napriek tomu, v ďalších rokoch BMD postupne klesala na počiatočné hodnoty, čo je zrejme

ovplyvnené dávkou RH a vekom podmieneným úbytkom BMD. Aj keď existujú krátkodobé štúdie (sledovanie do 24 mesiacov) efektu RH na kostnú silu, kvalitu kostného materiálu s pozitívnymi výsledkami, efekt dlhodobej liečby RH na kvalitatívne kostné parametre chýba.

Literatúra

1. Harrison TR, Kasper DL, Fauci AS et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed. McGraw-Hill Education: 2015. ISBN 978-0071802154.
2. Lindsey RC, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 432: 44–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.017>>.
3. Monson JP, Brooke AM, Akker S. Adult Growth Hormone Deficiency. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al (eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.: 2000–2015.
4. Kuzma M, Jackuliak P, Killingier Z et al. Problematika sekundárnej osteoporózy pri deficite rastového hormónu v dospelosti. [Issues related to secondary osteoporosis associated with growth hormone deficiency in adulthood]. *Vnitr Lek* 2017; 63(10): 658–661.
5. Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. *F1000Research* 2017; 6: 2017. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.12057.1>>.
6. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016; 19(1): 82–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>>.
7. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011; 26(11): 2762–2769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.499>>.
8. Kuzma M, Binkley N, Bednarova 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>>.
9. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Hamdy NA et al. Effects of up to 15 years of recombinant human GH (rhGH) replacement on bone metabolism in adults with growth hormone deficiency (GHD): the Leiden Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81(5): 727–735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12493>>.
10. Kuzma M, Kuzmova Z, Zelinkova 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2013.12.001>>.
11. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 235060. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/235060>>.
12. Kristensen E, Hallgrímsson B, Morck DW, Boyd SK. Microarchitecture, but not bone mechanical properties, is rescued with growth hor-

mon 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>>.

13. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S et al. The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8): 3077–3083. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768878>>.
14. Clanget C, Seck T, Hinke V, Wuster C, Ziegler R, Pfeilschifter J. 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.
15. Elbornsson M, Gotherstrom G, Bosaeus I, Bengtsson BA, Johansson G, Svensson J. 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>>.
16. Elbornsson M, Gotherstrom 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>>.
17. Gotherstrom G, Bengtsson BA, Bosaeus I et al. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(1): 55–64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02317>>.
18. Hyldstrup L, Conway GS, Raczi K et al. Growth hormone effects on cortical bone dimensions in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *Osteoporos Int* 2012; 23(8): 2219–2226. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1854-0>>.
19. Allo Miguel G, Serracarla Pla A, Partida Munoz ML, Martinez Diaz-Guerra G, Hawkins F. Seven years of follow up of trabecular bone score, bone mineral density, body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency treated with rhGH replacement in a single center. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7(3): 93–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2042018816643908>>.
20. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31(5): 940–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2734>>.
21. Bredella MA, Lin E, Gerweck AV et al. Determinants of bone microarchitecture and mechanical properties in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 4115–4122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2246>>.
22. Bravenboer N, Holzmann P, de Boer H et al. Histomorphometric analysis of bone mass and bone metabolism in growth hormone deficient adult men. *Bone* 1996; 18(6): 551–557.
23. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050613>>.