

MORFOGRAMY TELESNÝCH ROZMEROV A INDEXOV SLOVENSKÝCH PACIENTOV LIEČENÝCH SOMATOTROPNÝM HORMÓNOM

Eva Neščáková¹, Beatrix Borčinová¹, Radoslav Beňuš¹, Dominika Mitošinková¹, Mária Fuchsová², Soňa Masnicová³, Monika Zemanová⁴, Magdaléna Marčeková⁵, Valéria Regecová⁶

¹ Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra antropológie, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, Slovensko, e-mail: eva.nescakova@uniba.sk

² Univerzita Komenského v Bratislave, Pedagogická fakulta, Katedra didaktiky prírodovedných predmetov v primárnom vzdelávaní, Račianska 59, 813 34 Bratislava, Slovensko, e-mail: fuchsova@fedu.uniba.sk

³ Akadémia Policajného zboru v Bratislave, Katedra kriminalistiky a forenzných vied, Sklabinská 1, 835 17 Bratislava 35, Slovensko, e-mail: sona.masnicova@minv.sk

⁴ Masarykova univerzita, Prírodovedecká fakulta, Ústav antropológie, Kotlářská 2, 602 00 Brno, Česká republika, e-mail: mk.zemanova@gmail.com

⁵ Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav anatómie, Malá Hora 4, 036 01 Martin, Slovensko, e-mail: marcekova@jfm.uniba.sk

⁶ Slovenská akadémia vied, Inštitút normálnej a patologickej medicíny, Centrum experimentálnej medicíny, Sienkiewiczova 1, 813 71 Bratislava, Slovensko, e-mail: valeria.regecova@gmail.com

Abstract: *Morphograms of body parameters and indices of the Slovak patients treated with growth hormone.* The study evaluated morphograms of body parameters and indices of the Slovak patients with growth retardation treated with growth hormone and compared it with dimensions of a healthy population. The monitored group consisting of 97 patients aged 6–16 years is divided into three groups according to the patient's diagnosis with hypopituitarism, intrauterine growth retardation, and Turner syndrome. The proportionality is evaluated from morphograms. All body parameters and indices of patients were evaluated from morphograms, while for comparison of body height before and during treatment a paired t-test was used. This test demonstrated only significant differences in all parameters before and during growth hormone therapy in boys and girls with hypopituitarism and the intrauterine growth retardation.

Key words: growth retardation, hypopituitarism, intrauterine growth retardation, Turner Syndrome, adolescents, Slovakia, Central Europe

Úvod

Rastová retardácia spôsobená nedostatkom rastového hormónu (STH) môže vzniknúť prenatálne (geneticky podmienené poruchy), perinatálne aj postnatálne. Väčšinu stavov však označujeme ako idiopatické – ich pôvod sa nedá určiť (Magnová 2008). Deficit STH môže byť izolovaný alebo v kombinácii s ďalšími hormonálnymi deficitmi pri tumoroch hypotalamu alebo adenohipofýzy (Muntau 2014).

Deti s deficitom STH sa väčšinou rodia s normálnou pôrodnou dĺžkou, keďže intrauterinný rast a rast v prvom roku života nezávisí od STH. Deti sú nápadne až od 2. – 3. roku života. Hlavným príznakom je znížená rastová rýchlosť (cca 3,0 cm ročne), rozvíja sa obraz proporcionálneho hypofýzárneho malého vzrastu, s malými rukami a nohami. Prítomná je relatívna nadváha, erupcia trvalého chrupu je oneskorená a kostný vek zaostáva za vekom chronologickým (Muntau 2014).

Súčasnú indikáciu k liečbe STH sú hypopituitárny nanizmus, Turnerov syndróm, rastové zlyhanie u detí s chronickou renálnou insuficienciou, syndróm Prader-Williho, rastové zlyhanie

nadväzujúce na intrauterinnú rastovú retardáciu (IURR) a deficit génu SHOX (*short stature homeobox*, Pomahačová 2012).

Hypopituitárny nanizmus – hypopituitarizmus v detskom veku je spôsobený 100-percentným deficitom STH, pričom spomalenie rastu sa najčastejšie objavuje koncom druhého roka veku dieťaťa. Tieto deti majú astenický habitus, oneskorený vývin frontálnej oblasti tváre vrátane oblasti koreňa nosa, oneskorenú trvalú dentíciu, jemné vlasy, vysoký hlas; maturácia epifýz ich kostí je oneskorená a oneskorený je aj nástup puberty (Oravec 2012). Hypopituitárny nanizmus je stav spojený s nedostatočnou funkciou adenohipofýzy, dôsledkom čoho dochádza k deficitu rastového hormónu (Olšovská 2007).

Dievčatá s Turnerovým syndrómom produkujú fyziologické množstvo STH, ale ich výška v detstve aj v dospelosti je výrazne znížená vplyvom nižšej rastovej odpovede dlhých kostí. Príčinou je neprítomnosť jednej kópie génu SHOX v dôsledku chromozomálnej aberácie (Rao et al. 1997). Turnerov syndróm patrí medzi syndrómy spôsobené numerickou chromozómovou aberáciou s karyotypom 45, X0 v čistej línii alebo v mozaike (Zapletalová et al. 2003). Dievčatá s karyotypom 45, X0 majú typický fenotyp – disproporčnú postavu, svalovú hypertrofiu, hrubé faciálne rysy, *pterygium coli*, veľkú distenziu prsných bradaviek, štítovitý hrudník. Avšak na Turnerov syndróm dôsledkom delécie krátkeho ramienka X chromozómu môže upozorniť len porucha rastu, ľahko disproporčná postava s nápadnejšou muskulatúrou, cubiti valgi, nenastupujúca puberta pri ovariálnej isuficiencii (Zapletalová et al. 2003, Pomahačová 2012). Priemerná výška neliečených pacientok je asi 145,0 cm (Zapletalová et al. 2003).

Na Slovensku sa začala liečba rastovým hormónom (STH) v roku 1992. Prvou indikáciou bol deficit rastového hormónu v detskom veku, neskôr sa rozšírili indikácie použitia rastového hormónu pre dievčatá s Turnerovým syndrómom, deti s poruchou rastu a pri chronickej renálnej insuficiencii (Košťálová 2008).

Cieľom práce bolo sledovať telesné rozmery a indexy slovenských pacientov s rastovou retardáciou, ktorí boli liečení rastovým hormónom, porovnať zmeny v telesnej výške pred a počas liečby, proporcionalitu tela sledovaných pacientov hodnotiť pomocou morfogramov a porovnať so zdravou slovenskou populáciou (Slováková et al. 1989).

Súbor a metódy

Analyzovaný súbor pozostával z pacientov liečených rastovým hormónom z dôvodu retardácie rastu v kapitácii Endokrinologickej ambulancie na II. detskej klinike DFNSP v Bratislave. Vyšetrení pacienti pochádzali z celého Slovenska, výskum prebiehal od februára 2014 do decembra 2014 so súhlasom Etickej komisie. Pacienti boli vo vekovom intervale od 6 do 16 rokov.

Sledovaný súbor tvorilo celkom 97 pacientov – 51 dievčat a 46 chlapcov. Jednotlivé skupiny pacientov boli v rámci diagnózy rozdelené do troch skupín podľa diagnózy, pohlavia a veku.

Pri meraní telesných rozmerov a z nich vypočítaných indexov sme postupovali podľa Martina a Sallera (1957), morfogramy sme zhotovili pomocou z-skóre (Nováková a Hloušková 1984) a porovnávali ich s normou slovenskej populácie (Slováková et al. 1989).

Zamerali sme sa na sledovanie telesnej výšky – TV, telesnej hmotnosti – TH, výšky v sede – VvS, dĺžky hornej končatiny – DHK a dĺžky dolnej končatiny – DDK. Z indexov sme sledovali hlavový index (index cephalicus) – IC, torakálny index – TI, index telesnej plnosti (Rohrerov index) – RI, index robusticity (Pignetov index) – PI, index telesnej hmotnosti (Body Mass Index) – BMI a index dĺžky trupu – IDTR.

Na štatistické spracovanie sme použili z-skóre a párový t-test.

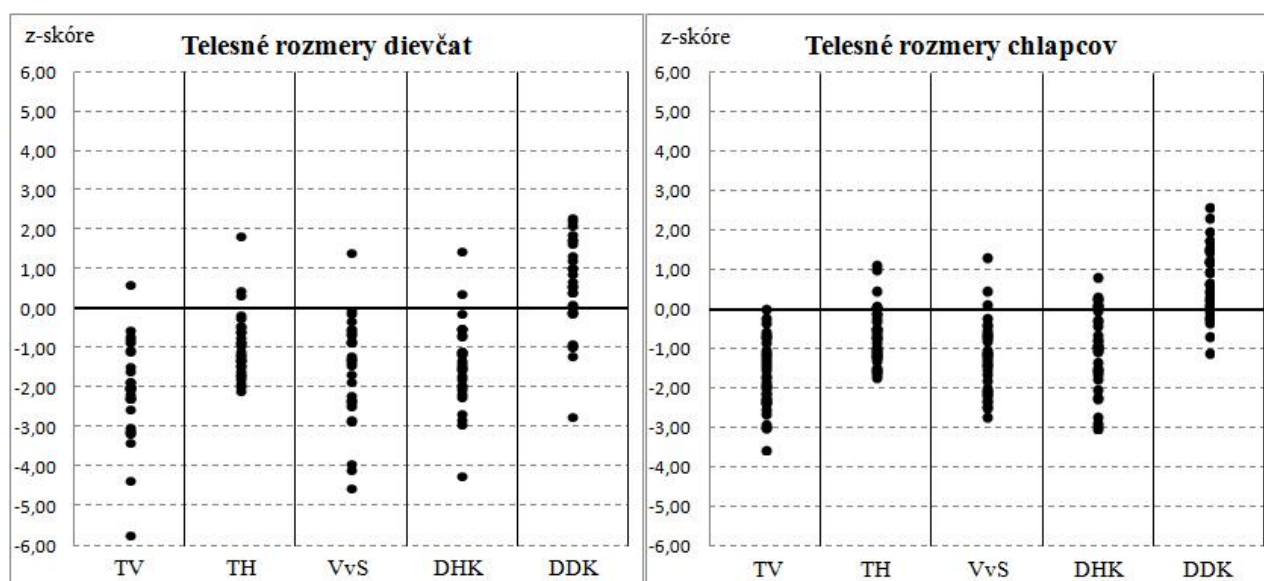
Výsledky a diskusia

Súbor sledovaných pacientov sme analyzovali na základe rozdelenia do troch skupín podľa diagnózy, a to na pacientov s hypopituitárnym nanizmom, s intrauterinnou rastovou retardáciou (IURR) a s Turnerovým syndrómom.

Na obr. 1 uvádzame hodnoty z-skóre telesných rozmerov oboch pohlaví s diagnostikovaným hypopituitarizmom v porovnaní s normou (Slováková et al. 1989). Všetky sledované antropometrické parametre u oboch pohlaví, okrem dĺžky dolných končatín, sú nízke až abnormálne nízke. Na obr. 2 prezentujeme indexy telesných rozmerov oboch pohlaví v porovnaní s normou (Slováková et al. 1989). Pacienti oboch pohlaví majú brachycefalickú hlavu, plochý hrudník a relatívne dlhý trup. Na základe výsledkov možno konštatovať, že pacienti s hypopituitarizmom sa od zdravej fyziologickej populácie odlišujú v telesnej výške, výške v sede, dĺžke hornej končatiny, v torakálnom a Pignetovom indexe. Sledovaní pacienti oboch pohlaví majú relatívne dlhý trup, krátke horné a dlhé dolné končatiny, plochý hrudník a podváhu.

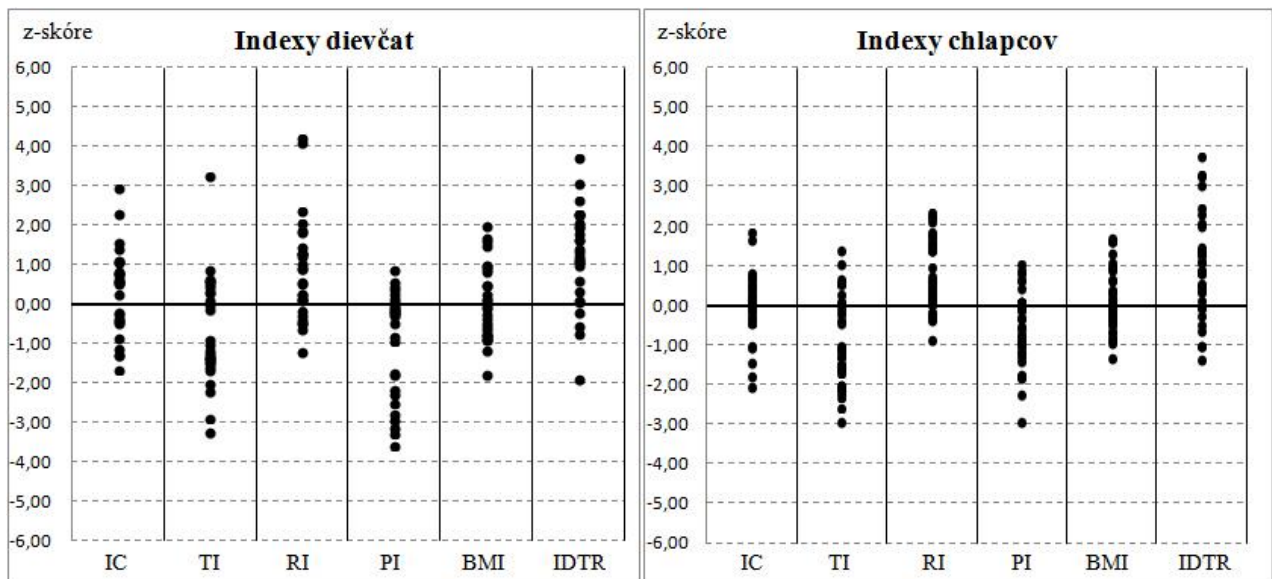
Na obr. 3 prezentujeme hodnoty z-skóre telesných parametrov pacientov oboch pohlaví s diagnostikovanou intrauterinnou rastovou retardáciou (IURR). Pacienti s intrauterinnou rastovou retardáciou sa od normy odlišujú v telesnej výške, výške v sede, dĺžke horných končatín a dolných končatín. Majú veľmi až abnormálne nízku telesnú výšku, podváhu, krátke horné končatiny a dlhé dolné končatiny. Na obr. 4 uvádzame morfogramy indexov pacientov oboch pohlaví s diagnostikovanou IURR. Pacienti s touto diagnózou majú plochý hrudník, relatívne dlhý trup a spadajú do kategórie s nízkou až veľmi nízkou telesnou hmotnosťou.

Na obr. 5 uvádzame morfogramy telesných rozmerov a indexov pacientiek s diagnostikovaným Turnerovým syndrómom. U pacientok s Turnerovým syndrómom boli zistené odchýlky od normy (Slováková et al. 1989) v telesnej výške, Rohrerovom a Pignetovom indexe a indexe dĺžky trupu. V priemere majú dievčatá relatívne dlhý trup, krátke horné aj dolné končatiny, plochý hrudník a priemernú telesnú hmotnosť.



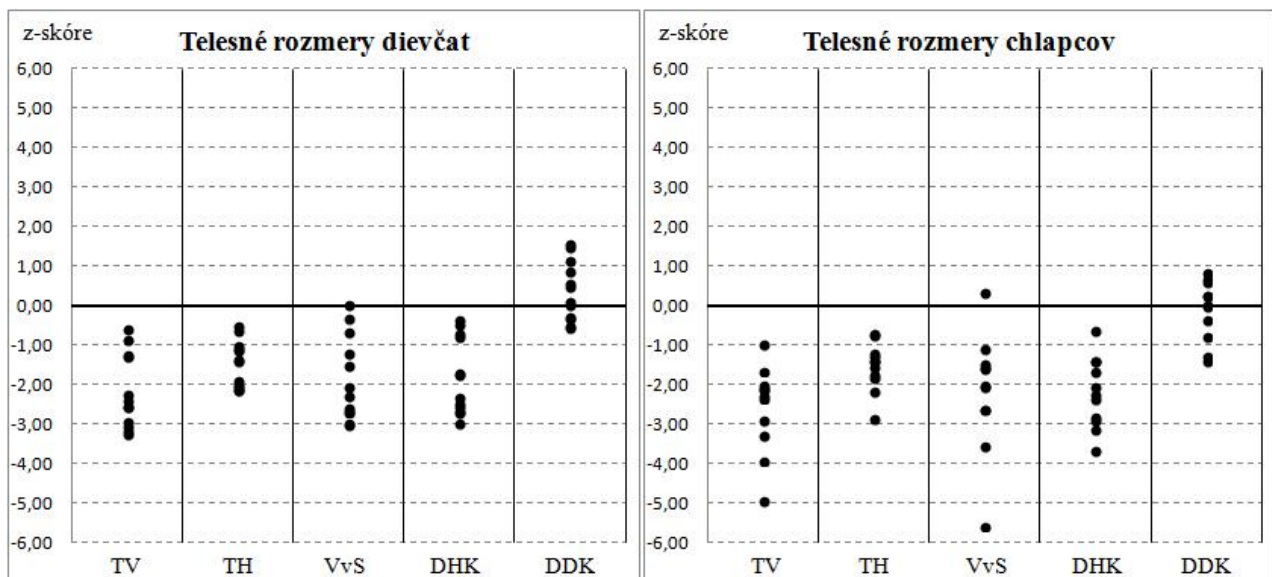
Obr. 1: Morfogramy telesných rozmerov dievčat (N = 28) a chlapcov (N = 35) s hypopituitarizmom; TV – telesná výška, TH – telesná hmotnosť, VvS – výška v sede, DHK – dĺžka hornej končatiny, DDK – dĺžka dolnej končatiny

Fig. 1: Morphograms of body parameters of girls (N=28) and boys (N=35) with hypopituitarism; TV – body height, TH – body weight, VvS – sitting height, DHK – the length of upper arm, DDK – subischial leg length



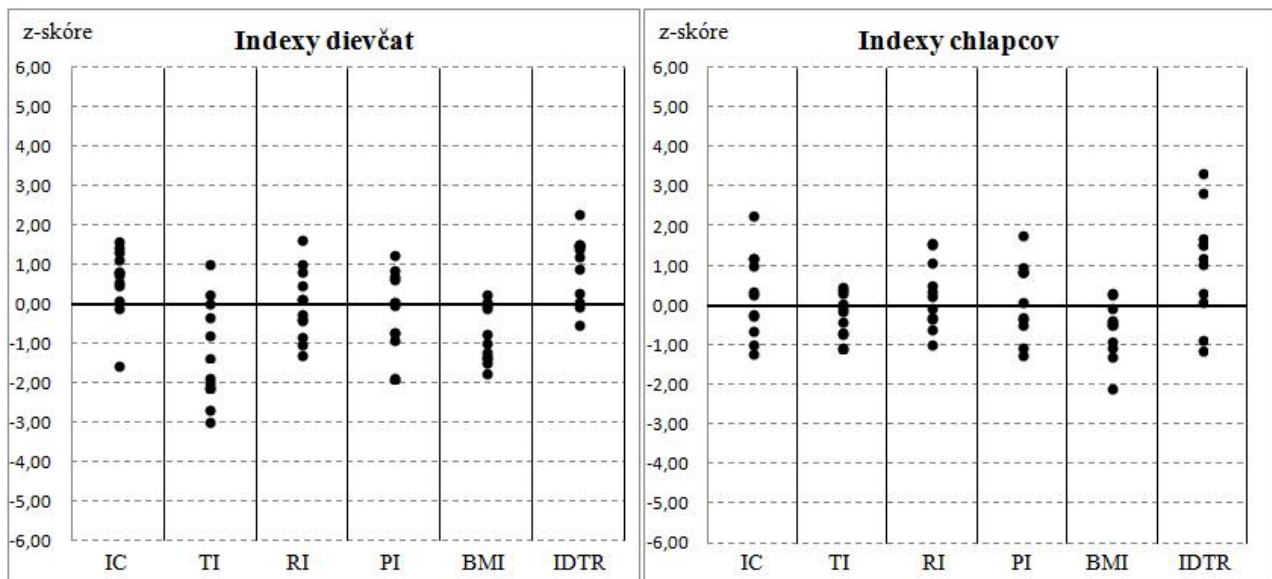
Obr. 2: Morfogramy indexov dievčat (N = 28) a chlapcov (N = 35) s hypopituitarizmom; IC – hlavový index, TI – torakálny index, RI – Rohrerov index, PI – Pignetov index, BMI – index telesnej hmotnosti, IDTR – index dĺžky trupu

Fig. 2: Morphograms of indices of girls (N=28) and boys (N=35) with hypopituitarism; IC – index cephalicus, TI – thoracic index, RI – Rohrer's index, PI – Pignet index, BMI – Body Mass Index, IDTR – index of sitting height and body height



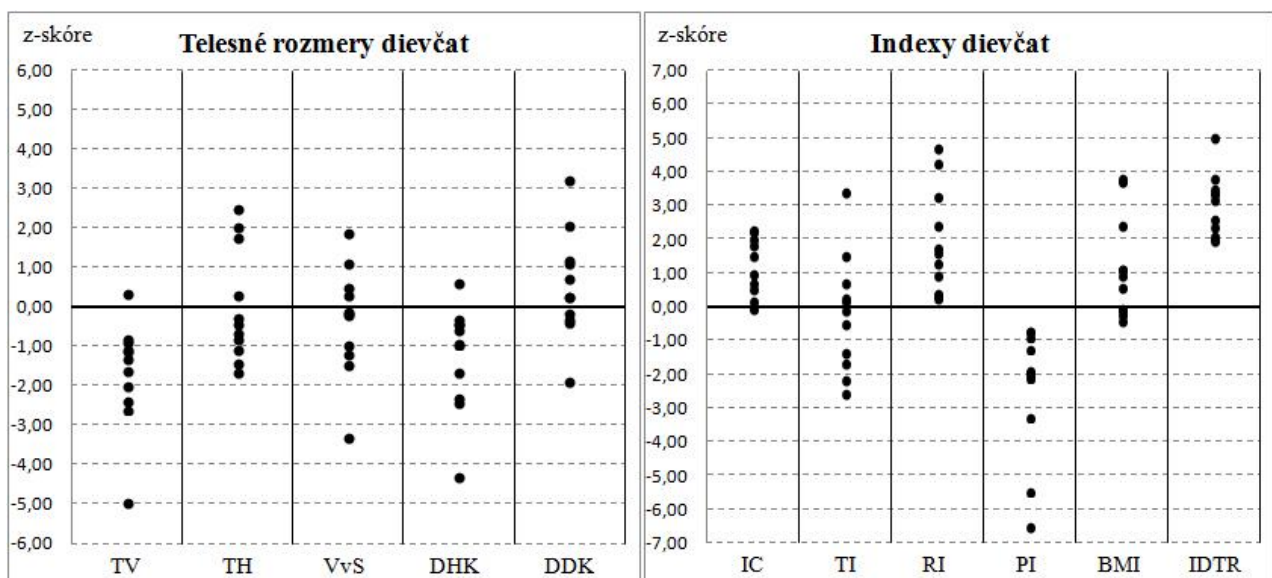
Obr. 3: Morfogramy telesných rozmerov dievčat (N = 12) a chlapcov (N = 11) s IURR; TV – telesná výška, TH – telesná hmotnosť, VvS – výška v sede, DHK – dĺžka hornej končatiny, DDK – dĺžka dolnej končatiny

Fig. 3: Morphograms of body parameters of girls (N=12) and boys with (N=11) with IURR; TV – body height, TH – body weight, VvS – sitting height, DHK – the length of upper arm, DDK – subischial leg length



Obr. 4: Morfogramy indexov dievčat (N = 12) a chlapcov (N = 11) s IURR; IC – hlavový index, TI – torakálny index, RI – Rohrerov index, PI – Pignetov index, BMI – index telesnej hmotnosti, IDTR – index dĺžky trupu

Fig. 4: Morphograms of body parameters of girls (N=12) and boys with (N=11) with IURR; IC – index cephalicus, TI – thoracic index, RI – Rohrer's index, PI – Pignet index, BMI – Body Mass Index, IDTR – index of sitting height and body height



Obr. 5: Morfogramy telesných rozmerov a indexov dievčat (N = 11) s Turnerovým syndrómom; TV – telesná výška, TH – telesná hmotnosť, VvS – výška v sede, DHK – dĺžka hornej končatiny, DDK – dĺžka dolnej končatiny, IC – hlavový index, TI – torakálny index, RI – Rohrerov index, PI – Pignetov index, BMI – index telesnej hmotnosti, IDTR – index dĺžky trupu

Fig. 5: Morphograms of body parameters and indices of girls with Turner syndrome (N=11); TV – body height, TH – body weight, VvS – sitting height, DHK – the length of upper arm, DDK – subischial leg length, IC – index cephalicus, TI – thoracic index, RI – Rohrer's index, PI – Pignet index, BMI – Body Mass Index, IDTR – index of sitting height and body height

Okrem hodnotenia odchýlok sledovaných parametrov a indexov od normy sme sa zamerali aj na účinok liečby STH na ich telesnú výšku. Analýza párovým t-testom preukázala vysoko signifikantný rozdiel v telesnej výške pred a počas liečby rastovým hormónom u pacientov oboch pohlaví s hypopituitárnym nanizmom a intrauterinnou rastovou retardáciou. U pacientok s Turnerovým syndrómom sa štatistická významnosť nepotvrdila (tab. 1).

Tab. 1: Štatistická významnosť rozdielov v telesnej výške pred a počas liečby

Table 1: Statistical significance of differences in body height before and during treatment

Párový t-test		Rozdiel z-skóre		t-test	p
		Priemer	SD		
Hypopituitarizmus	Dievčatá (N = 28)	0,65	0,82	4,1767	***
	Chlapci (N = 35)	1,14	0,89	7,6109	***
IURR	Dievčatá (N = 12)	0,77	0,60	4,4348	**
	Chlapci (N = 11)	0,82	0,73	3,7077	**
Turnerov syndróm	Dievčatá (N = 11)	0,57	0,94	2,0158	n.s.

N – počet, SD – smerodajná odchýlka, t-test – hodnota párového t-testu, p – štatistická významnosť, p*** – $p < 0,001$, p** – $p < 0,01$, n.s. – nesignifikantný rozdiel

*N – the numbers of patients, SD – standard deviation, p – p-value, p*** – $p < 0.001$, p** – $p < 0.01$, n.s. – non-significant differences*

Tanner et al. (1976) sledovali vo svojej štúdií 13 chlapcov s nedostatkom STH počas puberty. U chlapcov s izolovaným deficitom rastového hormónu bol pozorovaný nárast telesnej výšky o 30,0 cm počas pubertálneho rastového zrýchlenia dôsledkom podávania STH. Nárast telesnej výšky bol spôsobený rastom dolných končatín. Huet et al. (2012) pozorovali vplyv liečby rastovým hormónom začatej pred prvým rokom života na telesnú výšku v dospelosti u 49 pacientov. Zistili, že dlhodobým podávaním STH títo pacienti dosiahli v dospelosti predikovanú výšku podľa rodičov. Prasad et al. (2013) sa vo svojej štúdií zaoberali účinnosťou liečby rastovým hormónom u detí s IURR. Porovnaním telesných charakteristík liečených a neliečených pacientov s rovnakou diagnózou po dvoch rokoch zistili signifikantné rozdiely v telesnej výške aj v rýchlosti rastu v prospech liečených pacientov. K tým istým výsledkom dospeli aj De Schepper et al. (2008), ktorí sledovali skupinu detí s IURR. Porovnaním liečených a neliečených pacientov zistili štatisticky významný nárast telesnej výšky a hmotnosti v skupine liečených pacientov. Sas et al. (1999) sledovali proporcionalitu tela 68 pacientiek s Turnerovým syndrómom, ktoré boli liečené hormónom STH. Po dlhobej liečbe došlo k nadmernému rastu končatín, čo mohlo byť spôsobené vyššími dávkami rastového hormónu. Linglart et al. (2011) porovnávali vo svojej štúdií 61 dievčat s Turnerovým syndrómom mladších ako štyri roky, ktoré boli liečené pomocou STH s 51 neliečenými pacientkami. Až 80 % liečených pacientiek dosiahlo priemernú telesnú výšku už v šiestom roku, čo dokazuje dôležitosť včasného začatia liečby.

Záver

Porovnaním sledovaných antropologických parametrov slovenských pacientov liečených rastovým hormónom s fyziologickou populáciou sme zisťovali telesnú stavbu a proporcionalitu. Úspešnosť liečby závisela aj od dĺžky trvania liečby STH. Liečba somatotrofným hormónom zlepšila kvalitu života mnohým pacientom s retardáciou rastu. Zásluhou liečby od útleho veku a jej pokračovaní v dospelosti je možné u týchto pacientov dosiahnuť významné zmeny nielen v náraste telesnej výšky, ale aj v zlepšení celkového zdravotného stavu zásahom do metabolizmu. Úspešnosť liečby závisela aj od dĺžky trvania liečby STH. Táto práca obsahuje len čiastkové výsledky. Vzhľadom na komplexnosť a obširnosť problematiky všetky získané údaje detailnejšie spracujeme a budeme ich publikovať v ďalších článkoch.

Literatúra

De SCHEPPER, J., THOMAS, M., BECKERS, D., CRAEN, M., MAES, M., De ZEBHER, F., 2008: Growth hormone treatment and fat redistribution in children born small for gestational age. *J. Pediatr.*, 152(3):327-330.

HUET, F., BENSIGNOR, C., POLAK, M., CAREL, J. C., 2012: Result of early growth hormone treatment in children with hypopituitarism. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 196(1):117-123.

KOŠŤÁLOVÁ, L., 2008: Liečba rastovým hormónom v detskom veku. *Pediatr. prax*, 9(4):207-211.

LINGLART, A., CABROL, S., BERLIER, P., STUCKENS, C., WAGNER, K., DE Kerdanet, M., LIMONI, C., CERAL, J. C., CHAUSSAIN, J. L., 2011: Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 164(6):891-897.

MARTIN, R., SALLER, K., 1957: Lehrbuch der Anthropologie in systematischer Darstellung. Stuttgart, G. Fischer Verlag, 661 s.

MANGOVA, O., 2008: Poruchy rústu v ambulancii PLDD. *Pediatr. pro praxi*, 9(5):320-326.

MUNTAU, A., C., 2014: Endokrinologie. In: Muntau, A. C. (ed.): *Pediatric: Překlad*, 6. vyd. Praha, Grada, s. 69-96.

NOVÁKOVÁ, M., HLOUŠKOVÁ, Z., 1984: Klinická antropologie. Praha, Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 162 s.

OLŠOVSKÁ, V., 2007: Hypopituitarismus: substituční terapie. *Vnitř. Lék.*, 53(7+8):812-815.

ORAVEC, S., 2012: Ochorenia endokrinného systému. Bratislava, Univerzita Komenského, 69 s.

POMAHAČOVÁ, R., 2012: Současný stav léčby poruch rústu. *Pediatr. praxe*, 13(2):83-87.

PRASAD, H. K., KHADILKAR, V. V., CHIPLONKAR, S. A., KHADILKAR, A. V., 2013: Growth of short children born small for gestational age and their response to growth hormone therapy. *Indian Pediatr.*, 50(5):497-499.

RAO, E., WEISS, B., FUKAMI, M., RUMP, A., NIESLER, B., MERTZ, A., MUROYA, K., BINDER, G., KIRSCH, S., WINKELMANN, M., NORDSIEK, G., HEINRICH, U., BREUNING, M. H., RANKE, M. B., ROSENTHAL, A., OGATA, T., RAPPOLD, G. A., 1997: Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat. Genet.*, 16:54-63.

SAS, T. C., GERVER, W. J., De BRUIN, R., STUNEN, T., De MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S., COLE, T. J., VAN TEUNENBROEK, A., DRP, S. L., 1999: Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84(12):4622-4628.

SLOVÁKOVÁ, E., NETRIOVÁ, Y., POTOČNÝ, V., KUILICHOVÁ, N., LIŠKA, J., 1989: Antropometria detí a mládeže a jej využitie v pediatrickej praxi I. Bratislava, Ústav zdravotnej výchovy, 52 s.

TANNER, J. M., WHITEHOUSE, R. H., HUGHES, P. C. R., CARTER, B. S., 1976: Relative importance of growth hormone and sex steroids for the growth at puberty of trunk length, limb length, and muscle width in growth hormone-deficient children. *J. Pediatr.*, 89(6):1000-1008.

ZAPLETALOVÁ, J., LEBL, J., ŠNAJDEROVÁ, M., DAŘÍLKOVÁ, N., KRÁSNIČANOVÁ, H., MARDEŠIČ, T., ŠANTAVÁ, A., VODIČKA, R., VRTĚL, R., 2003: Turnerův syndrom. Praha, Galén, 207 s.