

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Růst lidského organismu z biochemického, ontogenetického
a genetického hlediska

Nicol Kramarčíková

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Nicol Kramarčíková**
Osobní číslo: **C13256**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Růst lidského organismu z biochemického, ontogenetického a genetického hlediska**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. charakterizovat růst lidského organismu z hlediska:
a) biochemického, b) ontogenetického, c) genetického
2. diagnostika růstu, metody stanovování biologického věku
3. možnosti terapie a léčby při anomáliích růstu

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce:

18. prosince 2015

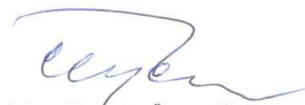
Termín odevzdání bakalářské práce:

3. července 2016



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 15. února 2016

Prohlašuji:


Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 30. 6. 2017



.....

Kramarčíková Nicol

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě velice děkuji Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D. za odborné vedení, milý a trpělivý přístup, cenné rady a připomínky, které byly velikým přínosem při zpracování mé bakalářské práce. Také velice děkuji své rodině za podporu během celého mého studia.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá fenoménem růstu lidského organismu, což je velice komplexní proces pevně spojený s vývojem a dozráváním jedince. Práce se detailně zaměřuje na tři aspekty růstu člověka, a to na jeho biochemické, ontogenetické a antropologické a genetické hledisko.

Z biochemického hlediska popisuje růstový hormon jakožto substanci klíčovou pro růst lidského těla, dále pak jeho tvorbu, metabolismus, účinky a stavy spojené s jeho nedostatkem či nadbytkem. V rámci ontogenetického a antropologického hlediska jsou popsány základní fáze růstu dítěte a faktory, které do jednotlivých fází mohou zasáhnout a pozměnit směr jejich vývoje. Část o genetickém aspektu růstu se pak zabývá syndromy, které mají svůj původ v genetické poruše a zároveň ovlivňují růst jedince. V poslední části pak popisuje metody měření biologického věku, důležité charakteristiky posuzované společně se vzrůstem člověka.

Poznatky z literatury ukazují význam komplexního hodnocení růstu ve vztahu s vývojem člověka a využití tohoto hodnocení jako ukazatel celkového zdravotního stavu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Růst; vývoj člověka; růstový hormon; poruchy růstu; biologický věk

TITLE

Biochemical, ontogenetic and genetic aspect of growth of human organism

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with the phenomenon of growth of human organism which is complex process firmly connected with development and maturation of an individual. Thesis focuses on three aspects of human growth – its biochemical aspect, ontogenetic and anthropological aspect and genetic aspect.

From biochemical aspect, the most important is growth hormone, the key substance for human body growth, and its synthesis, metabolism, effects and statuses related to its deficit or excess. From ontogenetic and anthropological aspect of growth, basic parts of human growth are described. Factors which can intervene and therefore influence the growth process are also discussed. Part of thesis about genetic aspect of growth describes syndromes which have origin in genetic disorder and simultaneously influence the growth of an individual. Last part of thesis describes methods used for biological age determination. It is important characteristics which is evaluated together with human growth.

Data from literature shows the importance of complex evaluation of growth in relation with the development of an individual – it is often used as an indicator of health status.

KEYWORDS

Growth; human development; growth hormone; growth disorders; biological age

OBSAH

ÚVOD.....	13
1 BIOCHEMICKÉ HLEDISKO RŮSTU – RŮSTOVÝ HORMON.....	15
1.1 Syntéza a struktura růstového hormonu	15
1.2 Sekrece růstového hormonu a její řízení	16
1.3 Transport a receptor pro růstový hormon	18
1.4 Účinky somatotropního hormonu.....	20
1.4.1 Růstové účinky růstového hormonu	21
2 KVANTITATIVNÍ PORUCHY RŮSTOVÉHO HORMONU	23
2.1 Nadbytek růstového hormonu	23
2.2 Nedostatek růstového hormonu	25
2.3 Diagnostika	26
2.4 Léčba	27
3 ONTOGENETICKÉ A ANTROPOLOGICKÉ HLEDISKO RŮSTU	31
3.1 Období lidského růstu.....	31
3.1.1 Infantilní růstové období.....	31
3.1.2 Dětské růstové období	32
3.1.3 Pubertální růstové období.....	33
3.2 Faktory ovlivňující růst	33
3.3 Posuzování růstu dítěte.....	34
3.3.1 Růstové percentilové grafy.....	35
3.3.2 Předběžný výpočet vzrůstu dítěte.....	35
3.4 Poruchy růstu	36
3.4.1 Poruchy růstu ve směru minus	36
3.4.2 Poruchy růstu ve směru plus	38
4 GENETICKÉ HLEDISKO RŮSTU	39
4.1 Turnerův syndrom.....	39
4.1.1 Projevy Turnerova syndromu a s ním spojené zdravotní komplikace	40
4.1.2 Léčba	42
4.2 Ostatní syndromy vykazující růstové anomálie	43
4.2.1 Prader-Williho syndrom	43
4.2.2 Klinefelterův syndrom.....	44
4.2.3 Downův syndrom	45
5 METODY STANOVENÍ BIOLOGICKÉHO VĚKU	46
5.1 Antropometrické charakteristiky	46
5.2 Kostní věk	48
5.2.1 Metody stanovení kostního věku	49

5.3	Zubní věk	52
5.4	Sexuální maturace	54
	ZÁVĚR	57
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	58
	PŘÍLOHY	64

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

OBRÁZKY

Obrázek 1	<i>Struktura lidského růstového hormonu</i>	16
Obrázek 2	<i>Sekrece a účinek STH</i>	17
Obrázek 3	<i>Aktivace GH receptoru a následné buněčné děje</i>	19
Obrázek 4	<i>Člověk s gigantismem – Robert Wadlow – v porovnání se zdravým člověkem</i>	23
Obrázek 5	<i>Akromegalická dysmorfie</i>	24
Obrázek 6	<i>Žena s nanickým vzrůstem – Lavinia Warren</i>	25
Obrázek 7	<i>ICP model růstu</i>	31
Obrázek 8	<i>Faktory ovlivňující růst</i>	33
Obrázek 9	<i>Odhad konečné, geneticky podmíněné výšky dítěte</i>	35
Obrázek 10	<i>Otok nožiček u novorozeného děvčátka s Turnerovým syndromem</i>	40
Obrázek 11	<i>Devítiletá dívka s Turnerovým syndromem</i>	41
Obrázek 12	<i>Gynekomastie projevující se u Klinefelterova syndromu</i>	44
Obrázek 13	<i>Bodymetr</i>	46
Obrázek 14	<i>Stadiometr</i>	47
Obrázek 15	<i>Měření obvodu hlavy</i>	48
Obrázek 16	<i>Osifikace radiální a ulnární epikondyl v prepubertálním období (8–12 let)</i>	49
Obrázek 17	<i>Rentgenologický snímek kolene (boční projekce) v období adolescence</i>	50
Obrázek 18	<i>Rentgenologický snímek ruky v období adolescence</i>	51
Obrázek 19	<i>Časový průběh vývoje dočasného chrupu</i>	53
Obrázek 20	<i>Časový průběh vývoje trvalého chrupu</i>	53
Obrázek 21	<i>Vývojová stádia v průběhu puberty podle Tannera</i>	54
Obrázek 22	<i>Pubertogram chlapců</i>	55
Obrázek 23	<i>Pubertogram dívek</i>	56

TABULKY

Tabulka 1	<i>Účinky růstového hormonu</i>	20
-----------	---------------------------------	----

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

BMI	Body Mass index
CSH-1/2	geny kódující lidský prolaktin
CSHP-1	gen kódující variantu prolaktinové molekuly
Da	Dalton – jednotka
DS	Downův syndrom
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EES	<i>empty sella syndrome</i> (syndrom prázdného sedla)
GHIH	růstový hormon inhibující hormon, somatostatin
GHRH	růstový hormon uvolňující hormon, somatoliberin
GHS1a	receptor pro ghrelin
G–P	Greulich–Pyle
IGF	inzulínu podobný růstový faktor
IGFBP	vazebný protein pro inzulínu podobný růstový faktor
JAK-2	jakushkináza
KS	Klinefelterův syndrom
MAP	<i>mitogen activated protein kinase</i>
mRNA	<i>messenger</i> ribonukleová kyselina
pre-STH	presomatotropin
PWS	Prader–Willi Syndrom
RNA	ribonukleová kyselina
RUS	kompartment radius-ulna-metakarpy-falangy
SDS	skóre směrodatné odchylky
SGA/IGUR	<i>small for gestation age/intrauterine growth retardation</i>
SHOX	<i>short stature homeobox containing gene</i>
STAT	<i>signal transducers and activators of transcription</i>
STH, GH	růstový hormon
STH-N	gen kódující lidský růstový hormon
STH-2	gen kódující lidský choriový somatomammotropin
TS	Turnerův syndrom
TW1/2/3	Tanner–Whitehouse metoda 1/2/3
TW20	hodnocení celkové osifikace ruky

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 *Percentilový graf pro hodnocení růstu chlapců od 0–18 let*

Příloha 2 *Percentilový graf pro hodnocení růstu dívek ve věku 0–18 let*

ÚVOD

Růst je jeden ze základních projevů života mnohobuněčných organismů. Zásadně se liší nejen napříč jednotlivými druhy organismů, ale také v rámci různých jedinců stejného druhu, a to ve své velikosti, rychlosti či směru. Růst organismu je zásadně ovlivňován jednak genetickými předpoklady jedince, jednak environmentálními činiteli, které na něj během prenatálního i postnatálního období působí, např. nutričními, ekologickými či ekonomickými faktory.

Tato bakalářská práce si klade za cíl popsat růst lidského organismu, a to z hlediska biochemického, ontogenetického a antropologického a z genetického. V rámci biochemického hlediska je v práci popisován hlavně růstový hormon nebo také somatotropin, jehož účinky a kooperace s dalšími látkami jsou hlavními hnacími silami růstu. Je tedy popsána jeho tvorba v lidském těle a podmínky, jeho metabolismus, účinky i důsledky vyplývající z nedostatku či nadbytku somatotropinu. Dále je také popsána jeho role jako léčebného prostředku využívaného u některých patologických stavů spojených s růstovými anomáliemi.

V rámci ontogenetického a antropologického hlediska jsou popsána základní období lidského vývoje a růstu a faktory, které mohou růst ovlivnit, ať už v pozitivním či negativním slova smyslu. Také jsou uvedeny některé metody, které se pro posouzení růstu využívají. Stejně jako mají všechny schopnosti, vlastnosti a znaky daného jedince svůj původ v genech, ani u růstu tomu není jinak. Proto je v práci zahrnuto i genetické hledisko růstu a popis syndromů, které vznikají jako důsledek anomálie s genetickým podkladem. Poslední část práce se pak věnuje metodám stanovení biologického věku, které spolu s hodnocením vzrůstu poskytují komplexní informace o vývoji daného jedince.

Lidský růst a vývoj s ním spojený autorka práce považuje za téma velice zajímavé, ale není to hlavní důvod, proč si toto téma bakalářské práce vybrala jako stěžejní pro zpracování. Tím hlavním důvodem, proč se rozhodla věnovat se ve své práci právě růstu, je její osobní zainteresovanost v dané problematice.

Jako dítě autorka rostla plynule, nicméně se stále v percentilovém grafu pohybovala pod pásmem střední výšky. Pediatrem bylo rodičům autorky doporučeno vyšetření a sledování specialistou. Od svých šesti let tedy musela jednou za půl roku docházet na endokrinologii v Městské nemocnici v Havířově. Zde jí její nová lékařka pravidelně

odebírala krev na biochemická vyšetření, zaznamenávala růstový vývoj do percentilového grafu a zkoumala na rentgenových snímcích otevřené růstové štěrby na levé ruce. V jedenácti letech se nicméně autorčin růst zcela zastavil.

Ve dvanácti letech se dostavila první menstruace – v té době byly autorčiny růstové zápěstní štěrby stále ještě otevřené, ale její růst nijak nepokračoval. Ve stejnou dobu endokrinoložka v Havířově onemocněla, a tak byla autorka pediatrem poslána na endokrinologii ve Fakultní nemocnici v Ostravě. Tam bylo překvapivě zjištěno, že za celých šest let docházení k lékařce v Havířově nebyla ani jednou vykonána spousta základních vyšetření. Ihned tedy byl proveden tříhodinový odběr krve, zátěžové testy, genetické vyšetření a kompletní diagnostika. Výsledky odhalily mírně sníženou hladinu růstového hormonu, nadbytek pohlavních hormonů a nepřítomnost genetické anomálie. Podle výpočtu předběžného genetického růstového potenciálu autorka měla dosáhnout výšky 154 cm – její matka měří 150 cm, a proto je toto číslo nižší. Predikované výšky ale nakonec nedosáhla, měří pouze 146 cm.

V této bakalářské práci se tedy na základě nastudovaných údajů a osobní zkušenosti autorka pokusí mimo jiné také zjistit, proč nedosáhla vyššího tělesného vzrůstu a jestli byl tento vývoj jejího růstového profilu reverzibilní.

1 BIOCHEMICKÉ HLEDISKO RŮSTU – RŮSTOVÝ HORMON

Z biochemického hlediska se v růstu lidského organismu uplatňuje skupina proteohormonů, a to prolaktin, choriový somatomammotropin a růstový hormon. Prolaktin a růstový hormon jsou produkovány adenohypofýzou, choriový somatomammotropin se tvoří v syncytiotrofoblastu placenty. Všechny tyto tři hormony se vyznačují podobnou strukturou, mají společné antigenní determinanty a stimulují laktogenní a růstovou činnost organismu (Murray 2012).

Následující kapitola je věnována pouze **růstovému hormonu** (STH, GH – z aj. *growth hormone*), který z výše zmíněných substancí zastává, co se lidského růstu týče, nejvýznamnější roli. Mimo to má také četné metabolické účinky, např. podněcuje proteosyntézu, zvyšuje glykémii, mobilizuje tuky a zadržuje minerály. Poprvé jej izolovali v roce 1956 Liem a Papkofel ze somatotropních buněk hypofýzy.

1.1 Syntéza a struktura růstového hormonu

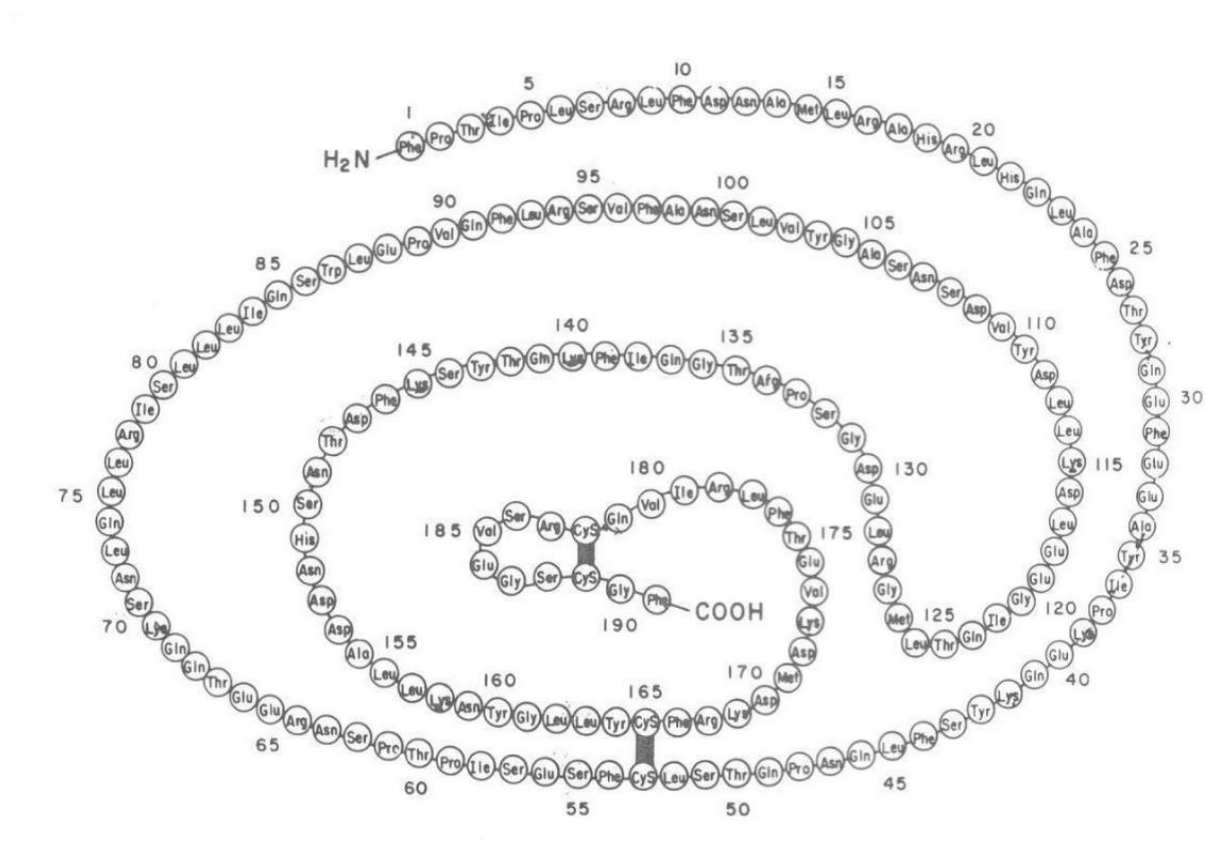
Gen pro syntézu STH se nachází na dlouhém raménku 17. chromozomu a má 799 nuklidů. Je součástí komplexu pěti genů, které kódují somatotropní hormony: STH-N kóduje lidský STH, STH-2 kóduje choriový somatomammotropin, CSH-1 a CSH-2 kódují prolaktin a CSHP-1 kóduje variantu prolaktinové molekuly. Struktura informační ribonukleové kyseliny (mRNA) má 821 až 825 nuklidů (Greenspan 2003; Jenšovský 2000; Marek 1983).

Syntéza STH probíhá v acidofilních, tzv. somatotropních buňkách, které představují přibližně 50 % všech buněk předního laloku hypofýzy zvaného **adenohypofýza**. Koncentrace STH v hypofýze je nejvyšší ze všech hypofyzárních hormonů – činí přibližně 5–15 mg/g, oproti tomu u ostatních hormonů se pohybuje pouze v řádech µg/g.

STH je syntetizován v podobě růstově neúčinného prekurzoru označovaného jako **pre-somatotropin** (pre-STH), který je složen z 217 aminokyselinových zbytků a jeho molekulová hmotnost je 28 000 Da. Odštěpením 26 aminokyselin z N-konce molekuly pre-STH pak vzniká samotný účinný hormon (Hanč 1982; Koolman 2012; Lothar 1998; Marek 1983; Murray 2002).

Strukturně je lidský STH jednoduchým polypeptidem. V hypofýze existují dvě základní varianty růstového hormonu, přičemž nejvíce zastoupena je varianta 22K, která je

tvorená ze 191 aminokyselinových zbytků a její molekulová hmotnost je 22 000 Da. Kromě toho obsahuje tato forma STH také dva disulfidické můstky, a to mezi aminokyselinovými zbytky na pozicích 53 a 165 a mezi aminokyselinovými zbytky na pozicích 182 a 189, jak je vidět na Obrázku 1, kde jsou tyto můstky označeny jako šedé vertikální spojky mezi řetězci.



Obrázek 1 Struktura lidského růstového hormonu
(Zdroj: Chawla 1983)

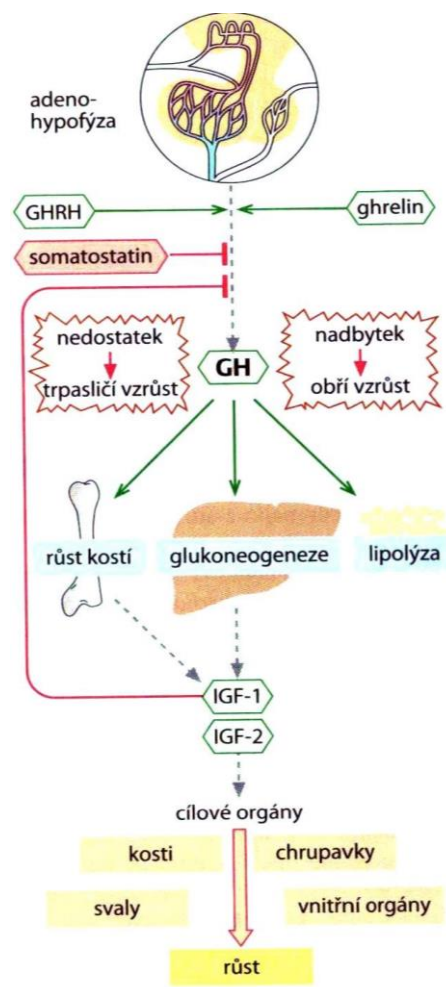
Pouze minoritně je v adenohypofýze přítomna druhá varianta STH nazývaná 20K, která je tvořena pouze ze 176 aminokyselinových zbytků a její molekulová hmotnost je 20 000 Da. Kromě těchto dvou základních forem se STH vyskytuje ještě v několika dalších izoformách s molekulovou hmotností 27 000 Da, 5 000 Da nebo vyšší než 45 000 Da (ta je někdy označována jako tzv. *big big growth hormone*). Při porovnání s růstovými hormony ostatních savců se lidskému růstovému hormonu z fyzikálně chemického hlediska nejvíc podobá STH opic.

1.2 Sekrece růstového hormonu a její řízení

Syntetizovaný STH je sekretován z nitrobuněčných zásob granulocytů adenohypofýzy přímo do krve, kde je jeho poločas rozpadu přibližně 6–20 minut. Uvolňování hormonu má

pulzní charakter s intervalem 2–3 hodin. Nejvíce STH se uvolňuje ve spánku, respektive nad ránem, kdy je vyloučeno 0,5–1 mg hormonu, což představuje zhruba 70 % celkového množství hormonu uvolněného za jeden den. Sekreční pulsy jsou vyšší u dětí, s přibývajícím věkem dochází k jejich zeslabování.

Intenzita sekrece STH podléhá řízení regulačními hormony statiny a liberiny produkovanými v hypotalamu. Obecně spolu hypotalamus a hypofýza tvoří úzce propojený celek nazývaný **hypotalamo-hypofyzární systém**, který je nadřazen ostatním žlázám s vnitřní sekrecí a zprostředkovává interakce mezi nervovou soustavou a endokrinním systémem. V rámci tohoto systému se v kontrole sekrece růstového hormonu uplatňují hormony **somatoliberin** (GHRH – z aj. *growth hormone-releasing hormone*), který je zodpovědný za iniciaci sekrečních pulzů, a **somatostatin** (GHIH – z aj. *growth hormone-inhibiting hormone*) korigující amplitudu pulzu. Zapojení obou hormonů do řízení sekrece STH uvádí Obrázek 2.



Obrázek 2 Sekrece a účinek STH
(Zdroj: Koolman 2012)

Somatoliberin je stimulační regulační hormon. Jeho kódující gen je lokalizován na 20. chromozomu. Syntetizován je jako prohormon složený ze 109 aminokyselinových zbytků. Z něj pak vzniká účinný hormon složený ze 40, respektive ze 44 aminokyselinových zbytků. Je sekretován z *nucleus arcuatus* hypotalamu, ale byl izolován rovněž z buněk pankreatických neuroendokrinních nádorů; jeho biologický poločas je cca 50 minut. Vazba GHRH na jeho receptor vede ke stimulaci adenylátcyklázy a následně k vzestupu intracelulárního cAMP a kalcia. Takto je stimulována sekrece, ale také syntéza STH. K diferenciální diagnostice poruch produkce STH se využívá právě podání somatoliberinu.

Inhibičně působící **somatostatin** existuje ve dvou formách. Jako inhibitor syntézy a sekrece STH je produkován hypotalamem a je složen ze 14 aminokyselin. V této formě zároveň inhibuje produkci hormonů štítné žlázy. Druhá forma GHIH je produkována ve střevě, skládá se z 28 aminokyselinových zbytků a tlumí sekreci gastrinu, sekretinu, glukagonu a inzulinu. Po vazbě GHIH na jeho receptor je inhibována adenylátcykláza a snižuje se hladina intracelulárního kalcia, ale nedochází k inhibici syntézy STH (Jenšovský 2000; Maruff 2006; Nyberg 2000).

Další ze stimulačních látek růstového hormonu je také **ghrelin**, hormon, který byl v roce 1999 identifikován jako přirozený ligand receptoru GHS1a, jenž je důležitou součástí skupiny podporující sekreci STH. Jedná se o peptid složený z 28 aminokyselinových zbytků a syntetizovaný nejvíce buňkami žaludeční sliznice, minoritně také sliznicemi pankreatu a střev. Ghrelin má orexigenní, tedy apetit stimulační účinek. Jeho syntéza je maximální v době, když je žaludek prázdný – stimuluje tak pocit hladu (je jeho metabolickým signálem) prostřednictvím vylučování růstového hormonu, čímž získává důležitý vliv na růst organismu. Kromě stimulace vylučování STH ghrelin také stimuluje vylučování adrenokortikotropního hormonu a prolaktinu. Ghrelin je syntetizován také buňkami mléčné žlázy a dostává se do mateřského mléka, kde jeho koncentrace stoupá během laktace (Aydin 2006; Ilcol 2007; Kojima 1999; Shintani 2001; Tschöp 2000).

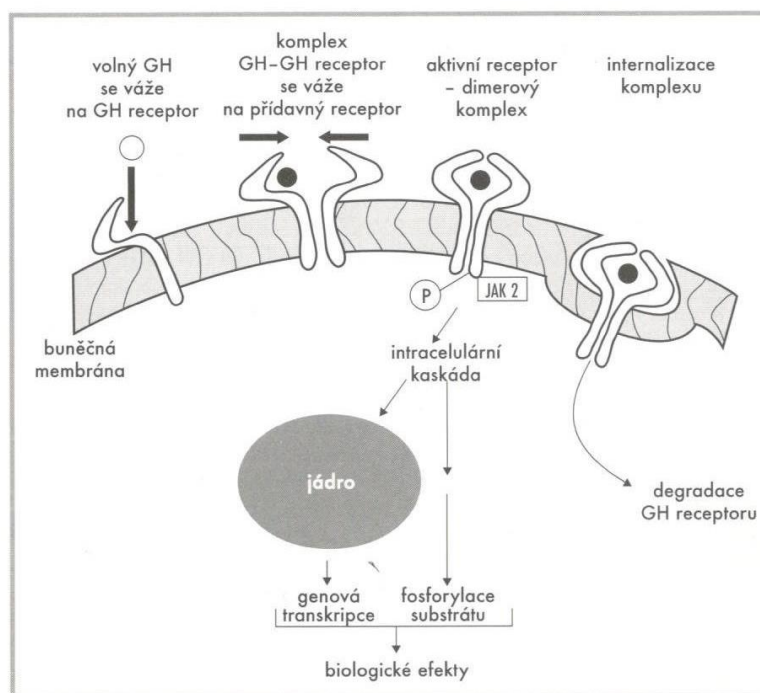
1.3 Transport a receptor pro růstový hormon

Po uvolnění STH do krve dochází k vazbě hormonu na specifický **vazebný protein GHBP** (z aj. *growth hormone-binding protein*), který je obsáhlým fragmentem extracelulární domény receptoru pro růstový hormon. Váže asi polovinu z celkového množství STH kolujícího v krvi, zbylá polovina je ve volné formě a její biologický poločas rozpadu

je kolem 20–50 minut. Dojde-li k výkyvům sekrece STH, vázaná část růstového hormonu se uvolní z vazby na GHBP, čímž dojde k vyrovnání výkyvů (Scarth 2006).

Krví se STH následně krví dostává k cílovým buňkám, kde se váže na **specifický receptor pro růstový hormon**. Ten patří do rodiny cytokinových receptorů (k nimž se řadí mimo jiné i receptory pro prolaktin a interleukiny), jedná se o velký protein složený z 620 aminokyselinových zbytků, který se vyznačuje velkou extracelulární i intracelulární částí a transmembránovou doménou. Vazba na receptor je ovlivněna indukci receptoru estrogeny, testosteronem, kortikoidy a hladinami thyroidálních hormonů.

Nejnovější poznatky ukazují, že se STH váže na dvě podjednotky receptoru, čímž vytváří tzv. dimerizaci. Následuje aktivace tyrokinázy (Janus-kináza 2, JAK-2) a poté fosforylace mitogenem aktivované proteinkinázy (MAP-kináza – z aj. *mitogen-activated protein kinase*). MAP-kináza se přesouvá do jádra buňky, a tak aktivuje transkripci faktorů napomáhajících indukci určitých genů. Zároveň s tím dochází také k aktivaci proteinů s duální rolí přenašečů signálu a transkripčních faktorů, tedy bílkovin tzv. STAT rodiny (z aj. *signal transducers and activators of transcription*), konkrétně pak STAT-1, 3 a 5, které se váží na specifické sekvence STH regulovaných genů (Ganong 2002; Jenšovský 2000; Marek 1983). Na Obrázku 3 je znázorněna celá kaskáda.



Obrázek 3 Aktivace GH receptoru a následné buněčné děje
(Zdroj: Jenšovský 2000)

1.4 Účinky somatotropního hormonu

Růstový hormon působí přímo i nepřímo za pomoci receptorů nacházejících se v různých tkáních lidského organismu. Nejdůležitějším z účinků STH je, že se podílí na stimulaci lineárního růstu organismu, mimo to se ale uplatňuje v dalších biologických pochodech, především metabolických – zasahuje do hospodaření organismu se sacharidy, má vliv na kostní denzitu, ovlivňuje metabolismus a distribuci tuků a má mnohé další efekty. Všechny účinky STH jsou shrnuty v Tabulce 1.

Tabulka 1 Účinky růstového hormonu
(Zdroj: Chawla 1983)

Účinky STH			
	Metabolické	Fyziologické	Anatomické
	Transport aminokyselin		
	Syntéza proteinů ve většině typů buněk		
Stimulační	Syntéza DNA a RNA ve většině typů buněk	Tvorba červených krvinek	–
	Syntéza polyaminů		
	Lipolýza		
Inhibiční	Účinek inzulínu na metabolismus glukózy	–	–
			Tuková tkáň
Redukční	–	–	Rozšířená svalová hmota (svalstvo kosterní i hladké, játra ledviny, srdce, slinivka, pojivové tkáně)

Zajímavostí je, že při zkoumání způsobu, jakým ovlivňuje růstový hormon metabolismus, byly vypořádány dva protichůdné účinky STH. Somatotropin zpočátku má tzv. **akutní inzulínu podobný účinek**, během něhož se ve větším rozsahu využívá glukóza a je potencionována glykogeneze a lipogeneze. Po odeznění nastupuje tzv. **chronický antiinzulínový účinek** (také diabetogenní), který zahrnuje hyperglykémii, hyperinzulinémii spojenou s inzulínovou rezistencí, zvýšenou lipolýzu, sníženou využití glukózy a zvýšení koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin (Ganong 2002; Jenšovský 2000; Olšovská 2010; Podoba 2008).

1.4.1 Růstové účinky růstového hormonu

Samotný růstový hormon ovlivňuje růst tím, že v játrech stimuluje sekreci **inzulinu podobného růstového faktoru** (IGF – z aj. *insulin-like growth factor*) – kooperace hormonu s tímto faktorem na růstu jedince je označována jako růstová osa GH–IGF a je nejdůležitější růstovou dráhou v organismu.

V lidském těle se vyskytují dvě varianty, a to IGF-1 (ve starších publikacích označován jako somatomedin) a IGF-2. Jedná se o polypeptidy – IGF-1 je bazického charakteru a je složen ze 70 aminokyselinových zbytků, IGF-2 je kyselého charakteru a skládá se z 67 aminokyselinových zbytků. Z 50 % je jejich struktura homologní se strukturou proinzulínu. Po uvolnění z jater se v krvi se váží na specifické proteiny označované IGFBP (z aj. *insuline-like growth factor biding proteins*).

Jak IGF-1, tak IGF-2 zprostředkovávají růstový účinek somatotropinu, podílejí se na řízení metabolismu a hrají roli v přežívání a diferenciaci buněk. Jejich růstové účinky se projevují při vazbě na jejich buněčný receptor, což je v případě IGF-1 transmembránový glykoprotein a v případě IGF-2 monomerní protein – receptory s vázanými IGF se následně stávají stimulatory růstu buněk a jejich další proliferace.

V období embryogeneze a časného fetálního vývoje se významně uplatňuje IGF-2. Ačkoliv po porodu ustupuje, co se růstu organismu týče, do pozadí, zůstává nadále v krvi, a to v koncentracích kolem 400–900 µg/l, které se během života nijak významně nemění.

V postnatálním období se jako hlavní faktor růstu uplatňuje IGF-1. V rámci řízení růstovým hormonem se jej v játrech vytvoří přibližně 10 mg denně, dále se tvoří v ledvinách, srdci a plicích. Syntézu IGF-1 potencují hormony štítné žlázy a prolaktin, naopak inhibici syntézy vyvolávají estrogény a kortikoidy. Sekretován je přímo do krve, intenzitu sekrece ovlivňuje výživa jedince. V krvi se IGF-1 nachází v koncentraci 100–200 µg/l, přičemž s přibývajícím věkem tato koncentrace významně kolísá – maxima dosahuje u dětí v pubertě okolo 15 let, od 18–20 let života začíná klesat. IGF-1 se váže na specifické proteiny IGFBP-1, 2 a 3, jejichž koncentrace v plazmě jsou ovlivňovány hormonálně, dále pak glykemií a inzulínem. Nejdůležitějším je IGFBP-3, jehož zvýšené hladiny jsou typické pro akromegaliky.

Bylo zjištěno, že po vstříknutí růstového hormonu do proximální tibiální růstové chrupavky dochází k přeměně kmenových buněk na buňky reagující na IGF-1, který následně vyvolává růst chrupavky. Na proliferaci a diferenciaci buněk růstové chrupavky v dětském

růstovém období má vliv růstový hormon indukující lokální sekreci IGF-1 a trijódtyronin. V období dospívání se k nim přidávají androgeny a estrogeny. K ukončení růstu pak dochází po zániku růstové chrupavky, k čemuž dojde vyčerpáním nezralých kostních elementů

Z hlediska růstu je IGF-1 účinnější než IGF-2, což je způsobeno větší závislostí IGF-1 na růstovém hormonu – proto jsou nalézány vysoké hladiny IGF-1 u akromegaliků, a naopak extrémně nízké u hypopituitárních naniků. Je toho využíváno jako screeningového testu přebytku STH u pacientů s akromegalií a gigantismem (Bishop 2010; Dechiara 1990; Dupont 2001; Ganong 2002; Hanč 1982; Hindmarsh 1997; Hwa 1999; Jenšovský 2000; Kučera 2016; Leite 2011; Marek 1983; Rechler 1998; Rosario 2010).

2 KVANTITATIVNÍ PORUCHY RŮSTOVÉHO HORMONU

Nadměrnou produkci a sekreci STH u dětských pacientů nazýváme gigantismem, dochází-li k nadměrné produkci i po ukončení růstu u dospělých, jedná se o akromegalii. Projevem nedostatku STH je nízký vzrůst, tzv. nanismus. Nadbytek i nedostatek růstového hormonu má pro člověka velmi nepříznivé důsledky, proto je nutná časná diagnostika a léčba těchto stavů.

2.1 Nadbytek růstového hormonu

Nadbytek růstového hormonu může vyústit ve dva klinicky podstatně rozdílné stavy, a to gigantismus nebo akromegalie.

Gigantismus je poměrně vzácná porucha, kdy dochází k nadměrné sekreci růstového hormonu před uzavřením růstových plotének, tedy před ukončením longitudinálního růstu jedince. Postižený člověk tedy roste do délky a má nezvykle vysokou postavu (Obrázek 4).



Obrázek 4 Člověk s gigantismem – Robert Wadlow – v porovnání se zdravým člověkem (zdroj: Wikimedia Commons)

Nejčastější příčinou gigantismu je tumor hypofýzy nebo hyperplazie somatotrofních buněk adenohypofýzy – oba stavy vedou k nadměrné produkci STH a k následné stimulaci růstu. Přibližně u 20 % pacientů s gigantismem je tento stav spojen s McCuneovým-Albrightovým syndromem a u většiny z nich je nacházena hyperplazie somatotrofních buněk, tumor hypofýzy je méně častý (Kršek 2011).

Akromegalie vzniká při nadprodukcí STH u dospělých lidí, tedy po ukončení longitudinálního růstu a uzavření růstových plotének. Nadměrný růst je pozorován pouze u akrálních (periferních) části těla, a právě od tohoto jevu byl odvozen název onemocnění. Příčinou nadprodukce STH bývají u těchto pacientů téměř výlučně nádory podvěsku mozkového, tzv. adenomy, které se dělí dle velikosti na makroadenomy (>1 cm) a mikroadenomy (<1 cm). Méně frekventovanou příčinou nadprodukce STH je nádor hypotalamu související se zvýšenou tvorbou GHRH.

Začátek onemocnění se projevuje v pozdějším věku, protože období do objevu prvních klinických projevů může trvat 7–10 let. Mezi prvotní příznaky této nemoci patří otok prstů spojený se sníženou zručností, nadměrné pocení a seborhoická dermatitida. Následnými nejzřetelnějšími změnami a znaky akromegalie jsou masivně dlouhé kosti končetin v místě hlavic spojené s deformitami kostí rukou a nohou. Vysoká robustní postava způsobuje u těchto lidí hrudní kyfózu a napřímenou bederní lordózu, hrudník mají většinou soudkovitého tvaru. Také tyto jedince postihuje často syndrom karpálního tunelu, v obličeji dochází k viditelnému zvětšení nadočnicových oblouků, nosu, uší, mandibuly, rtů a jazyka (Obrázek 5) – výraznější jsou tyto změny v obličejové části hlavy u mužů.



Obrázek 5 Akromegalická dysmorfie
(zdroj: Podoba 2008)

Pro akromegaliky jsou také typické kožní změny – mají ztluštělou kůži a mastící se pleť s výrazným akné. Celkově jsou pak tito pacienti unavenější a trpívají depresemi, typicky mají sníženou toleranci glukózy, hyperlipoproteinemii, hyperkalcieuremii a hyperfosfátemii (Gabalec 2014; Jenšovský 2000; Marek 1983; Podoba 2008).

Vzácnou kombinací obou stavů je gigantoakromegalie. Ta vzniká v případě, že onemocnění vznikne před ukončením longitudinálního růstu, ale pokračuje i poté, kdy k jeho ukončení dojde. Klinický obraz je pak kombinací příznaků gigantismu a akromegalie (Kršek 2011).

2.2 Nedostatek růstového hormonu

Nedostatek STH označovaný jako **nanismus** má celosvětovou prevalenci 1/10 000, jedná se tedy o poruchu s poměrně častým výskytem. Nedostatek STH se projeví poruchou růstu, patologicky sníženou růstovou rychlostí a opožděným kostním věkem (Obrázek 6).



Obrázek 6 Žena s nanickým vzrůstem – Lavinia Warren
(zdroj: Wikimedia Commons)

K nedostatku STH dochází kvůli poruchám v uvolňování a působení STH v hypofýze, hypotalamu, v místě tvorby IGF, nebo přímo v chrupavce, kde dochází k rezistenci na IGF-1. Tyto poruchy mohou být vrozené nebo získané.

Vrozený nedostatek STH je způsoben genetickou poruchou. Při narození mají miminka normální délku těla, avšak záhy po porodu dochází ke zpomalení růstové rychlosti. Tito jedinci mají malou postavu, jsou obézní, mají nezralý dětský výraz v obličeji a jejich kostní maturace je opožděna. U dětí a novorozenců se pak typicky vyskytuje hypoglykémie a křeče, typickým znakem u chlapců je mikropenis. Dále se u nich často vyskytuje neúplné vyvinutí očí spojené s rytmicky konjugovaným kmitavým pohybem očních bulbů (nystagmus) nebo až se slepotou. Pokud vývoj mozku jedince nebyl narušen těžkou hypoglykemií, nemají tito pacienti žádný inteligenční handicap. Vrozený nedostatek STH dělíme na několik druhů:

1. **typ IA** – dědičnost autozomálně recesivní, příčinou je porucha v STH genu;
2. **typ IB** – dědičnost autozomálně recesivní, nedochází zde ke genové depleci;
3. **typ II** – dědičnost autozomálně dominantní;
4. **typ III** – tito pacienti trpí nedostatkem STH vázaným na X-chromozom.

Získaný nedostatek STH vzniká na onkologickém či infekčním podkladě. Onkologickou příčinou získaného nedostatku STH, který bývá objeven v pozdním dětství nebo adolescenci, může být kraniofaryngom, germinom nebo gliom. S nedostatkem růstového hormonu souvisí také hypotalamo-hypofyzární abnormalita nazývaná syndrom prázdného sedla (EES – z aj. *empty sella syndrome*), která se vyskytuje u postižených pacientů spíše v dětství. Poškození hypotalamu může také být důsledkem ozařování hlavy jako léčebného zákroku u nádorů či u akutní lymfoblastické leukémie – po 6–24 měsících terapie ozařováním tak může vzniknout nedostatek růstového hormonu (Greenspan 2003; Muntau 2014).

2.3 Diagnostika

V rámci výše popsaných kvantitativních poruch růstového hormonu je zapotřebí důsledná diagnostika, která se opírá o fyzikální a biochemická vyšetření.

Důležitá jsou pečlivě provedená měření velikosti jedince, kupříkladu hypofyzární gigantismus by měl být brán v potaz, pokud výška dítěte přesahuje tři směrodatné odchylky od normálních hodnot vztažených k věku nebo dvě směrodatné odchylky od normálních hodnot adjustovaných k výšce rodičů (Kršek 2011). Je možné využití zobrazovacích metod,

např. rentgenu u diagnostiky akromegalie. U tohoto onemocnění je užitečné rentgenové vyšetření také při sledování průběhu onemocnění – snadno se s jeho pomocí vyhodnocují typické znaky postupující akromegalie, např. rozšíření meziobratlového prostoru vznikající v důsledku ústupu aktivity růstového hormonu.

V rámci biochemického vyšetření je základním vyšetřením v diagnostice hyperfunkce nebo hypofunkce hypofýzy a také k rozlišení různých forem poruch růstu **stanovení koncentrace STH** v plazmě. V dnešní době se pro jeho stanovení používají např. radioimunologické metody (Hanč 1982).

Při rutinním stanovení hodnot STH jsou získané hodnoty jen stěží hodnotitelné, a to z důvodu pulzních sekrecí STH. Proto se stanovení provádí po provedení STH stimulačních testů, které mají vysokou senzitivitu, ale nízkou specifitu. Hodnocení nálezů může mít svá úskalí. U pacientů s gigantismem, u nichž probíhá období růstového spurtu, se objevuje paradoxní reakce snížení koncentrace STH na podání glukózy a fyziologicky vysoké koncentrace IGF-1 – v tuto chvíli diagnózu musí potvrdit pouze jasný obraz tumoru nebo zvětšení hypofýzy při vyšetření na magnetické rezonanci (Kršek 2011). V rámci diagnostiky akromegalie se využívá laboratorních výsledků. Často užívaným je orální glukózový toleranční test.

Pro stanovení diagnózy deficitu STH se využívá **argininový nebo klonidinový stimulační test**. U argininového stimulačního testu se stanovení STH provádí v 0., 30., 45., 60., 90. a 120. minutě po stimulaci, klonidinový stimulační test se provádí v časovém rozmezí 0., 30., 60., 75. a 90. minut po stimulaci. Výsledky obou testů musejí být pozitivní, za pozitivní výsledek je považována koncentrace STH > 8 ng/ml. Dalším diagnostickým testem je inzulínový toleranční test, kdy je podáním inzulínu vyvolána hypoglykemie, která je následována vzestupem STH a kortizolu v séru. Pro všechny výše uvedené testy platí, že dítě je před provedením vyšetření na lačno (Muntau 2014).

2.4 Léčba

Již před více než 50 lety první publikace potvrzovala pozitivní výsledky a úspěšnost léčby růstovým hormonem dosažené lékaři Rabenem a Beckem. V roce 1956 byl vyroben první čištěný extrakt růstového hormonu z lidských hypofýz – výchozí suroviny pro výrobu tohoto STH ve velkém byl ale nedostatek, a proto se vědci v následujících létech snažili objevit nové exkreční techniky k získání většího množství růstového hormonu pro léčbu pacientů s jeho deficitem.

První biosyntetický růstový hormon byl připraven v roce 1979 exprimováním DNA sekvence v genomu *Escherichia coli*, který byl až na přídatné methioninové reziduum na N-terminální části identický s přirozeným lidským STH. Po šesti letech výzkumu byl methionyl-STH uveden na trh jako rekombinantní lék. Dalším vývojem rekombinantních technik bylo po dvou letech možné zahájit výrobu tzv. **autentického rekombinantního růstového hormonu** bez methioninového rezidua (Lebl 2011; Zapletalová 2006).

V současné době se děti s deficitem růstového hormonu léčí ve dvanácti pediatricko-endokrinologických pracovištích v celé České republice. K roku 2010 bylo podle hlášení z jedenácti těchto center zaevidováno 1 176 dětí a dospívajících léčených růstovým hormonem. V České republice se při léčbě podává těchto sedm přípravků s růstovým hormonem: Genotropin, Humatropin, Norditropin, Nutropinaq, Omnitrope, Saizen a Zomacton, které se aplikují injekčními systémy se snadnou obsluhou – jsou to subkutánní injekční pera, bezjehlové transdermální aplikátory nebo subkutánní aplikátory (Marek 2010).

Současné indikace léčby růstovým hormonem v pediatrii byly na základě studií účinnosti a bezpečnosti schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Všeobecnou zdravotní pojišťovnou České republiky u šesti indikačních skupin pediatrických pacientů a jedné indikaci pro dospělé. Jedná se o deficit růstového hormonu u dětí nebo u dospělých (těžký deficit STH), Turnerův syndrom a deficit SHOX genu (z aj. *Short Stature Homeobox-containing Gene*), růstové selhání u dětí s chronickou renální insuficiencí, syndrom Prader-Williho, růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci (SGA/IUGR – z aj. *small for gestational age/intrauterine growth retardation*).

Deficit STH u dětí je diagnostikován na základě koncentrace růstového hormonu v plazmě nižší než 10 µg/l, přičemž tato hodnota je potvrzena nejméně dvěma stimulačními testy, a zároveň posouzením ostatních parametrů růstu – růstová dynamika, hladina IGF-1 a funkce a morfologie hypofýzy. K zahájení léčby dochází ihned po stanovení diagnózy, cílem je zvýšit růstovou rychlost u těchto dětí a dosáhnout v dospělosti normální tělesné výšky. K dosažení optimálního růstového výsledku je žádoucí zahájit léčbu v co nejčasnějším věku. Obvyklé dávkování odpovídá 0,025–0,033 mg STH/kg/den, aplikace je injekčně subkutánně. Po ukončení růstu, kdy je růstová rychlost nižší než 2 cm/rok, se léčba přeruší na 4–6 týdnů, následně se provádí opětovné testování dle pravidel *Growth Hormone Research Society*. Pokud je potvrzená těžká forma deficitu růstového hormonu i v dospělosti, pokračuje substituční léčba v dávkování pro dospělé věk.

Turnerův syndrom a deficit SHOX genu jsou poruchy vznikající na genetickém podkladě. U dívek s Turnerovým syndromem a tedy genotypem 45,X0 dochází k fyziologické produkci růstového hormonu, ale kvůli chybění jedné kopie SHOX genu na druhém X chromozomu vykazují růstové zóny dlouhých kostí sníženou citlivost na STH a IGF-1. To vede k snížení růstového tempa, které se projeví ztrátou cca 20 cm dospělé výšky. Po zahájení léčby růstovým hormonem, který se obvykle dává 0,05 mg STH/kg/den v subkutánní injekci, dojde k zvýšení tělesné výšky o cca 12–16 cm. Léčba je ukončena po ukončení růstu (růstová rychlost vypočítaná z období šesti měsíců odpovídá 2 cm/rok).

Růstové selhání u dětí s chronickou renální insuficiencí je léčeno ve všech svých fázích (ve fázi konzervativní léčby, dialyzačního léčení i u dětí po transplantaci ledviny) podáváním 0,05 mg STH/kg/den v každodenní subkutánní injekci. O zahájení léčby rozhoduje dětský endokrinolog po konzultaci s nefrologem. Růstová porucha je u dětí s časným začátkem tohoto onemocnění velmi závažná a představovala by další handicap v jejich životě. Léčba je ukončena po ukončení růstu.

Prader-Williho syndrom (PWS) je způsoben abnormalitou 15. chromozomu v paternální sadě. Léčba je zahájena po cytogenetickém nebo molekulárně-genetickém prokázání syndromu. Pomocí subkutánní injekce se každý den pacientům podává 0,033 mg STH/kg. Děti s PWS velice dobře reagují již na nízké (substituční) dávky STH – dochází k urychlení růstového tempa a k úpravě tělesného složení, kdy se snižuje podíl tělesného tuku a zvyšuje podíl svalstva (vývojem prochází i dýchací svalstvo), zároveň klesá Body mass index (BMI). Pokud se rodičům současně daří úspěšně bránit nadměrnému energetickému příjmu u těchto dětí, pomáhá růstový hormon snížit metabolické riziko a zlepšuje fyzickou výkonnost. Léčba je ukončena po ukončení růstu, u dospělých osob s PWS je léčba v současné době zkoumána.

Postnatální růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci postihuje asi 5 % všech narozených dětí, které se tak rodí s nízkou porodní hmotností nebo porodní délkou nedostatečnou pro daný gestační věk. U dětí, u kterých nedojde k přirozenému výšvihu růstu v prvních letech života, se začíná s podáváním růstového hormonu injekčně v množství 0,033 mg STH/kg/den. Je prokázáno, že léčba růstovým hormonem urychluje růstovou rychlost, zvyšuje podíl svalové a kostní hmoty, pomáhá normalizovat řadu metabolických odchylek a zároveň nezhoršuje glukózovou toleranci. V dnešní době se indikuje léčba růstovým hormonem u těchto dětí s hraniční tělesnou výškou nižší

než 2,5násobek směrodatné odchylky ve středním věku. Léčba je ukončena při ukončení růstu.

Deficit SHOX byl jako šestá indikace pro léčbu růstovým hormonem Evropskou unií přijat v polovině roku 2007 po prokazujících výsledcích efektu léčby růstovým hormonem u dětí s defektem SHOX genu v heterozygotním stavu, který je srovnatelný s efektem léčby u Turnerova syndromu (Lebl 2011; Marek 2010; Zapletalová 2006; Pomahačová 2012).

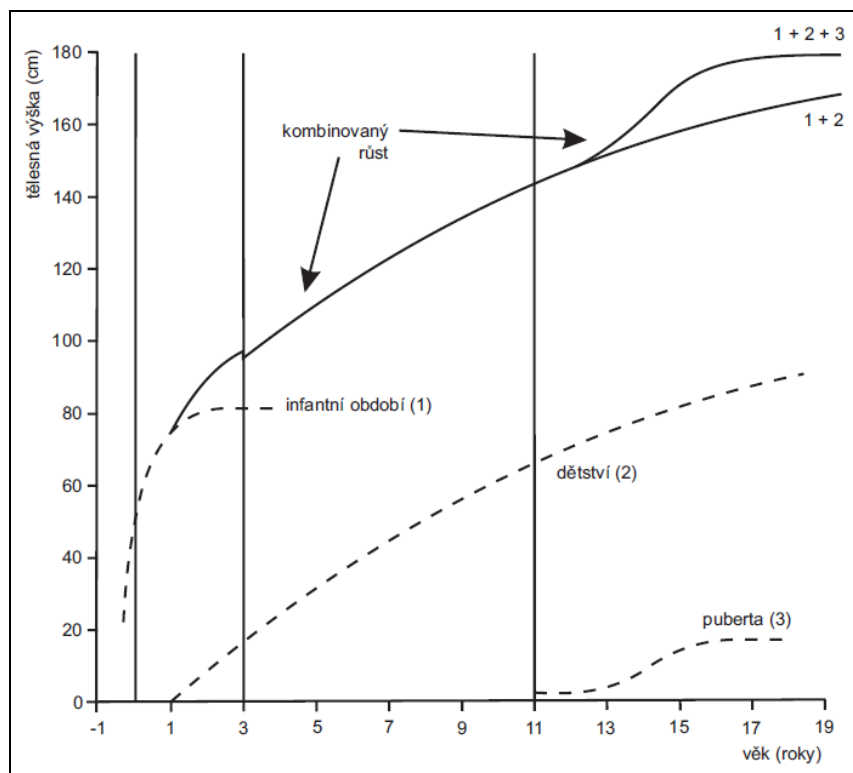
V rámci léčby stavů vyznačujících se **nadbytkem STH** je primární léčba onkologické příčiny onemocnění. Např. u léčby akromegalie se sleduje více faktorů, jako jsou redukce hypersekrece STH, redukce velikosti tumoru, ústup projevů akromegalie apod. K léčbě akromegalie se nejčastěji využívá léčba chirurgická. Moderní využívanou radioterapií je využití Leksellova gama-nože, které zacílí všech 201 paprsků do ložiska nádoru. Pozitivní ohlasy jsou na používání pozitronové emisní topografie.

3 ONTOGENETICKÉ A ANTROPOLOGICKÉ HLEDISKO RŮSTU

Oproti jiným savcům je růst člověka pomalý – mezi období postnatálního růstu a následného pubertálního výšvihu a pohlavní zralosti je u člověka vloženo období klidového růstu, tedy dětství, které jiní savci nemají. Ukazatelem průběhu růstu těla je tělesná výška, a pokud je zaznamenáván její vývoj od narození, vzniká tak **růstová křivka**.

3.1 Období lidského růstu

Lidským růstem se zabýval švédský auxolog J. Karlberg, jenž vytvořil tzv. sendvičový model dětského růstu. Ten se skládá ze tří období, a to z infantilního (*I* – z aj. *infancy*), dětského (*C* – z aj. *childhood*) a pubertálního (*P* – z aj. *puberty*). Dnes je to celosvětově uznávaný trojkomponentní, tzv. **ICP model růstu** (Obrázek 7).



Obrázek 7 ICP model růstu
(zdroj: Krasničanová 1998)

3.1.1 Infantilní růstové období

Infantilní růstové období (I) začíná od druhé poloviny nitroděložního života ve stádiu plodu a zasahuje do prvního roku postnatálního života. Fetální růst je ovlivňován řadou endogenních i exogenních faktorů. Z těch endogenních na růst nejvíce působí genetické

predispozice, z těch exogenních pak výživa matky, její chronická onemocnění a jiné toxické vlivy z matčiny strany působící během těhotenství.

V tomto období obstarává růst i složka humorálních faktorů, a to zejména IGF-1, dále pak IGF-2 a choriový somatomammotropin. Bylo prokázáno, že oba IGF jsou hlavními atributy prenatálního i infantilního růstu, protože se podílejí na četnosti mitotických dělení buňky. U dětí, které mají v prenatální fázi vývoje nižší hladinu IGF-1 v pupečnickové krvi, selhává infantilní růstové období. Tyto děti následně trpí intrauterinní růstovou retardací.

Okolo druhých narozenin, kdy se zajišťování růstu v plné míře ujímá růstový hormon, by za normálních okolností děti měly mít výšku odpovídající střední rodičovské výšce – jedná se o faktor genetické dispozice tělesné výšky, která je blíže popsána v kapitole 3.3.2. V souvislosti se zvyšujícím se vlivem růstového hormonu dochází ke změně tělesné proporcionality, kdy končetiny rostou rychleji než trup. U dívek infantilní období končí kolem 18. měsíce věku a u chlapců okolo 2. roku života, kdy děti dosahují poloviny své budoucí dospělé výšky.

3.1.2 Dětské růstové období

Dětské růstové období (C) navazuje plynule na infantilní růstové období, tedy začíná okolo 2. roku života dítěte a vrcholí na prahu puberty. Jedná se o nejdelší z růstových vývojových období. Každé dítě dospívá do puberty jinak, obzvlášť je rozdíl mezi dívkami a chlapci, kdy dívky dospívají v průměru o 2 roky dříve než chlapci. Toto růstové období je tedy u každého dítěte velice individuální. Růst je řízen především genetickým růstovým potenciálem a růstovým hormonem společně s IGF-1. Jejich koncentraci v krvi ovlivňuje strava, saturace krve a tkání kyslíkem, acidobazická rovnováha a celkový zdravotní stav jedince.

Růst dítěte v dětství probíhá klidně a vyrovnaně, i když každé dítě prodělá několik růstových urychlení, tzv. **růstových spurtů**, které se cyklicky opakují zhruba každé 2 roky. První růstový spurt přichází okolo 5. roku věku, tedy v předškolním období. V 7.–8. roce života dochází k druhému, tzv. dětskému růstovému spurtu, který je spojován se zvýšenou sekrecí androgenů z nadledvin. Poté následuje okolo 9.–10. roku života třetí, tzv. pozdní dětský spurt a o rok později konečný, tzv. prepubertální spurt. I přes tato růstová urychlení ale růstové tempo v dětském období postupně stále mírně klesá, a to ze 7,5 cm/rok až na 5 cm/rok.

3.1.3 Pubertální růstové období

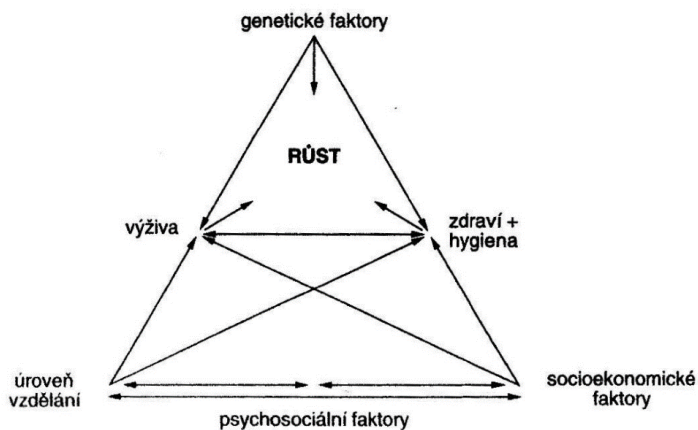
Pubertální růstové období (P) nastává u dětí v různém věku, u dívek zpravidla okolo 10,5 let a u chlapců, jak již bylo zmíněno, o 2 roky později. U obou pohlaví nicméně trvá stejně dlouhou dobu, a to 4–5 let.

Růst je zajišťován dětskými růstovými komponenty a pubertálním růstovým výšvihem, který vyvolávají pohlavní hormony. Růstový výšvih je zprvu řízen gonadotropním folikulostimulačním a luteinizačním hormonem, poté ale postupně narůstá sekrece testosteronu u chlapců a estrogenů u dívek. Tím se zvyšuje aktivita růstové osy GH–IGF-1 a také je ovlivněna růstová chrupavka – urychluje se proliferace nezralých chondrocytů a osteoblastů a tím také lineární růst dlouhých kostí. Vrchol růstového tempa dosahují děti po 2 letech od propuknutí pubertálního růstového období, kdy chlapci dorůstají až 10,3 cm/rok a dívky 9 cm/rok. Poté dochází k apoptóze buněk v růstových zónách a k uzávěru růstových štěrbin chrupavek, čímž klesá růstové tempo.

Ze všech růstových období probíhají u chlapců u dívek právě v tomto ty nejrazantnější fyzické změny. Jedinci dosahují dospělého stavu vývoje skeletu, svaloviny, tukové tkáně a funkce nadledvin, testes a ovarií, dále se vyvíjí druhotné pohlavní znaky. Pubertální období růstu je ukončeno zahájením spermatogeneze u mužů a první ovulací u žen (Jenšovský 2000; Lebl 1996; Šnajderová 2016).

3.2 Faktory ovlivňující růst

Růst dítěte ovlivňuje mnoho faktorů – lze říct, že růst člověka je výsledkem působení nejrůznějších endogenních a exogenních determinant. Vzájemné vztahy mezi nimi ukazuje Obrázek 8.



Obrázek 8 Faktory ovlivňující růst
(zdroj: Susanne 1987)

V rámci **endogenních faktorů** se nejvíce uplatňuje genetická výbava jedince. Je dokázáno, že výška, které jedinec dosáhne v dospělém věku svého života, koreluje se střední výškou obou rodičů (součet tělesné výšky matky a otce dělený dvěma). Dále hrají důležitou roli rasa a etnikum – např. černošské děti jsou oproti těm bělošským vyšší a je u nich i rychlejší zrání kostí. Menší tělesnou výšku než děti bělochů pak mají děti Asiatů. Dalším pro růst důležitým endogenním faktorem je pohlaví. Mezi tělesnou výškou mužů a žen jsou značné odlišnosti. Muži dosahují větších tělesných výšek než ženy, což je zapříčiněno tím, že muži mají obecně rychlejší růstové tempo, jejich dětské růstové období trvá o 2 roky déle a pubertální výšvih je větší. Oproti tomu mají ženy významně urychlené kostní zrání – příčinou jsou geny na mužském chromozomu Y, které toto zrání retardují.

Mezi **exogenní faktory** ovlivňující růst patří kvalita výživy, která pro správný růst organismu musí být bohatá na bílkoviny. Právě podvýživa v časném postnatálním období významně negativně ovlivňuje budoucí vzrůst člověka. Růst je stimulován také pohybovou aktivitou, která musí být přiměřená věku dítěte – je-li nadměrná, působí na růst inhibičně. Studie dokázaly také ovlivnění růstu socioekonomickým statutem rodiny, v níž dítě vyrůstá, nebo vzděláním, kdy vysokoškolsky vzdělaní rodiče mají vyšší potomky než rodiče s nižším vzděláním. Dalšími činiteli jsou celkový zdravotní stav dítěte, psychosociální faktory nebo třeba aktuální roční období, kdy dítě roste rychleji na jaře a v létě (Lebl 1996).

3.3 Posuzování růstu dítěte

K posuzování zdravotního a výživového stavu jedince vycházejí pediatři ze sledování hodnot základních tělesných charakteristik dětí a dospívajících. Základem pro toto monitorování je **růstová křivka** – jedná se o výsledek graficky zaznamenaných růstových dat jedince s využitím percentilových grafů, který pomáhá odhalit případné růstové selhání u dětí.

Abnormální vývoj dítěte do jeho 2. roku života je označován jako *lag-down* růst, nebo *catch-up* růst. Děti s *lag down* růstem se rodí poměrně velké, ačkoliv jsou jejich rodiče menšího vzrůstu, a do svých 2 let rostou pomaleji, aby docílily svého geneticky předurčeného percentilového pásma. Opačným fenoménem je *catch-up* růst, kdy se děti vysokých rodičů rodí malé a do svých 2 let rostou rychleji (Frühauf 2004; Lebl 2016; Šnajderová 2016).

3.3.1 Růstové percentilové grafy

Jednou ze základních pomůcek k posuzování růstu dětí je grafický záznam tělesné výšky dítěte do tzv. percentilového grafu tělesné výšky. Díky pravidelnému zakreslování výsledků měření je možné okamžité porovnání aktuální výšky dítěte s jeho vrstevníky v populaci. Percentilové grafy jsou z důvodu růstových odlišností zmíněných v kapitolách 3.1 a 3.2 připraveny zvlášť pro dívky i pro chlapce a jsou uvedeny jako Přílohy 1 a 2.

Percentilový graf se skládá z vodorovné osy x , která vyjadřuje věk dítěte v letech, a ze svislé osy y vyjadřující tělesnou výšku v centimetrech. Percentilové grafy zaujímají pásmo širší normy růstu (3.–97. percentil). Uprostřed tohoto percentilového rozpětí se nachází střední zvýrazněná křivka (50. percentil), která ukazuje růst dítěte se střední tělesnou výškou v jednotlivých letech života. Zesponu je tato zvýrazněná střední křivka obklopena souběžnými křivkami 3., 10., a 25. percentilu a shora křivkami 75., 90. a 97. percentilu. Oblast nazývaná **pásmo střední výšky**, do kterého se svou tělesnou výškou spadá polovina všech dětí, zaujímá plochu mezi 25. a 75. percentilem. Pod touto oblastí se nacházejí hodnoty výšky jedinců menších až malých vzhledem ke své věkové kategorii, nad ní pak hodnoty jedinců vyšších a vysokých. Číslo daného percentilu vyjadřuje, jaké procento dětí má tělesnou výšku nižší, než je vymezeno příslušnou křivkou. Percentilové grafy jsou již od roku 1990 součástí *Zdravotního a očkovacího průkazu dítěte a mladistvého* a díky nim mohou rodiče průběžně sledovat výškový vývoj svého dítěte (Lebl 1996; Lebl 1997).

3.3.2 Předběžný výpočet vzrůstu dítěte

Další ze součástí hodnocení růstu je posouzení **genetického růstového potenciálu** dítěte. Předběžný výpočet vzrůstu dítěte lze vypočítat po zohlednění kostního věku a aktuální výšky dítěte. Z 94 % je konečná výška podmíněná geneticky výškou obou rodičů, kterou lze vypočítat podle vzorců na Obrázku 9.

$$\begin{aligned} \text{Cílová výška chlapců} &= \frac{\text{výška otce} + (\text{výška matky} + 13 \text{ cm})}{2} \pm 10 \text{ cm} \\ \text{Cílová výška dívek} &= \frac{\text{výška matky} + (\text{výška otce} - 13 \text{ cm})}{2} \pm 10 \text{ cm} \end{aligned}$$

Obrázek 9 Odhad konečné, geneticky podmíněné výšky dítěte
(Zdroj: Krásničanová 1998)

Pro tento výpočet je potřeba znát výšku obou biologických rodičů dítěte, která by měla být pro zpřesnění výsledku a zabránění nadhodnocení změřena odborným personálem ve zdravotnickém zařízení. Ve vzorci figuruje také hodnota 13 cm, která zohledňuje sexuální dimorfismus, tedy průměrný rozdíl mezi tělesnou výškou dospělého muže a ženy (Lebl 1996; Muntau 2014; Krásničanová 1998).

Dalším výpočtem používaným pro zjištění tělesné výšky je tzv. skóre směrodatné odchylky (SDS), které se vypočítá pomocí následujícího vzorce:

$$SDS = x - X / SD$$

x = tělesná výška daného dítěte

X = tabelovaná průměrná tělesná výška pro daný věk a pohlaví

SD = směrodatná odchylka tabelovaného průměru výšky dítěte pro daný věk a pohlaví

V praxi se tento výpočet užívá u dětí, jejichž výška spadá mimo percentilovou síť, tzn. pod 3. percentilem a nad 97. percentilem. Pediatr tedy zjišťuje, o kolik směrodatných odchylek je hodnocená výška dítěte vyšší či nižší než její tabelovaná průměrná hodnota.

Z pravidelného zaznamenávání hodnot výšky dítěte je možné hodnotit jeho růstové tempo, ze kterého lze vypočítat růstovou rychlost. Růstová rychlost je rozdílná v závislosti na věku a pohlaví. Počítá se v centimetrech za rok, a to tak, že se rozdíl mezi dvěma výsledky měření tělesné výšky vydělí počtem měsíců, které mezi těmito měřeními uběhly, a vynásobí dvanácti (Lebl 1996).

3.4 Poruchy růstu

Porucha růstu je u dětí pozorována v tom případě, že jejich tělesná výška vykazuje odchylku od normy v percentilovém grafu, když se nachází mimo oblast 3.–97. percentilu. Spadá-li do oblasti pod 3. percentilem, jedná se o tzv. *poruchu růstu ve směru minus*, a spadá-li do oblasti nad 97. percentilem, jedná se o tzv. *poruchu růstu ve směru plus*.

3.4.1 Poruchy růstu ve směru minus

U poruch růstu ve směru minus také nazývaných růstovými retardacemi dochází k odchylkám v růstové rychlosti dítěte. To se projevuje jako pokles v grafu tělesné výšky o více než jedno pásmo.

Podle příčiny jsou růstové retardace rozdělovány do následujících skupin:

- 1. Idiopatický malý vzrůst** (dříve nazývaný *short-normal*) – tato skupina zahrnuje děti menšího tělesného vzrůstu s normální růstovou rychlostí. Dále se pak dělí na podskupinu s familiárně menším vzrůstem a s konstitučním opožděním růstu a puberty. Jedinci s *familiárně menším vzrůstem* mají nízkou výšku, která ale odpovídá predikci podle výšky rodičů, v dospělosti pak dosáhnou výšky odpovídající jejich současné výškové pozici mezi ostatními vrstevníky. Oproti tomu u dětí s *konstitučním opožděním růstu a puberty* je za nízkou výšku odpovědné opoždění kostního věku a/nebo pubertálního vývoje. Ačkoli je u dětí s idiopatickým menším vzrůstem přítomna růstová porucha, jsou jinak zdravé a zcela normální.
- 2. Endokrinní porucha** – endokrinopatie u dětí snižuje růstovou rychlost a tím i dosažený vzrůst. Pokud je ale včas diagnostikována a léčena, je možné dosáhnout normalizace tělesné výšky. Malý vzrůst způsobují např. Cushingův syndrom (jehož dalším příznakem je mimo jiné i nadváha), Laronův syndrom, Turnerův syndrom či hypothyreóza.
- 3. Děti s chronickým onemocněním** – některá chronická onemocnění, např. Crohnova choroba, špatně léčený diabetes mellitus, cystická fibróza, celiakie či chronická insuficience, mohou mít za následek snížení růstové rychlosti a tím vyvolání růstové poruchy. I v tomto případě je ale porucha reverzibilní, a to adekvátní léčbou primárního onemocnění.
- 4. Postnatální růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci** – děti s touto poruchou se rodí malé na svůj gestační věk, příčinami jsou endogenní i exogenní faktory působící během těhotenství. Již během prvního roku života se ale růst urychluje.
- 5. Primární porucha růstu skeletu** – kvůli kostní dysplazii je růst těchto dětí disproporcionální. Horní segment těla je delší než dolní segment, ačkoliv hladiny STH i IGF-1 jsou v normě. Do této skupiny patří děti s mutacemi v genu FGFR-3 (třetí typ receptoru pro fibroblastový růstový faktor), které potlačují proliferaci chondrocytů růstové chrupavky. Vzniklá růstová retardace je označována jako achondroplazie (nebo také trpaslictví) a hypochondroplazie. Dále jsou zde řazeny děti s Turnerovým nebo Downovým syndromem, což jsou chromozomální aberace spojené s abnormalitami růstu skeletu a blíže se jim věnuje kapitola 4.1 a 4.2.3 (Frühauf 2004; Lebl 1996; Lebl 2012).

3.4.2 Poruchy růstu ve směru plus

K poruchám charakterizovaným nadměrným vzrůstem dochází vzácněji než k růstovým retardacím. Vyšší vzrůst postavy je v dnešní době vnímán jako společensky výhodný, a proto je důsledné vyšetřování těchto jedinců poměrně vzácné. Jasným ukazatelem nadměrného růstového tempa je, pokud výška dítěte stoupá více než o jedno percentilové pásmo v období od 2. roku života do věku obvyklého pro nástup puberty.

V rámci diagnostiky se u těchto případů posuzují parametry růstová rychlost a proporcionalita růstu – na jejich základě se pak tyto poruchy dělí do několika skupin:

- 1. Nadměrný vrůst s vysokou růstovou rychlostí** – příčinou vysoké růstové rychlosti a tím dosažení nadměrného růstu je nadprodukce růstového hormonu buňkami adenohipofýzy nebo také sexuálních steroidů či hormonů štítné žlázy. U těchto stavů je základem stanovení hladin thyreotropinu, IGF-1, nativní hladiny STH a posouzení sexuální maturace podle Tannerovy klasifikace, která je blíže popsána v kapitole 5.4.
- 2. Nadměrný vrůst s narušenou proporcionalitou** – primární příčinou je porucha metabolismu pojiva (např. vazivové tkáně elastinu) nebo hypogonadismus (porucha funkce pohlavních žláz). Mezi poruchy spojené s disproporcionálním nadměrným vzrůstem patří Marfanův syndrom, homocystynurie nebo Klinefelterův syndrom.
- 3. Nadměrný vzrůst s normální proporcionalitou** – vyskytuje se u některých vzácných poruch, jako je cerebrální gigantismus (Sotův syndrom), Beckwithův-Wiedemannův syndrom, izolovaný deficit glukokortikoidů nebo deficit estrogenů. Konkrétně u Beckwithova-Wiedemannova syndromu se již *in utero* projevuje příznačný fenotyp s umbilikální kýlou, makroglosií a gigantismem. Tento syndrom je charakteristický chromosomálním imprintingem, kdy je nadměrně exprimován gen pro inzulin i IGF-2. Tyto děti často trpívají vrozenými srdečními vadami. Po narození pokračuje jejich rychlý růst, avšak nedorůstají extrémní výšky.
- 4. Familiárně vysoký vzrůst** – do této skupiny spadá největší procento dětí s vysokým vzrůstem, který je zapříčiněn vysokou výškou rodičů. Tyto děti jsou jinak zdravé, může se u nich vyskytovat hraničně urychlený pubertální vývoj, mírně nadprůměrná růstová rychlost a hraniční tělesná proporcionalita. V dospělosti ženy dosahují výšky nad 185 cm a muži nad 200 cm. Pokud je tato porucha odhalena již v dětském věku a je důvodné podezření, že by v dospělosti mohla být sociální překážkou, lze ji již v dětském věku utlumit podáváním pohlavních steroidů (Lebl 2012; Neissen 1996).

4 GENETICKÉ HLEDISKO RŮSTU

Každé lidské tělo se skládá z několika miliard buněk, které mají ve svém buněčném jádře 23 párů chromozomů, celkem tedy 46 chromozomů. Jednu polovinu každého páru získává jedinec od matky a druhou polovinu od otce. U obou pohlaví má prvních 44 chromozomů stejnou podobu – jsou označovány jako autosomy. Zbylé dva chromozomy se nazývají heterochromozomy nebo také pohlavní chromozomy a určují pohlaví jedince. Chlapci mají pohlavní chromozom Y děděný po otci a X děděný po matce a jejich chromozomální sestava neboli karyotyp se zapisuje jako 46,XY. U dívek jsou oba pohlavní chromozomy X (dělí po jednom od matky a otce) a jejich karyotyp tedy je 46,XX.

V těchto chromozomech jsou uloženy geny, které jsou nositeli genetické informace. Do jisté míry předurčují jak tělesné znaky, tak vlastnosti a schopnosti jedince, stejně tak ale determinují i růst lidského organismu. Anomálie v růstu tedy mohou mít původ v i mutacích genů nebo jiných poruchách na úrovni chromozomů.

4.1 Turnerův syndrom

Turnerův syndrom (TS) je monozomie způsobená numerickou chromozomální aberací pohlavního chromozomu. Poprvé byl popsán v roce 1938 oklahomským endokrinologem Henrym Turnerem, po němž nese své jméno. V České republice je prevalence TS 1/2 500 živě narozených dětí (Bayer 2011; Nordqvist 2014).

Turnerův syndrom je problém výhradně dívek. V případě, že by u mužského zárodku chyběl chromozom X, vznikl by karyotyp 45,Y. Jelikož se lidský zárodek bez chromozomu X nemůže nadále vyvíjet, dochází k časnému potratu. Existují dva typy TS. První typ je označován jako klasický TS, kdy chromozom X zcela chybí a karyotyp dané dívky má podobu 45,X. Druhým typem je chromozomální mozaika, kdy chromozom X chybí jen v části buněk – v karyotypu se pak označuje údaj o tvaru neúplného chromozomu, např. 46,XrX, 46,XdelXq či 46,XiXq (Lebl 1999).

Výskyt TS lze zjistit již v těhotenství, kdy těhotná žena podstoupí genetické vyšetření, které se provádí ze vzorku placenty (biopsie choriových klků), plodové vody (aminocentéza) nebo popř. z pupečnickové krve (kordocentéza). Využívá se také ultrazvukového vyšetření plodu (nuchální translucence), kdy na TS může upozornit širší záhlaví (šíje) plodu, které

vzniká nahromaděním malého množství tekutiny v měkkých tkáních v záhlaví u ještě nenarozeného děvčátka (Lebl 1999).

4.1.1 Projevy Turnerova syndromu a s ním spojené zdravotní komplikace

U novorozených děvčátek postižených TS se objevuje řada symptomů, mezi které patří např. **otoky (lymfedémy) nožiček a ručiček** (Obrázek 10), které vznikají nedostatečným odvodem tekutiny z měkkých částí těla zpět do krve. Tyto otoky nepřetrvávají po celý život, mizí do půl roku života dítěte (Lebl 1999).



Obrázek 10 Otok nožiček u novorozeného děvčátka s Turnerovým syndromem (zdroj: Pištorová 2012)

Dalším typickým znakem TS je kožní řasa na krku (*pterygium colli*), která vzniká usazením tkáňové tekutiny v oblasti krku během nitroděložního vývoje. Dalšími znaky mohou být např. širší hrudník, vrozené vývojové vady srdce nebo tzv. podkovovitá ledvina, kdy jsou obě ledviny na svých dolních pólech spojené do tvaru podkovy (Lebl 1999).

Častěji je TS rozpoznán u dívek v pozdějším věku života, kdy je pozorován výskyt pigmentových skvrn na kůži, miskovitý tvar nehtů, nízce nasedající malformované ušní boltce a časný výskyt středoušních zánětů, z nichž mohou dívky mít i poruchy sluchu (Bayer 2011).

Ve školním věku se pak projeví zejména **opožděný růst** (Obrázek 11). Oproti svým vrstevnicím mají dívky s TS pomalejší růst, který je znatelnější s přibývajícím věkem. Na prahu dospělosti je u dívek s TS rozdíl v tělesné výšce až 20 cm oproti zdravým mladým dívkám. Dorůstají tedy do průměrné výšky okolo 146 cm a mají-li vysoké rodiče, tak potom až 158 cm. Dcery rodičů s malým vzrůstem pak dosahují výšky okolo 134 cm. Odůvodnění malého vzrůstu dívek postižených tímto syndromem není zatím zcela přesně známo.

Předpokládá se, že ačkoliv tělo dívek produkuje normální množství růstového hormonů, tak jsou dlouhé kosti určující tělesnou výšku méně vnímavé k tomuto hormonu.



Obrázek 11 Devítiletá dívka s Turnerovým syndromem
(zdroj: Pomahačová 2012)

V období dospívání je život dívek s TS ovlivněn poruchou činnosti ovarií – vaječnicků. Vaječnický neprodukuje ženské pohlavní hormony a ani neobsahuje vajíčka, což způsobuje neplodnost. V dnešní době mohou některé z těchto žen využít umělého oplodnění. Výjimku tvoří takové dívky s TS, které mají ve svém karyotypu chromozomální mozaiku. Jejich vaječnický po určitou dobu produkuje pohlavní hormony, dochází k normálnímu rozvoji dospívání a také mohou mít určitou dobu pravidelnou menstruaci (Lebl 1999).

Dívky a ženy s TS také častěji trpívají sníženou funkcí štítné žlázy. Je doporučováno, aby jednou ročně podstoupily odběr krve – na základě výsledků parametrů funkcí štítné žlázy se volí vhodná léčba, která účinně thyreoidální hypofunkci řeší. Další častou zdravotní komplikací je u dívek s TS hypertenze neboli zvýšený krevní tlak – jeho příčina je často v neodhalené srdeční vadě nebo ve vrozené vadě ledvin. Dále se s přibývajícím věkem jejich rány začínají hojit tužšími, tzv. keloidními jizvami (Bayer 2011; Lebl 1999; Nordqvist 2014).

V dospělosti je tedy pro ženy s TS významná zvýšená péče u gynekologa, osteologa (kvůli osteoporóze), endokrinologa a kardiologa. Tato neustálá péče je nezbytnou prevencí předčasného úmrtí, jehož výskyt je u žen s TS přibližně 4–5x častější než u žen zdravých (Bayer 2011).

Důležité je, že ženy s TS nejsou považovány za nemocné. Projevy TS sice mohou značně znepríjemňovat jejich život, nicméně tato situace je řešitelná při včasném odhalení syndromu a brzkým zahájením léčby. Je dokázáno, že dívky či ženy s TS mají srovnatelný intelekt jako jejich zdravé vrstevnice. K jejich kladným vlastnostem se často řadí např. přátelské chování, píle a svědomitost, jejich slabší stránkou mohou být zhoršená soustředěnost a špatné prostorové vidění (Bayer 2011; Lebl 1999).

4.1.2 Léčba

V současnosti je TS léčen především podáváním **růstového hormonu**. Léčbu předepisuje endokrinolog a dívky ji mohou podstoupit na vybraných dětských klinikách, kterých je v současné době v České republice celkem třináct v různých městech. Růstový hormon se aplikuje denně před spaním, a to pomocí injekčních per nebo transdermálního tryskového aplikátoru. Dávky jsou určovány individuálně podle růstové odpovědi, maximálně se však podává 0,042 mg/kg/den. Léčba je podle doposud získaných zkušeností účinná a bez vážných vedlejších účinků, protože je podávána látka tělu vlastní. Nejúspěšnější je léčba dlouhodobá – umožňuje dívkám vyrůst průměrně o 2–3 cm každým rokem. Při léčbě růstovým hormonem je nutné soustavně sledovat hodnoty glykémie, protože růstový hormon, jak už bylo zmíněno v kapitole 1.4, má diabetogenní účinky. Dívky a ženy s TS tedy mají tendenci ke zvýšeným hladinám krevního cukru (glykémie) a tím i větší sklony pro vznik cukrovky, avšak k samotnému rozvoji diabetu dochází jen ojediněle (Bayer 2011; Lebl 1999; Pomahačová 2012).

V období pohlavního dospívání je nutná hormonální substituční léčba, kdy se dívkám podávají ženské pohlavní hormony estrogen a progesteron. Podávání estrogeneru začíná okolo 11. roku života dívky, ze začátku se podávají dávky nižší a postupně se zvyšují. Postupně se díky němu začínají vyvíjet nadra a podkožní tuk se začíná ukládat na typických místech na ženském těle. Podáváním progesteronu (injekčně, v tabletách či náplastech) se pak spouští menstruační cyklus. V této substituční léčbě se zpravidla pokračuje i v dospělosti (Nordqvist 2014).

4.2 Ostatní syndromy vykazující růstové anomálie

Kromě Turnerova syndromu existují mnohé další vrozené genově podmíněné syndromy, které mohou ovlivnit zdravý růst dítěte. Řadí se zde Prader-Williho syndrom, Klinefelterův syndrom a Downův syndrom, které budou v této podkapitole blíže představeny; mimo to zde ale také patří další vzácnější poruchy.

4.2.1 Prader-Williho syndrom

Prader-Williho Syndrom (PWS) poprvé definovali v roce 1956 švýcarští pediatři Andrea Prader, Heinrich Willi, Alexis Labhart a Guido Fanconi (Nordqvist 2010). Prevalence PWS v naší populaci je 1/10 000 živě narozených dětí. Podstatou PWS je porucha exprese paternální (otcovské) alely 15q11-q13. V této oblasti geny podléhají genomickému imprintingu, tzn., že exprese genů se liší v závislosti na tom, od kterého z rodičů byla tato alela zděděna. Pokud by tedy stejná delece byla zděděna na maternálním chromozomu, vznikne u potomka fenotypově odlišně se projevující Angelmanův syndrom (Bayer 2011; Sršeň 2000).

První příznaky PWS se projevují již u kojenců, např. slabý pláč nebo špatný svalový tonus (hypotonie), který může omezit schopnost kojence správně sát mateřské mléko a tím přijímat potravu. To vede ke špatnému prospívání kojenců (Scheermeyer 2013). S přibývajícím věkem ale u dítěte s PWS naopak dochází k polyfagii, tedy k chorobně zvýšenému příjmu potravy, která postupně vede až k morbidní obezitě. Už v nízkém věku se projevuje **zpoždění růstu**. Dále u těchto dětí dochází k snížené produkci pohlavních hormonů, což má za následek méně vyvinuté pohlavní orgány, pozdní nástup puberty a neplodnost v dospělém věku. Tvář může být v oblasti spánku zúžená a oči mohou mít mandlovitý tvar. Děti jsou mírně až středně těžce retardované, často dostávají záchvaty vzteku a mají tendence k hádavosti a tvrdohlavosti. Dospělí pacienti s PWS mají nízký vzrůst, jsou sterilní a zejména obézní, což způsobuje četné zdravotní komplikace, např. diabetes mellitus II. typu, skolióza (boční a rotační vychýlení páteře) či hypertenze (Nordqvist 2010).

Důležitým léčebným krokem je rehabilitace pro zlepšení svalové hypotonie, na níž musí dítě docházet již v útlém věku. Kvůli ohrožení morbidní obezitou jsou nezbytné konzultace o správném stravování s dietologem. Růstová porucha se stejně jako u Turnerova syndromu řeší podáváním růstového hormonu, který kladně působí i na podíl aktivní tělesné hmoty (Bayer 2011).

4.2.2 Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (KS) byl poprvé popsán v roce 1942 revmatologem Harrym Klinefelterem (Lisá 2001). Prevalence KS je 1/1 000 živě narozených chlapců, s přibývajícím věkem rodičů se pravděpodobnost výskytu tohoto syndromu zvyšuje.

Jedná se o častou gonozomální aberaci, která se vyskytuje pouze u mužského pohlaví. Z 80 % mají tito muži gonozomální komplet XXY (karyotyp 47,XXY), kdy je nadpočetný chromozom X původem od matky a vzniká jako důsledek poruchy v 1. meiotickém dělení gamet. U zbylých 20 % mužů se objevuje chromozomální mozaika s kombinací XY/XXY (karyotyp 47,XY/XXY) (Sršeň 2000).

Diagnóza KS bývá obvykle stanovena až v období puberty. Přítomnost nadbytečného chromozomu X má za následek vrozený hypogonadismus, dalším typickým znakem pro KS je tzv. **eunuchoidní habitus**, tedy nadměrný vzrůst zapříčiněný zvýšenou expresí SHOX genu. Muži s KS jsou vysoké postavy s výrazně prodlouženými dolními končetinami. Často se vyskytuje osteoporóza kostí. Dalším charakteristickým znakem je zvětšení prsní žlázy (gynekomastie – Obrázek 12) a porucha růstu vousů.



Obrázek 12 Gynekomastie projevující se u Klinefelterova syndromu (zdroj: Purnak 2012)

Varlata bývají drobná a penis malý. I přes poškozené semenotvorné kanálky, což je způsobeno právě přebývajícím X chromozomem, jsou normálně přítomny Leydigovy buňky. Hladiny testosteronu jsou výrazně nízké, oproti tomu hladiny luteinizačního hormonu a folikulostimulačního hormonu jsou vysoké. Většina mužů s KS je neplodná. Je doporučováno, aby tito muži okolo 12. roku života zahájili substituční léčbu testosteronem (Aksglaede 2008; Muntau 2014; Zapletalová 2006).

4.2.3 Downův syndrom

Downův syndrom (DS) je pokládán za jednu z nejčastěji se vyskytujících numerických chromozomových aberací – prevalence tohoto syndromu je 1/700 živě narozených dětí. Popsal jej v roce 1866 anglický lékař John. L. Down, jeho genetický podklad byl ale objasněn až téměř o století později.

Z 95 % mají jedinci s DS ve všech svých buňkách tři chromozomy 21 a tím celkově 47 chromozomů – tento stav je označován jako trizomie 21. K tomu dochází kvůli chybě v buněčném dělení označované jako nondisjunkce. U zbylých 5 % jedinců se vyskytuje mozaikový typ DS a translokační typ DS. Zatímco u mozaiky jsou některé buňky bez anomálií a u některých se vyskytuje trizomie 21, u tzv. translokace se nadbytečná část 21. chromozomu váže k jinému chromozomu, nejčastěji ke 14. chromozomu (Crosta 2016; Sršeň 2000; Šmarda 2013).

Příznaky DS jsou již na první pohled nápadné – tito jedinci mají **nízký vzrůst**, který zpravidla nepřevyšuje 155 cm, již od narození mají menší obvody hlavy, kratší končetiny a kratší prsty. Vykazují mírnou nebo středně těžkou retardaci. Na obličeji mají nápadné typické znaky DS, jako jsou šikmo položené oční štěrbiny s kožními řasami, které překrývají vnitřní oční koutky, dále pak široký kořen nosu nebo malá, často pootevřená ústa s vyplazenou špičkou jazyka (kvůli hypotonii). Na nohou často mají velkou mezeru mezi palcem a druhým prstem – tato anomálie se nazývá *sandálový palec*. Typickou je také *opičí rýha* na dlaních. Děti s DS rovněž mají zvýšené riziko vrozených srdečních vad a rozvoje Alzheimerovy choroby nebo akutní leukémie (Crosta 2016; Šmarda 2013).

K odhadu, zda má plod dispozice pro Downův syndrom, těhotné ženy podstupují screeningové testy. Po potvrzení se využívá diagnostických testů, které odhalí DS na 99 %. Provádějí se uvnitř dělohy a nesou s sebou malá rizika potratu, poškození plodu nebo předčasného porodu (Crosta 2016).

5 METODY STANOVENÍ BIOLOGICKÉHO VĚKU

Kvůli tomu, že každý jedinec roste a vyvíjí se jiným tempem, je třeba stanovit tzv. **biologický věk dítěte**. Ten se může lišit od **věku kalendářního** (konstitučním urychlením či zpomalením, vlivem nemoci apod.). Biologický věk v normě odpovídá rozmezí kalendářního věku ± 2 roky, vyšší odchylky signalizují patologický jev. K hodnocení biologického zrání slouží **antropometrické charakteristiky**, stav **skeletální zralosti** (kostní věk), posouzení **vývoje chrupu** (zubní věk) a **sexuální zralost** (sexuální maturace).

Znalost biologického věku dítěte slouží k hodnocení jeho aktuální výšky, dále také umožňuje odhadnout dobu nejrychlejšího rozvoje dítěte či předpověď (predikci) jeho dospělé výšky. Důležitým údajem je také pro pediatry, aby byli schopni posoudit vývojovou retardaci dítěte, nebo pro ortopedy a stomatology pro načasování korekční operace délky kostí či dolní čelisti. U sportujících dětí je důležitým ukazatelem také pro trenéry pro posouzení zatížitelnosti dětí při tréninku (Masaříková 2016; Novotný 2015).

5.1 Antropometrické charakteristiky

Mezi antropometrické minimum, kterým se zjišťují základní znaky tělesného vývoje dítěte, patří měření **výšky**, **hmotnosti** a **obvodu hlavy** – jejich hodnoty jsou důležitými ukazateli zdraví dítěte.

U dětí do dvou let se k měření tělesné délky používá bodymetr (Obrázek 13).



Obrázek 13 Bodymetr
(zdroj: Krásničanová 1998)

Při měření dítě leží na zádech a bodymetr se natahuje od nejvyššího bodu temene hlavy (vertex) k patě. Pro zpřesnění měření provádí dvě osoby, jedna kontroluje kontakt vertexu s bodymetrem a druhá zajišťuje kontakt patiček dítěte s druhou stranou bodymetru.

Od dvou let se měří tělesná výška u dětí ve stoje pomocí stadiometru, který je upevněný na stěně a jeho svislou osu tvoří cejchovaná tyč s pohyblivou hlavicí. Hlavice stadiometru se přikládá na vertex a táhne k chodidlu nohy (Obrázek 14).



Obrázek 14 Stadiometr
(zdroj: Ward 2010)

Pro přesnost měření je potřeba, aby měřené dítě bylo bosé a bez ponožek a dodržovalo požadovaný postoj pro měření. Při něm jsou paty se špičkami u sebe a těsně se dotýkají dolní části měřidla, nohy dítěte jsou propnuté, hýždě a lopatky se dotýkají stadiometru, horní končetiny splývají volně podél těla natažené v loketním kloubu a hlava je v tzv. *frankfurtské horizontále*, kterou určuje spojnice dolního okraje orbity a zevního zvukovodu.

Zejména v prvních měsících života je třeba sledovat obvod hlavy, protože je ukazatelem rozvoje mozku. Obvod hlavy se měří pásovou mírou (Obrázek 15) v úrovni bodu nad kořenem nosu mezi nadočnicovými oblouky a největším vyklenutím týlu (Frühauf 2004; Lebl 2016; Kopecký 2013).



Obrázek 15 Měření obvodu hlavy
(zdroj: Ward 2010)

5.2 Kostní věk

S kostním věkem a jeho stanovením se úzce pojí stupeň **osifikace kostí**. Procesem osifikace je označován vývoj kostí, který probíhá z vazivového modelu (*desmogenní osifikace*) nebo chrupavčitého modelu (*enchondrální osifikace*). Obou těchto osifikačních procesů se účastní dva typy buněk, a to osteoblasty a osteoklasty. Nejdříve probíhá *primární osifikace*, při které fibrilární kost nahradí chrupavčitý nebo vazivový model. Poté nastává *sekundární osifikace*, při níž se změní vnitřní struktura fibrilární kosti a vznikne kost lamelární. Také se formuje typický tvar dané kosti. Kosti ploché a miskovité tvořící lebeční klenbu se osifikují desmogenně. Jelikož desmogenní osifikace začíná uprostřed těchto kostí, je střed definitivní kosti silnější než její okraje. Enchondrální osifikací se vyvíjejí dlouhé kosti končetin, obratle, žebra i kosti obou pletenců končetin. Primární osifikační centra vznikají uprostřed chrupavčitého modelu v ložisku primární kosti a osifikace v kloubních hlavicích kostí probíhá ze sekundárních osifikačních center (osifikačních jader), které jsou nápomocné k stanovení kostního věku (Dylevský 2009).

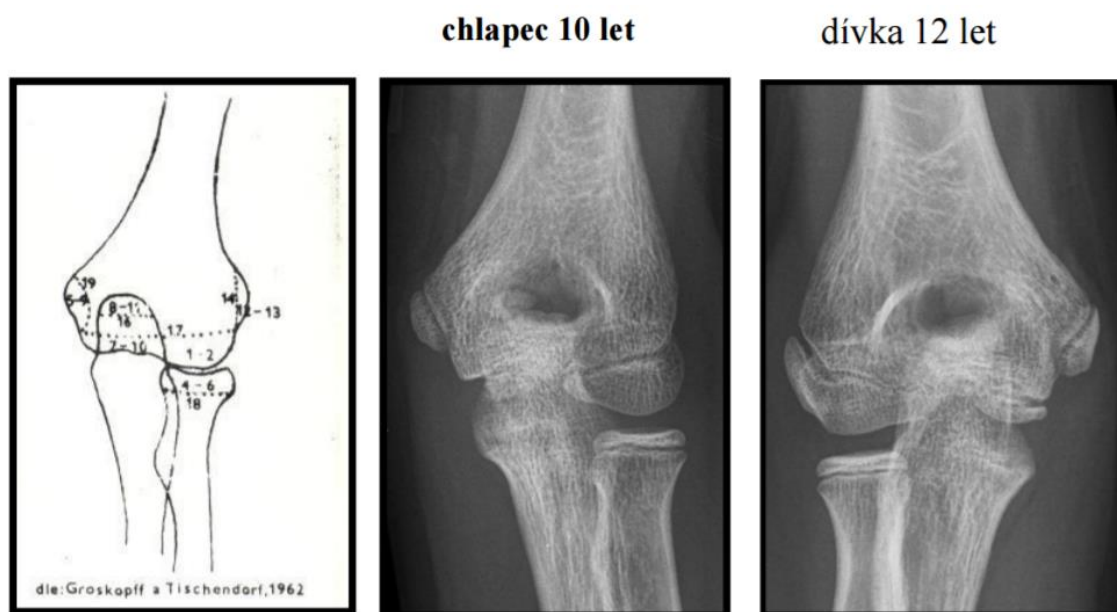
Stanovení **kostního věku** je nejpřesnějším ukazatelem biologického věku jedince s neukončeným růstem. Změny probíhající u všech rostoucích kostí jsou u různých jedinců

podobné, pouze probíhají u každého v jiném časovém rozmezí. Stanovení stupně kostní zralosti vychází z posouzení definovatelného počtu morfologických stadií, kterými každé osifikační centrum prochází. K snadnému rozpoznávání všech center kostního zrání se využívá rentgenových snímků ruky a distálních částí předloktí – v těchto místech se nachází velké množství kostí na malé ploše, čímž je tato část skeletu pro účel stanovení kostního věku dostatečně informativní (Lebl 1996).

5.2.1 Metody stanovení kostního věku

Metody používané k stanovení kostního věku slouží k odhalení odchylek kostního zrání, které je zapříčiněno celou řadou nemocí, a také k odhalení, zda je osifikace v daném věku opožděná či urychlená.

Mezi starší metody hodnocení kostního věku patří **metoda ilustračních schémat**, kdy se pomocí kostních atlasů posuzovala osifikace osifikačních center (koleno, loket, noha). U každého schématu bylo uvedeno věkové rozmezí, v němž daná osifikace probíhá. Metoda vyžadovala velkou pečlivost ve srovnávání detailů kostí v atlase (přítomnost, velikost a tvar osifikujících kostí, velikost a přítomnost růstových štěrbin) s rentgenovým obrazem kosti dotyčného dítěte, jak ukazují Obrázky 16 a 17 (Masaříková 2016; Novotný 2015).



Obrázek 16 Osifikace radiální a ulnární epikondyl v prepubertálním období (8–12 let). Na snímku chlapce (uprostřed) lze vidět opoždění kostního zrání oproti dívce (vpravo), oba snímky jsou srovnávány se standardem (vlevo) (zdroj: Masaříková 2016).

Dívka 13,5 let

Chlapec 17,5 let



Obrázek 17 Rentgenologický snímek kolene (boční projekce) v období adolescence. Na snímku dívky (uprostřed) je patrné dřívější ukončení kostního zrání oproti chlapci (vpravo), oba snímky jsou srovnávány se standardem (vlevo) (zdroj: Masaříková 2016).

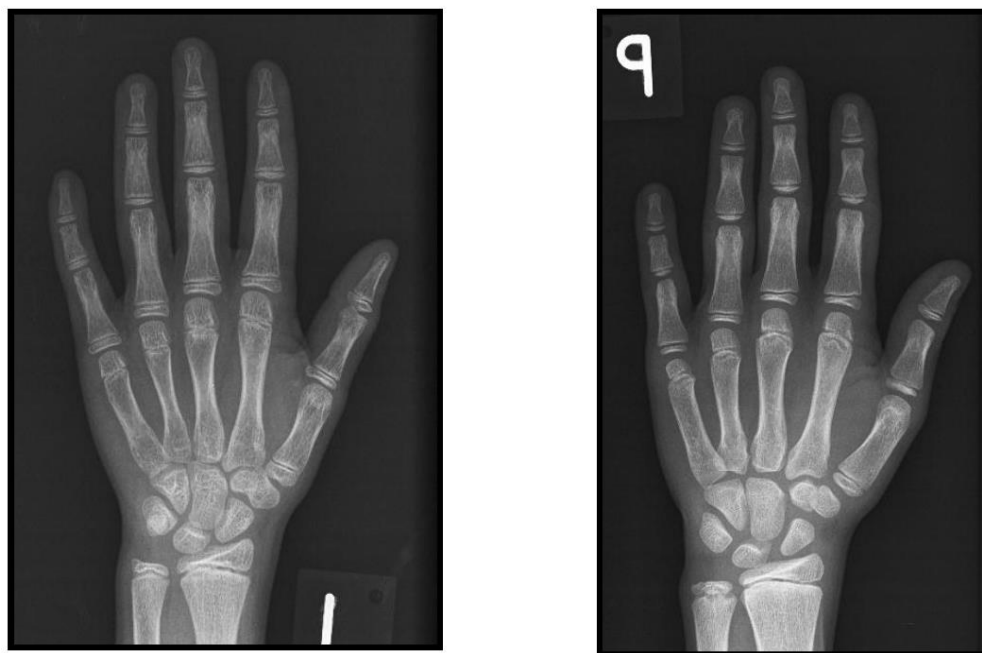
V současné době patří k nejpoužívanějším metodám určení kostního věku metoda Greulich–Pyle (G–P) a postupy britských autorů Tannera a Whitehouse (TW), kteří postupně zavedli metody TW1, TW2 a TW3.

Metoda Greulich–Pyle využívá porovnání fotografických standardů z G–P atlasu s rentgenogramy ruky. Srovnávací tabule jsou rozděleny pro jednotlivé věkové kategorie a jsou doprovázeny textovými komentáři. V G–P atlasu se odděleně porovnávají chlapci podle celkem 31 předloh a dívky podle celkem 29 předloh. Tato metoda patří k rychlejším a méně pracným z toho důvodu, že umožňuje zpracování rentgenového snímku celého skeletu ruky najednou (Masaříková 2016).

Z metod podle Tannera a Whitehouse se do dnešní doby velice často používá metoda TW2, která byla vytvořena v roce 1975 na základě longitudinálního rentgenového sledování tří tisíců britských chlapců a dívek. Metoda TW2 hodnotí tvar, velikost a prostorové vztahy kostí ruky na rentgenovém snímku levé ruky (pravé ruky u leváků). Hodnotí se distální epifýzy radia a ulny, první, třetí a pátý metakarp, proximální, střední a distální falangy prvního, třetího a pátého prstu a sedm karpálních kostí – celkem je tedy hodnoceno dvacet osifikačních center. Pro každé z těchto center autoři určili osm stupňů zralosti (značených písmeny B až I). Stupeň zralosti těchto kostí na rentgenovém snímku se pak určuje porovnáváním se standardy atlasu TW2. Tanner a Whitehouse přiřadili každému stadiu zralosti číselné skóre a součet všech skóre zhodnocených kostí určuje celkové skóre skeletální

zralosti. Zjištěné skóre zralosti se poté převádí podle tabulek TW2 atlasu přímo na hodnotu kostního věku. Tuto metodu je možné využít jak pro samostatné hodnocení kompartmentu radius-ulna-metakarpy-falangy (označované jako RUS), tak pro celkové hodnocení osifikace skeletu ruky (označené jako TW20). Mezi její výhody patří zohledňování sexuálního dimorfismu, umožnění predikce tělesné výšky v dospělosti a přesné zhodnocení kostního věku na desetiny roku. Značnou nevýhodou metody TW2 je pracnost a časová náročnost.

Nejnovější metodou je TW3 (Obrázek 18), která je inovací metody TW2. Byl zachován princip skórování a porovnávání kost po kosti, do původního referenčního souboru byla ale nově začleněna data recentních populací evropského a euroamerického původu z roku 2001. Důvodem pro inovaci metody je fakt, že v dnešní době děti dosahují biologické zralosti dříve, než tomu bylo v době, kdy byla metoda TW2 vyvíjena. Nová TW3 metoda stále stanovuje kostní věk s přesností na desetiny roku, nově ale také přesně hodnotí i dynamiku kostního zrání. Její nevýhodou je časová náročnost, pracnost a nezbytná dlouhodobá praxe (Lebl 1996; Krásničanová 2002; Masaříková 2016).



Obrázek 18 Rentgenologický snímek ruky v období adolescence. Rentgenový snímek dívky (13 let, vlevo) s opožděnou osifikací odpovídající 10,5 letům a rentgenový snímek chlapce (14 let, vpravo) s opožděnou osifikací odpovídající 10 letům (zdroj: Masaříková 2016).

5.3 Zubní věk

Nejstabilnějším faktorem k určení biologického věku jsou **zuby** (*dentes*). Oproti kostní tkáni je vývoj zubů odolnější k faktorům z vnějšího prostředí a je více řízen prostřednictvím genů (Hughes 2007). Již v průběhu 6.–10. týdne embryonálního vývoje se začínají vyvíjet zuby, které vznikají ze zárodečných tkání exodermu a mezodermu (Slezáková 2016). U člověka rozeznáváme zuby dočasné nebo také mléčné (*dentes decidui*) a zuby trvalé (*dentes permanentes*) (Mazánek 2014).

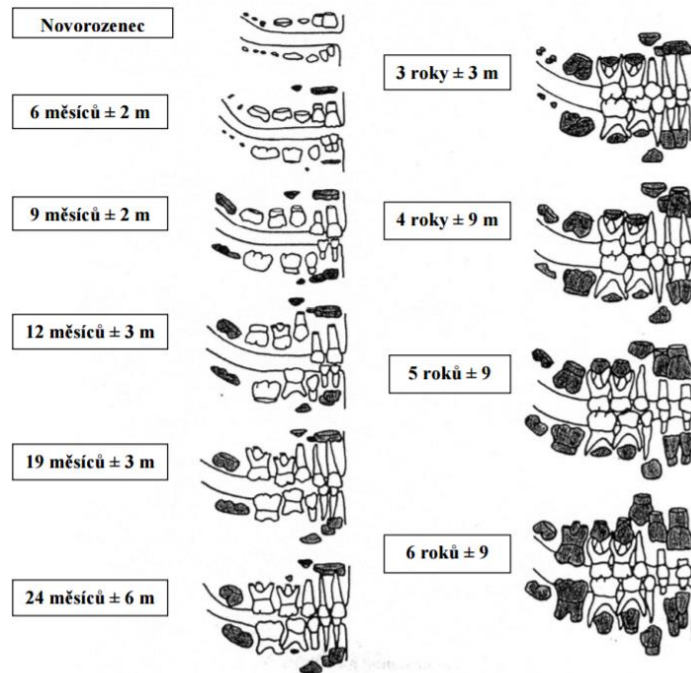
Zub je sestaven z korunky (*corona dentis*) vyčnívající z dásně (*gingiva*), dále z krčku zubu (*collum dentis*) a z kořenů (*radices dentis*), které jsou ukotveny do kostních lůžek (alveoly). Kořen zubu je v alveolu upevněn pomocí tzv. dentoalveolárního spojení tvořeného z ozubice (*periodontium*). Tu tvoří několik typů navzájem propletených vazivových vláken, která stabilizují zub v alveolu a převádějí tlak na zub v rovnoměrný tah na celou stěnu alveolu. Jedná se o vlákna gingivální (*ligamentum circulare*), transseptální (*ligamentum horizontale*), alveolární (*ligamentum alveolare*) a apikální (*ligamentum apicis*).

Korunku překrývá sklovina (*enamelum dentis*) tvořená z exodermu, kořen je pokrytý cementem (*cementum dentis*) – oba tyto pokryvy se setkávají na krčku zubu. Hlavní výplň zubu je zubovina neboli dentin (*dentinum*) vznikající z mezodermu, která obaluje dřevnou dutinu se zubní dřeví (*pulpa dentes*). Podle funkce a tvaru se lidské zuby dělí na čtyři typy, a to řezáky (*dentes incisivi*), špičáky (*dentes caninii*), třenové zuby (*dentes premolares*) a stoličky (*dentes molares*) (Čihák 2002).

Zubní věk posuzujeme podle postupu **mineralizace** a **prořezávání zubů** u chrupu dočasného i u chrupu trvalého. Po narození dítěte začíná mineralizace všech zubů dočasných a prvních stoliček trvalého chrupu. Prvním krokem mineralizace je kalcinace zubní korunky. K následnému prořezávání dochází v tom období, kdy kořen dosáhne více než poloviny své délky (Slezáková 2016).

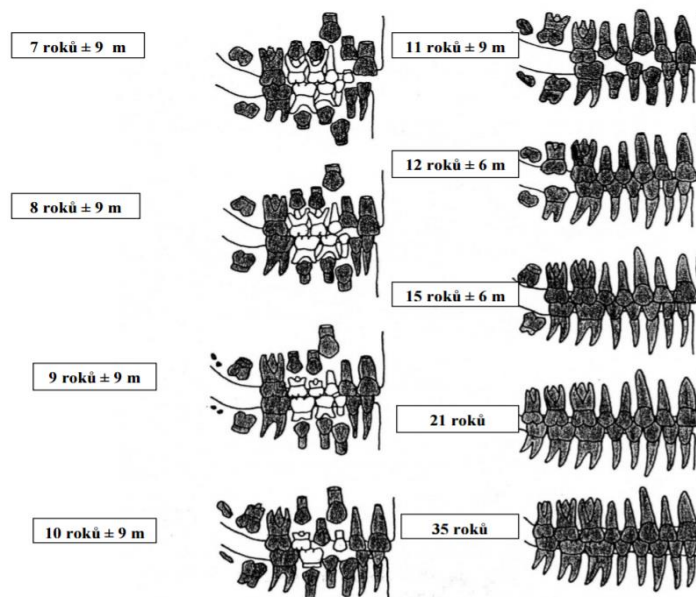
Novorozenecké korunky dočasných zubů jsou v čelistech zakryty dásní. Růstem kořene, který se opírá o čelist, dochází k protržení dásně korunkou a tím k vystoupení celého zubu – tento proces je nazýván prořezávání nebo také erupce zubu. Za prořezaný je zub považován, je-li obnažena jeho celá kousací plocha. Na konci prvního roku života bývají prořezány všechny řezáky (osm zubů) a koncem 2. roku jsou prořezány řezáky, špičáky i první stoličky, celkem tedy 16 zubů. V intervalu mezi 6–18 lety dochází k výměně dočasných zubů za zuby definitivní (Dylevský 2009).

Obrázek 19 ukazuje postup prořezávání zubů dočasného chrupu u dítěte od novorozeneckého období až do 9 let života.



Obrázek 19 Časový průběh vývoje dočasného chrupu
(zdroj: Malinský 2005)

Obrázek 20 ukazuje postup prořezávání zubů trvalého chrupu jedince od jeho 9 let až po 35 let života.



Obrázek 20 Časový průběh vývoje trvalého chrupu
(zdroj: Malinský 2005)

Vyhodnocení stadia vývoje jednotlivých zubů probíhá na základě rentgenologického vyšetření. Výsledky se porovnávají s tabulkami pro určité věkové skupiny a až poté se stanoví případná odchylka (Dostálová 2008).

5.4 Sexuální maturace

Období puberty je silně spojeno se sexuálním zráním dívek i chlapců, které jde ruku v ruce s růstovým výšvihem dítěte. Mimo jiné je pubertální období životní etapou plnou somatických, funkčních a psychických změn, jejichž vyvrcholením je u jedince schopnost reprodukce.

U sexuálního zrání pediatr posuzuje kromě růstu také vývoj sekundárních pohlavních znaků. K hodnocení **sexuální maturace** jedince se využívá Tannerova stupnice (Obrázek 21), která má pět stupňů, jimiž hodnotí **velikost prsů (M)**, **genitálií (G)** a **růst pubického ochlupení (P)** (Šašinka 2007; Zemková 2009).

1A Stav vývoje prsů podle Tannera

M1	zcela bez rozvoje prsní žlázy
M2	žlázové těleso jen v rozsahu dvorce (tzv. stadium poupěte)
M3	žlázové těleso přesahuje dvorec
M4	dvorec se vyklenuje nad niveau vlastního prsu, bradavka se neeriguje
M5	hyperpigmentovaný dvorec je v niveau prsu ohraničen věnečkem Montgomeryho žlázek, bradavka je erektilní

1B Vývoj genitálu chlapců

G1	dětský, bez známek puberty
G2	zvětšení testikulárního objemu nad 4 ml
G3	růst penisu především do délky, další zvětšování varlat (cca 8 ml)
G4	růst penisu zvláště do šířky, utváření glans penis, hmatná prostata, pigmentace
G5	genitál dospělého typu, testes 15–30 ml, penis 7,5–15,5 cm

1C Vývoj pubického ochlupení podle Tannera

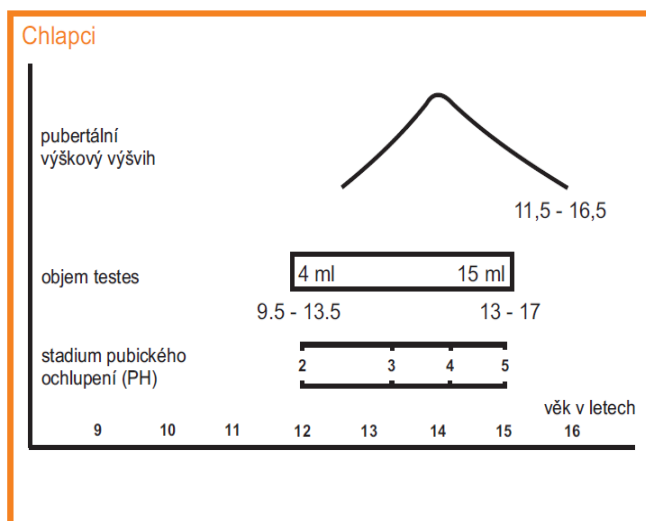
P	dívky/chlapci
P1	bez ochlupení
P2	ojedinělé chlupy na hrmě a na labiích/nad kořenem penisu a na skrotu
P3	chlupy v tenkém klínovitém trojúhelníku na hrmě/u kořene penisu, řídce přes symfýzu
P4	chlupy pokrývají prakticky celou hrmu bez laterálních úhlů stydkého trojúhelníku/celé ohanbí
P5	chlupy pokrývají celou hrmu, u dívek kraniálně končí rovnou hranicí, pokrývají také velké stydké pysky a překračují na horní část vnitřní plochy stehen. U chlapců pokračuje ochlupení podél linea alba k pupku.

Obrázek 21 Vývojová stadia v průběhu puberty podle Tannera
(Zdroj: Zemková 2009, upraveno)

Pořadí význačných znaků fyzických změn v pubertě dívek a chlapců podle Tannerových stupňů popisují pubertogramy (Lebl 1996).

U **chlapců** se posuzuje nástup puberty podle **velikosti testes a zevního genitálu (G)** a **vývoje pubického ochlupení (P)**. Velikost testes se určuje pomocí Praderova orchidometru, kdy testes chlapců se porovnávají s elipsoidy různých velikostí, které se k varlatům přikládají. Za nástup puberty je považováno zvětšení testikulárního objemu na 4 ml, které se dostavuje okolo 11.–12. roku života a nadále v rámci puberty pokračuje. V dospělém věku pak muži obvykle dosahují 17–30 ml testikulárního objemu.

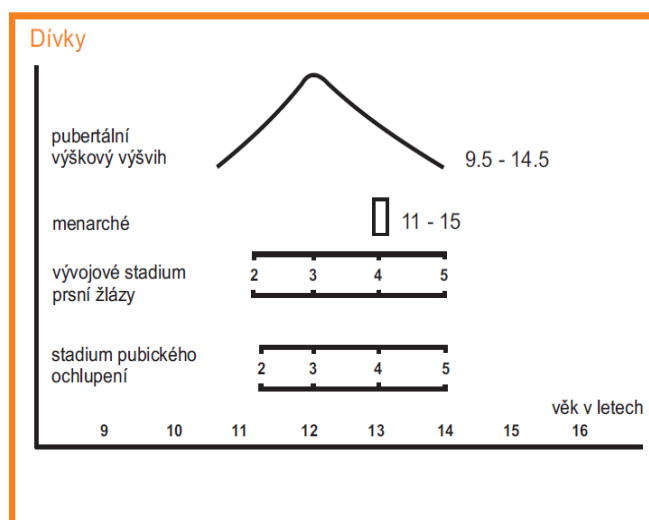
Pubické ochlupení se začíná objevovat po 12. roce života a je následováno akcelerací růstu penisu. Ve 14 letech se pak dostavuje hlasová mutace, která postupně mění vysoký chlapecký hlas na hluboký mužský. Růstová rychlost je v této době nejvyšší, zpomaluje se po dokončení hlasové mutace. V 15 letech pak začínají růst první vousy (Lebl 1996; Zemková 2009). Pubertogram chlapců zaznamenávající tyto změny ukazuje Obrázek 22.



Obrázek 22 Pubertogram chlapců
(zdroj: Krásničanová 1998)

U **dívek** se hodnotí vývoj puberty tak jako u chlapců pomocí Tannerovy pětistupňové stupnice, která posuzuje vývoj jejich **prsů (M)** a **pubické ochlupení (P)**. Prvními projevy svědčícími o nástupu puberty je u dívek růstový výšvih a začátek vývoje prsu (*prsí poupě*), které nastávají okolo 11. roku. Pubické ochlupení se dostavuje zhruba o 6 měsíců později. Nejrychlejší růstová rychlost je u dívek zaznamenána zhruba o 2 roky dříve než u chlapců, tedy okolo 12. roku života. Toto období je spjato s růstem pubického ochlupení a vývojem prsu ve 3. stupni (*M3, P3*).

Po 2,5 letech od prvního rozvoje prsů a po roce od dosažení růstového maxima přichází *menarché* (první menstruační perioda), která je tedy více vázána na kostní věk než na ten kalendářní. V této době je vývoj prsů a ochlupení na 4. stupni (*M4, P4*). Menarché se u českých dívek dostavuje průměrně ve 13 letech, následně přichází fyziologický zánik růstových plotének a růst se zpomaluje. Po dosažení menarché se mění a uzpůsobuje pánev pro budoucí těhotenství a porod a také se zvyšují zásoby podkožního tuku, který se ukládá v typických ženských partiích. Dospělého tvaru a velikosti prsou dosahují dívky v průměru v 15 letech života, v dnešní době je ale prsní vývoj urychlen (Lebl 1996; Zemková 2009). Pubertogram dívek zaznamenávající tyto změny ukazuje Obrázek 23.



Obrázek 23 Pubertogram dívek
(zdroj: Krásničanová 1998)

ZÁVĚR

Růst člověka je komplexní proces pevně svázaný s celkovým vývojem, a tedy i s fungováním organismu. Na růst je možné pohlížet hned z několika hledisek a jeho celkové zhodnocení může být použito jako dobrý ukazatel celkového zdravotního stavu dítěte.

Díky rozsáhlým možnostem moderní medicíny a díky vysoké úrovni diagnostiky je často možné rozpoznat a diagnostikovat poruchu růstu nebo s růstem spojenou již během intrauterinního vývoje. Jelikož je v této fázi plod chráněn matčíným organismem, zaznamenané anomálie od normálního vývoje mohou naznačovat genetický podklad této odchylky. Obsáhlé jsou též možnosti postnatálního hodnocení růstu dítěte, které navíc v pozdějším věku kombinují měření tělesné výšky a dalších tělesných parametrů – tím poskytují komplexní obrázek o vývoji jedince v konkrétních letech života.

Cílem práce bylo popsat růst lidského organismu, a to z biochemického, ontogenetického a antropologického a z genetického hlediska. Tato problematika byla v práci zevrubně popsána, kromě toho byla část práce věnována i stanovení biologického věku.

V úvodu autorka rovněž zmiňovala svůj malý vzrůst a pozadí událostí, které k němu vedly. Na základě získaných poznatků a poté konzultace s lékařem dospěla k tomu, že příčinou její nízké výšky byla kombinace zanedbané péče a tím opožděného zásahu.

Kvůli absenci výsledků základních vyšetření, které měla provést již endokrinoložka v Havířově, nebylo možné komplexně posoudit autorčín zdravotní stav. Tato vyšetření byla nakonec provedena až v jejích 12 letech, tedy po její první menstruaci – jelikož jde menarché ruku v ruce s kostním zráním, jak bylo v práci popsáno, krátce po ní došlo k úplnému uzavření růstových štěrbin a tím ke kompletnímu zastavení růstu. Pokud by ještě předtím bylo utlumeno autorčino sexuální zrání, pravděpodobně by se její tělesná výška ještě zvýšila na predikovaných cca 154 cm. Když se ale dostala do péče odborníků, kteří už k dispozici potřebné výsledky měli, bylo už na takovýto zásah pozdě.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- AKSGLAEDE, L., N. E. SKAKKEBAEK and A. JUUL. Abnormal Sex Chromosome Constitution and Longitudinal Growth: Serum Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I, IGF Binding Protein-3, Luteinizing Hormone, and Testosterone in 109 Males with 47,XXY, 47,XYY, or Sex-Determining Region of the Y Chromosome (SRY)-Positive 46,XX Karyotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2008, **93**(1), 169–176.
- AYDIN, S., Y. OZKAN and S. KUMRU. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides*. 2006, **27**(4), 878–882.
- BAYER, Michal. *Pediatric*. 1. vyd. Praha: Triton, 2011. ISBN 978-80-7387-388-2.
- BAYOL, A., A. Bristow, E. Charton et al. Somatropin and its variants: structural characterization and methods of analysis. *Pharmeuropa Bio*. 2004, **2004**(1),35–45.
- BISHOP, M. L., E. P. FODY and L. E. SCHOEFF. *Clinical chemistry: techniques, principles, correlations*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2010. ISBN 978-1-4511-0900-9.
- CROSTA, P. Down Syndrome: Characteristics, Causes, Diagnosis. *Medical News Today* [online]. Intl. 2016-02-18 [cit. 2016-2-26]. Dostupný z WWW: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/145554.php>.
- ČIHÁK Radomír. *Anatomie 2*, 2.vyd., Praha: Grada Publishing, 2002. ISBN 80-247-0143-X.
- DECHIARA, T. M., A. EFSTRATIADIS and J. ROBERTSEN. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature*. 1990, **345**(6270), 78–80.
- DOSTÁLOVÁ, Tatjana et al. *Stomatologie*. Praha: Grada Publishing, 2008. ISBN 978-80-247-2700-4.
- DUPONT, J. and D. LEROITH. Insulin and insulin-like growth factor I receptors: similarities and differences in signal transduction. *Hormone Research in Paediatrics*. 2001, **55**(2), 22–26.
- DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 532 s. ISBN 978-80-247-3240-4.

- FRÜHAUF, Pavel. Neprospívání kojenců a batolat. *Pediatric pro praxi*. 2004, **14**(5), 291–294.
- GABALEC, Filip a Jan ČÁP. Farmakologická léčba tumorů hypofýzy. *Praktické lékařství*. 2014, **10**(5), 174–176.
- GANONG, William F. Přehled lékařské fyziologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2002. 890 s. ISBN 80-85787-36-9.
- GREENSPAN, Francis S. a John D. BAXTER. *Základní a klinická endokrinologie*. Přeložil Vratislav Schreiber. Jinočany: H&H, 2003, 843 s. ISBN 80-86022-56-0.
- HANČ, Oldřich a Zdeněk PÁDR. *Hormony: Úvod do jejich chemie a biologie*. 2. vyd. Praha: Academia, 1982. 853 s.
- HINDMARSH, P. C., C. H. FALL, P. J. PRINGLE et al. Peak and Trough Growth Hormone Concentrations Have Different Associations with the Insulin-Like Growth Factor Axis, Body Composition, and Metabolic Parameters. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997, **82**(7), 2172–2176.
- HUGHES, T. E., M. R. BOCKMANN, K. SEOW et al. Strong genetic control of emergence of human primary incisors. *Journal of Dental Research*. 2007, **86**(12), 1160–1165.
- HWA, V., O. H. YOUNGMAN and R. G. ROSENFELD. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine Reviews*, 1999, 20(6), 761–787.
- CHAWLA, R. K., J. S. PARKS and D. RUDMAN. Structural variants of human growth hormone: biochemical, genetic, and clinical aspects. *Annual Review of Medicine*. 1983, **34**, 519–547.
- ILCOL, Y. O. and B. HIZLI. Active and total ghrelin concentrations increase in breast milk during lactation. *Acta Paediatrica*. 2007, **96**(11), 1632–1639.
- JENŠOVSKÝ, Jiří, Jan LEBL a Jens Sandahl CHRISTIANSEN. *Růstový hormon*. 1. vyd. Praha: Galén, 2000. 262 s. ISBN 8072620649.
- KOJIMA, M., H. HOSODA, Y. DATE et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, **402**(6762), 656–660.
- KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. *Barevný atlas biochemie*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 9788024729770.

- KOPECKÝ, Miroslav, Lubomír KREJČOVSKÝ a Marek ŠVARC. *Antropometrický instrumentář a metodika měření antropometrických parametrů*. Olomouc: Vydavatelství Univerzity Palackého v Olomouci, 2013.
- KRÁSNIČANOVÁ, Hana: Růstová diagnóza – auxologické minimum moderního pediatra. *Československá pediatrie*. 1998, **53**(6), 348–350.
- KRÁSNIČANOVÁ, Hana. Roste vaše dítě, jak by mělo? In: *Rodina.cz – každodenník o dětech a rodičích* [online]. 2000 [cit. 2017-01-12]. Dostupný z: <http://www.rodina.cz/clanek606.htm>
- KRŠEK, Michal. Akromegalie a gigantismus. *Postgraduální medicína*. 2011, **4**.
- KUČERA, R., O. Topolčan, L. Pecen et al. IGF (insulin-like growth factor), základní charakteristika, signální dráha, závislost na věku a pohlaví. *Klinická Biochemie a Metabolismus*. 2016, **24**(1), 14–19.
- LEBL, Jan a Hana KRÁSNIČANOVÁ. Růst dětí a jeho poruchy. Praha: Galén, 1996, 157 s. ISBN 8085824302.
- LEBL, Jan. *Růst a zrání vašeho dítěte. Příručka pro zvědavé rodiče*. 1. vyd. Praha: Makropulos, 1997. 71 s. ISBN 80-86003-10-8.
- LEBL, Jan a Jiřina ZAPLETALOVÁ. *Turnerův syndrom*. Praha: Maxdorf, 1999. 62 s. ISBN 80-85800-97-7.
- LEBL, Jan a Jiřina ZAPLETALOVÁ. Léčba růstovým hormonem v pediatrii. Historie a současnost. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2011, **25**(1), 18–23.
- LEBL, Jan, Jan JANDA, Petr POHUNEK et al. *Klinická pediatrie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2012, 698 s. ISBN 978-80-7262-772-1.
- LEBL, Jan, Eva AL TAJI, Stanislava KOLOUŠKOVÁ et al. Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén, 2016. 616 s. ISBN 978-80-7492-271-8.
- LEITE, D. B., R. M. MEIRELLES, C. A. MANDARIM-DE-LACERDA et al. Serum insulin-like growth factor-I adult reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system. *African Journal of Biotechnology*. 2011, **10**(78), 18027–18033.
- LISÁ, Lidka a kol. *Poruchy sexuální diferenciacie*. Praha: Maxdorf, 2001. 281 s. ISBN 978-80-8591-215-9.

- LOTHAR, Thomas. *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Renmark: TH-Books, 1998. 1527 s. ISBN 3980521540.
- MAREK, Josef. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 4. zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2010. 808 s. ISBN 9788024726397.
- MAREK, Josef, Alois KOPECKÝ, Vojtěch BALCAR et al. *Růstový hormon, somatomediny a prolaktin v klinické praxi*. Avicenum, 1983. 192 s.
- MARUFF, P. and M. FALLETI. Cognitive function in growth hormone deficiency and growth hormone replacement. *Hormone Research in Paediatrics*. 2006, 64(Suppl.3), 100–108.
- MASAŘÍKOVÁ, H. *Hodnocení kostního věku*. Přednáška k předmětu Dětská radiologie. Brno: LF MU [online]. 2016 [cit. 2016-01-10]. Dostupný z WWW: <http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-radiologie/res/f/hodnoceni-kostniho-veku.pdf>.
- MAZÁNEK, Jiří. *Zubní lékařství: propedeutika*. Praha: Grada, 2014. 576 s. ISBN 978-80-247-3534-4.
- MUNTAU, Carolina Ania. *Pediatric*. 2. české vyd. Praha: Grada, 2014. 608 s. ISBN 978-80-247-4588-6.
- MURRAY, R. K. *Harperova Biochemie*. 23. vyd., (4. české vyd.). Jinočany: H & H, 2002. ISBN 8073190133.
- MURRAY, Robert K., David A. Bender, Anthony P. Weil et al. *Harperova ilustrovaná biochemie*. Praha: Galén, 2012, 730 s. ISBN 978-80-7262-907-7.
- NIESSEN, Karl-Heinz. *Pediatric*. Přeložil Jan Janda. Praha: Scientia Medica, 1996. ISBN 80-85526-29-8.
- NORDQVIST, Christian. What is Prader-Willi syndrome? What causes Prader-Willi syndrome? In: *Medical News Today* [online]. Intl. March 2010 [cit. 2016-2-26]. Dostupný z WWW: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/182287.php>.
- NORDQVIST, Christian. What is Turner syndrome? What causes Turner syndrome? *Medical News Today* [online]. Intl. Sep. 2014 [cit. 2016-2-17]. Dostupný z WWW: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/176083.php>.

NOVOTNÝ, J. *Biologický věk*. Kapitoly sportovní medicíny [online]. 2003 [cit. 2015-12-05]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/kapitolysportmed/pages/19-5-antropologie.html>.

NYBERG, Fred. Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2000, **21**(4), 330–348.

OLŠOVSKÁ, Věra. Poruchy tvorby růstového hormonu u dospělých a možnosti jejich léčby. *Remedia*. 2010, **20**, 172–176.

PIŠTOROVÁ, Kateřina. Turnerův syndrom – příznaky, projevy, symptomy, obrázky, fotografie. In: *Příznaky a projevy* [online]. Vyd. 2012-03-17 [cit. 2017-02-06]. Dostupný z: <http://www.priznaky-projevy.cz/geneticke-nemoci/turneruv-syndrom-priznaky-projevy-symptomy-obrazek-fotografie>.

PODOBA, Ján, Ľudmila TREJBALOVÁ,. Akromegália – diagnosticky podhodnotené ochorenie. *Via practica*. 2008, **5**(7–8), 303–307.

POMAHAČOVÁ, Renata. Současný stav léčby poruch růstu. *Pediatric pro praxi*. 2012, **13**(2), 83–87.

PURNAK, S., ADA S., GULEC A. T. et al. Diagnosis of Variant Klinefelter Syndrome in a 21-Year-Old Male Who Presented with Sparse Facial Hair. *Annals of Dermatology*. 2012, **24**(3), 368–369.

RECHLER, M. Regulatory Actions of Insulin-like Growth Factor-binding Proteins. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 1998, **9**(5), 176–183.

ROSARIO, Pedro Wesley. Normal values of serum IGF-1 in adults: results from a Brazilian population. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2010, **54**(5), 477–481.

SCARTH, J. P. Modulation of the growth hormone–insulin-like growth factor (GH–IGF) axis by pharmaceutical, nutraceutical and environmental xenobiotics: An emerging role for xenobiotic-metabolizing enzymes and the transcription factors regulating their expression. *Xenobiotica*. 2006, **36**(2-3), 119–218.

SHINTANI, M., Y. OGAWA, K. EBIHARA et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the

activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*. 2001, **50**(2), 227–232.

SCHEERMEYER, E. Prader-Willi syndrome: Care of adults in general practice. *Australian Family Physician*. 2013, **42**(1), 51–54.

SLEZÁKOVÁ, Lenka, Markéta HRUŠKOVÁ, Petra KADUCHOVÁ et al. *Stomatologie I: pro SZŠ a VOŠ*. Praha: Grada Publishing, 2016. ISBN 9788024758268.

SRŠEŇ, Štefan a Klára SRŠŇOVÁ. *Základy klinickej genetiky a jej molekulárna podstata*. 3. přeprac. a rozš. vyd. Martin: Osveta, 2000. 446 s. ISBN 80-806-3021-6

ŠAŠINKA Miroslav, Tibor ŠAGÁT a László KOVÁCS. *Pediatrica 1 + 2*. Bratislava: Herba, 2007. 1450 s. ISBN 8089171491.

ŠMARDA, Jan. Downův syndrom – jeho obraz z lékařského hlediska. *Speciální pedagogika*. 2013, **23**(4), 306–317. ISSN 1211-2720.

TSCHÖP, M., D. L. SMILEY, M. L. HEIMAN. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000, **407**(6806), 908–913.

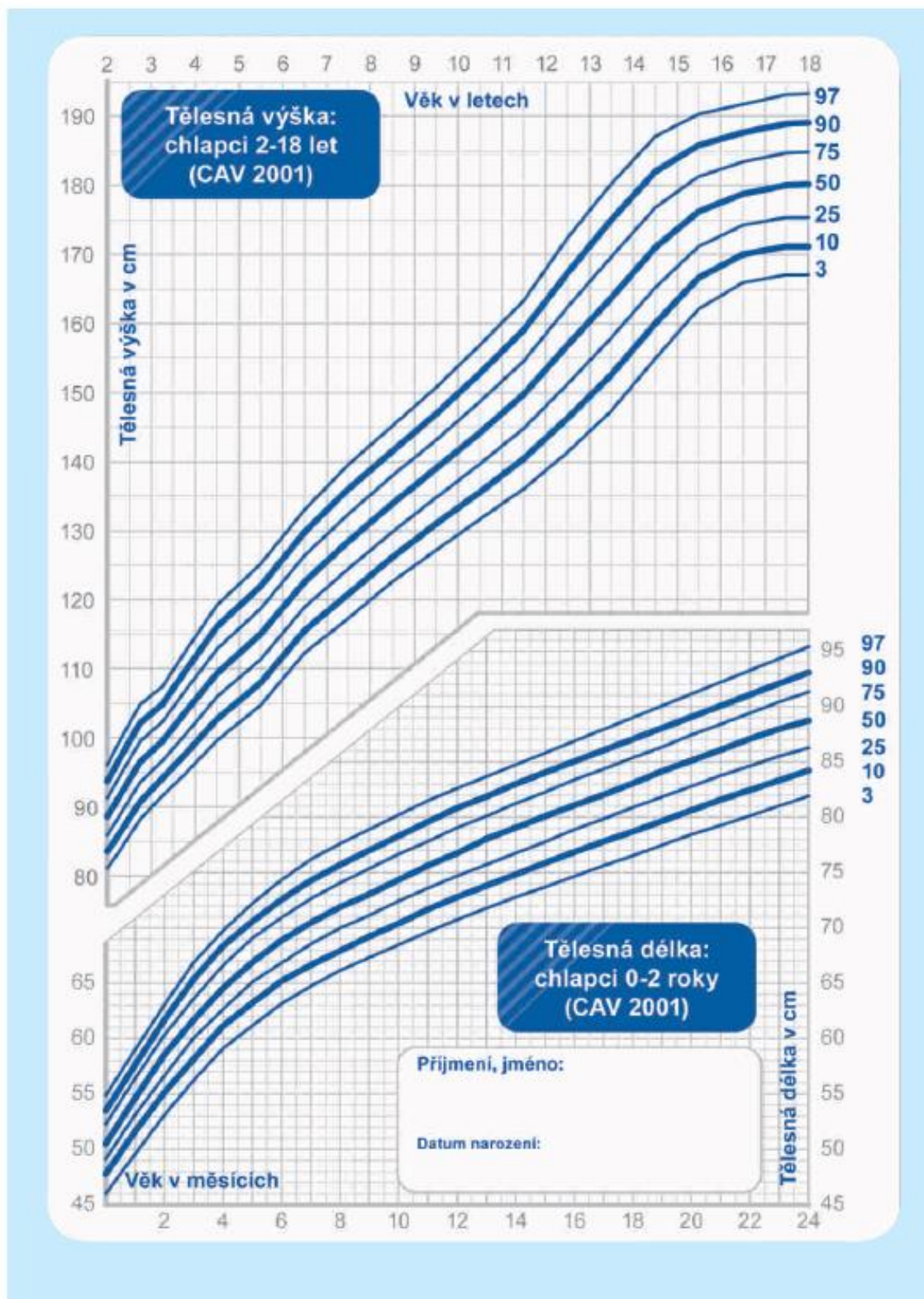
WARD, P. Pediatric Endocrinology for Adult Endocrinologists: an Introduction. Přednáška k předmětu Pediatriy. Peninsula: Peninsula College of Medicine and Dentistry, Universities of Exeter and Plymouth. 2016 [cit. 2016-05-01]. Dostupný z

WWW: <https://www.slideshare.net/PeninsulaEndocrine/paediatric-endocrinology-for-adult-endocrinologists>

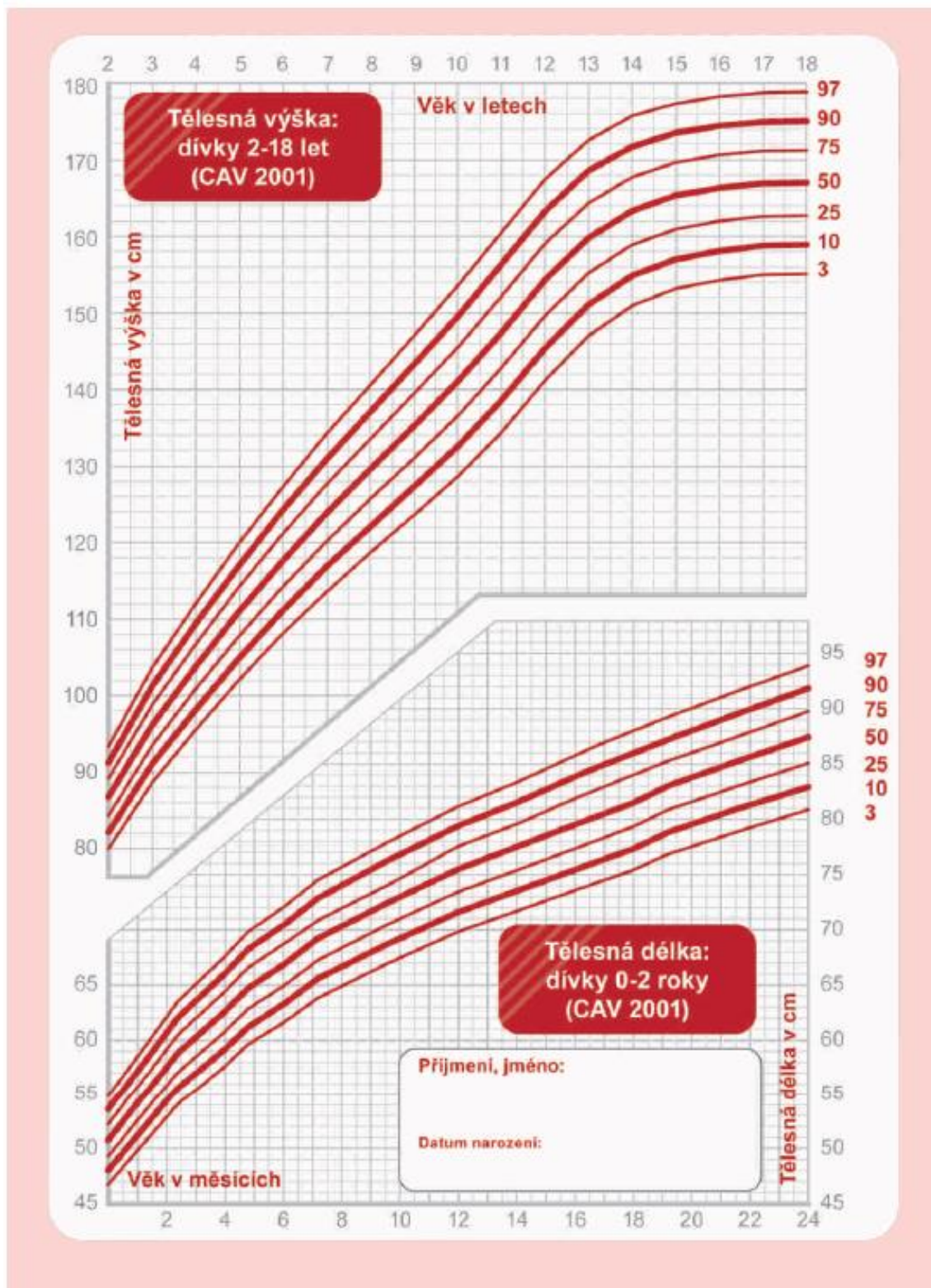
ZAPLETALOVÁ, J. Opožděná puberta. *Pediatric pro praxi*. 2006, **6**, 304–306.

ZAPLETALOVÁ, E., J. LEBL, J. ČERNÁ et al. Nové indikace k léčbě růstovým hormonem u dětí v České Republice. *Pediatric pro praxi*. 2006, **1**, 38–41.

PŘÍLOHY



Příloha 3 Percentilový graf pro hodnocení růstu chlapců od 0–18 let (zdroj: Krásničanová 1998)



Příloha 4 Percentilový graf pro hodnocení růstu dívek ve věku 0–18 let
(Zdroj: Krásničanová 1998)