

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA**  
**KATEDRA ANTROPOLOGIE A GENETIKY ČLOVĚKA**



**Rozdíly v auxologických parametrech dětí s poruchou růstu –  
možnosti diferenciální diagnostiky hypotyreózy**

Differences in the auxological characteristics of children with short  
stature – differential diagnostic possibilities of hypothyreosis

**Rigorózní práce**

**Mgr. Robert Daniš, DiS.**

Praha, 2018

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jsem jen uvedené zdroje a literaturu, které byly řádně citovány. Současně prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze rigorózní práce a verze elektronická jsou totožné. Práce nebyla využita jako závěrečná práce k získání jiného nebo obdobného druhu vysokoškolské kvalifikace.

V Praze dne 14. 8. 2018

Robert Daniš

## **Obsah**

Abstrakt	4
1. Úvod	6
2. Sekulární změny hmotnostní proporcionality a tělesného složení v dětském věku	10
3. Hormonální regulace růstu: růstová restrikce – auxologická diagnostika	12
4. Závěr	15
5. Literatura	16
6. Přílohy	24

## **Abstrakt**

Růst dítěte je multifaktoriální proces kombinující vliv polygenní formy dědičnosti a vlivu prostředí, ve kterém dítě vyrůstá. Socioekonomická úroveň státu a rodiny je určujícím faktorem míry uplatnění genetického růstového potenciálu. V průběhu 20. století docházelo ke zlepšování životních podmínek a ke zvyšování průměrné výšky populace, tzv. sekulární změny. Negativní trendy v životním stylu dnešní společnosti působí na růst spíše restriktivně. Sedavý způsob života spolu s nárůstem prevalence nadváhy a obezity u současných dětí mění jejich růstový profil, zejména v období puberty, a obrací sekulární trend tělesné výšky opačným směrem. Růst je rovněž citlivým indikátorem zdravotního stavu dítěte. Závažná onemocnění chronického a systémového charakteru růst brzdí. Retardace růstu se rozvíjí i u některých endokrinopatií, zejména u deficitu růstového hormonu a hormonů štítné žlázy. Auxologický obraz těchto onemocnění je velmi podobný. Diferencujícím markerem je pouze rozdíl v závažnosti opoždění osifikace karpálních kostí a kostí dlouhého typu při hodnocení kostního věku z rentgenogramu ruky a distálního předloktí. Diagnostický model logistické regrese, vytvořený na základě definování tohoto rozdílu, byl aplikován na vzorek pacientů s růstovou restrikcí. Výsledky diagnostické schopnosti modelu byly charakterizovány poměrně nízkou selektivitou záchytu hypothyreózy, ale vysokou diagnostickou specificitou.

**Klíčová slova:** růst, sekulární trend, poruchy růstu, kostní věk, diagnostický model

## **Abstract**

Child growth is a multifactorial process combining the influence of the polygenic form of inheritance and the influence of the environment in which the child grows up. The socio-economic level of the state and family is a determining factor in the rate of use of genetic growth potential. During the 20th century, the living conditions improved and the average population height increased, so-called secular changes. Negative trends in the lifestyle of today's society tend to grow rather restrictively. The sedentary lifestyle, along with the prevalence of overweight and obesity in current children, changes their growth profile, especially during puberty, and turns the secular trend of the height in the opposite direction. Growth is also a sensitive indicator of the health condition of a child. Serious diseases of the chronic and systemic character inhibit growth. Growth retardation also develops in some endocrinopathies, particularly in growth hormone deficiency and thyroid hormone deficiency. The auxological picture of these diseases is very similar. Differential marker is the only difference in the severity of delay ossification of carpal bones and long bones when assessing bone age from the X-ray of the hand and the distal forearm. The diagnostic logistic regression model, based on the definition of this difference, was applied to a sample of patients with growth restriction. The results of the diagnostic ability of the model were characterized by a relatively low selectivity of capture of hypothyroidism but a high diagnostic specificity.

**Keywords:** growth, secular trend, growth disorders, bone age, diagnostic model

## 1. Úvod

Růst je základním prvkem dětské ontogeneze. Z obecného pohledu růst začíná oplozením vajíčka a končí smrtí jedince. Růst jedince do výšky je však časově omezen, ustává na konci decelerační fáze pubertálního spurtu v důsledku vyčerpání proliferační aktivity chondrocytů epifyzární růstové chrupavky a uzávěru růstových plotének kostí (Karlberg et al., 2003). Růstový profil a finální výška dítěte je primárně determinována geneticky. Genetický růstový potenciál tvoří až 80 % celkového růstu a jeho uplatnění je limitováno faktory prostředí, ve kterém dítě vyrůstá. Tento podíl dokládají i studie heritability tělesné výšky (Rebato et al., 1997; Silventoinen et al., 2008). Genetická podmíněnost výšky, stejně jako ostatních tělesných parametrů, má polygenní formu, tzn., že je růst regulován velkým počtem genů s malým účinkem, jejichž expresivita se sčítá. Jednotlivé geny v polygenním souboru mají tedy aditivní účinek. V různých fázích dětské ontogeneze jsou v polygenním souboru aktivní různé skupiny genů, které cestou rozdílné hormonální regulace určují profil růstu (Czerwinski et al., 2007; Sedlak et al., 2011).

Určující pro míru uplatnění genetického růstového potenciálu je působení environmentálních faktorů, které ovlivňují jeho expresivitu. Základ tohoto komplexu tvoří socioekonomický status státu a socioekonomická úroveň rodiny (Henneberg, van den Berg, 1990). Od tohoto základu se odvíjí další faktory, jako úroveň a dostupnost zdravotní péče, kvalitní výživa apod. (Cole, 2003). Eliminace závažných onemocnění v dětském věku zavedením povinného očkování, neonatálního skríningu kongenitální hypotyreózy, fenylketonurie, kongenitální adrenální hyperplázie a řady metabolických poruch, spolu s dostupnou a kvalitní pediatrikou péčí výrazně přispěl ke zlepšení růstové prognózy dětské populace (Padez, 2003; Arcarleni, 2012).

Možnost ovlivnění růstu zevními faktory je však mnohem širší a týká se běžného života dítěte i celé rodiny. Velmi významný vliv byl prokázán u spánku. Růstový hormon (Growth Hormone; GH), jako hlavní regulátor postnatálního růstu vykazuje výrazný cirkadiální profil sekrece. Maxima produkce dosahuje v nočních hodinách (cca mezi půlnocí a 5. hodinou ranní). Pro dosažení maximálních amplitud sekrece je však nutné, aby dítě bylo v té době v hluboké, tzn. non-REM fázi spánku (Wajnrajch, 2005; Murray, Clayton, 2013). Dlouhé ponocování či nekvalitní spánek s častým buzením může významně snížit frekvenci a výšku sekrečních amplitud (Wajnrajch, 2005; Smyczynska et al., 2012).

Důležitou roli ve fyziologii růstu hraje pohybová aktivita dítěte. Nezastupitelná role mechanické stimulace v regulaci vývoje a růstu postkraniálního skeletu byla doložena i např. v základní teorii formulované Frostem (1996), tzv. teorii mechanostatu. Tato teorie považuje za primární a determinální faktor osteogeneze, skeletálního růstu a remodelace mechanickou stimulaci kosti. Ostatní faktory, jako je hormonální regulace, výživa, genetická determinace či pohlaví jsou pouze faktory vedlejšími, které nemohou vliv mechanického působení nahradit (Frost, 1996, 2000). Opakem je nadměrná fyzická zátěž, jejíž vliv se negativně projeví nejčastěji v akcelerační fázi pubertálního spurtu. Bohužel stále platí, že děti, věnující se vrcholové sportovní aktivitě jsou přetěžovány, tréninkový proces nerespektuje specifika somatického vývoje. Tréninková zátěž tak představuje velmi negativní exogenní faktor, který snižuje růstovou rychlost a tím i ve výsledku uplatnění genetického růstového potenciálu jedince (Mirtz, Chandler, Eysers, 2011).

Soubor environmentálních faktorů je poměrně plastický a mění se v čase. V důsledku pak ovlivňuje růstový profil dítěte a jeho finální výšku (Karlberg, 2002). Na populační úrovni se změny tělesného růstu projevují vždy v delším časovém horizontu jako tzv. změny sekulární. Analýza těchto změn v české populaci byla provedena na základě porovnání růstových dat školních dětí ve věku od 6 do 15 let z Matiegkovy studie z roku 1895 (Matiegka, 1927) se soubory Celostátních antropologických výzkumů dětí a mládeže (CAV) (Vignerová et al., 2006). V důsledku zvyšování socioekonomické úrovně, která s sebou přinášela lepší výživu a lékařskou péči, odstranila dětskou práci a postupně harmonizovala dětský růst, docházelo v posledních sto letech i k nárůstu průměrné tělesné výšky u obou pohlaví ve všech věkových kategoriích. Nejvyšší nárůst byl doložen v pubertálních věkových skupinách, souběžně klesal i věk nástupu puberty. Za posledních sto let tak došlo k urychlení pubertálního růstu až o 3 roky, dnešní děti tak dosahují hodnot tělesné výšky tehdejších 12–15letých již mezi 9. až 11. rokem (Vignerová et al., 2005; Vignerová, Brabec, Bláha, 2006). Např. limitní výšky 140 cm dosahovaly dívky v roce 1895 v průměru ve 13 letech, v roce 1980 již v 11 letech a v posledním 6. CAVu 2001 v 10 letech (Vignerová et al., 2006). S poklesem nástupu puberty došlo i k dřívějšímu ukončení růstu, protože profil pubertálního spurtu se významně neměnil. Zatímco byl růst u chlapců před sto lety ukončen až po 20. roce, v současnosti to je již kolem 17. roku. U dívek je situace podobná, pubertální vývoj je posunut o 2 roky do nižšího věku (Vignerová, Brabec, Bláha, 2006). Dnešní 18letí chlapci dosahují v průměru o 12 cm větší výšky než před sto lety, dívky o 10 cm (Vignerová et al., 2005, 2006). Došlo i ke zvýšení

intenzity růstu v průběhu pubertálního spurtu, zejména v období vrcholu akcelerační fáze. Zatímco byla průměrná růstová rychlost ve vrcholu pubertálního spurtu u chlapců v roce 1951 6,5 cm/rok, v roce 2001 již 7,3 cm/rok. Dívky dosahovaly růstové rychlosti 5,6 cm, resp. 6,6 cm/rok (Vignerová, Brabec, Bláha, 2006). Sekulární akceleraci pubertálního vývoje dokládají i údaje o středním věku menarche u dívek a mutace u chlapců. V roce 1895 byl střední věk menarche 15,1 roku, v roce 1991 13,1 a v roce 2001 13,0 roku. U chlapců střední věk mutace ještě dále klesal, dle CAV 1991 z 14,5 roku, na 13,8 roku v roce 2001 (Vignerová, Brabec, Bláha, 2006; Vignerová et al., 2006).

Trend zvyšování průměrné výšky populace byl doložen i v dalších státech Evropy a světa. Např. srovnání dat z 2. poloviny 20. století u osmi evropských populací a Japonska ve studii Gohlke, Woelfle (2009), dále italská studie, dokládající i regionální rozdíly v intenzitě sekulárních změn (Arcaleni, 2012), portugalská studie (Cardoso, Caninas, 2010), ruská studie (Godina, 2011), studie polské populace (Kulaga et al., 2011, 2013) a další.

Velmi cenné výsledky přináší sledování dlouhodobého trendu změn tělesné výšky populace v rozvojových státech, ve kterých došlo k významné ekonomické prosperitě a tím i ke zvyšování socioekonomické a životní úrovně. Příkladem takových států je zejména Čína a Indie. Porovnání dat čínských dětí ve věku 7 až 18 let z let 1950 a 2005 potvrdilo významný nárůst průměrné výšky ve všech sledovaných věkových kategoriích u obou pohlaví (Ji, Chen, 2008; Chen, Ji, 2013). Změny růstových parametrů v indické populaci dokládá studie Mamidi, Kulkarni, Singh (2011) a Kryst et al. (2018). Trend pozitivního sekulárního trendu v těchto zemích dále pokračuje.

V kontextu se změnami tělesné výšky podléhají sekulárním změnám i ostatní délkové a výškové parametry. Intenzita jejich růstové akcelerace je však rozdílná, dochází ke změnám lineární proporcionality. Jak uvádí studie Meadows a Jantz (1995), která hodnotila změny délky a proporcí dlouhých kostí končetin americké populace v časovém období mezi roky 1800 až 1970, liší se proporcionalita růstu horní a dolní končetiny. Zatímco horní končetina vykazuje k tělesné výšce izometrický růst a tedy se v tomto vztahu proporcionalita nemění, růst dolní končetiny je pozitivně alometrický. Délka dolních končetin se tak v průběhu sekulárního nárůstu tělesné výšky prodlužuje. Uvedená studie potvrdila i výraznější sekulární akceleraci růstu distálních segmentů končetin, zejména na dolní končetině. Pozitivní alometrie je tak ve vztahu k tělesné výšce vyšší u tibie (i fibuly) než u femuru. Ke stejnému



závěru došli i Auerbach a Sylvester (2011). Studie Holliday and Ruff (2001) už před tím u distálního segmentu dolní končetiny, resp. tibie zjistila nejvyšší hodnotu relativní variance ze všech segmentů lidských končetin. Byly nalezeny i rozdíly mezi pohlavím a etnicitou (Jantz, Jantz, 1999; Auerbach, Sylvester, 2011). Výsledky tak ukazují na primární vliv akcelerace růstu kostí dolní končetiny v procesu sekulárního nárůstu tělesné výšky (Padez, Varela-Silva, Bogin, 2009; Auerbach, Sylvester, 2011).

Proporcionalita růstu a zejména vztah poměru délky dolní končetiny k tělesné výšce je často dávána do souvislosti s tzv. environmentálním zdravím. První formulování tohoto vztahu se objevilo v práci Leitch (1951), kde uvádí, že poměr délky dolní končetiny k celkové tělesné výšce může být dobrým indikátorem výživy v raném věku a ukazatelem celkového zdravotního stavu jedince. Od té doby byl tento vztah konfrontován s klinickými daty v řadě studií (přehled v publikaci Bogin, Varela-Silva, 2010). Pozitivní korelace byla prokázána zejména ve vztahu k růstové a vývojové patologii v průběhu dětství a adolescence a dále k rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění a metabolických poruch.

## **2. Sekulární změny hmotnostní proporcionality a tělesného složení v dětském věku (Sedlak, Pařízková, Daniš et al., 2015)**

Na přelomu milénia se v důsledku výrazných změn v životním stylu české společnosti začaly zřetelně uplatňovat negativní fenomény, které proces působení pozitivního sekulárního trendu tělesné výšky výrazně zbrzdily, zastavily a v některých případech i zvrátily. Primární roli hrál zejména nárůst adipozity v populaci (Vignerová et al., 2004). Zvyšování prevalence nadváhy a obezity v dětském věku přinášelo nejen zvýšení rizika známých komorbidit, jako jsou ortopedické problémy, metabolická onemocnění, kardiovaskulární komplikace, psychosociální zátěž a další, ale začalo měnit i růstový profil jedince (Biro, Khoury, Morrison, 2006; Aksglaede et al., 2009).

Srovnání údajů hodnot Body mass indexu (BMI) z CAV 1951 a 2001 doložilo výrazné rozšíření pásem nad 50. percentilem a jejich posun k vyšším hodnotám indexu u obou pohlaví (Vignerová et al., 2007). To dokládá nejen nárůst prevalence nadváhy a obezity, ale ukazuje i na nárůst jejich závažnějších forem. Stejně závažným zjištěním bylo doložení posunu adipozity rebound do nižšího věku (Vignerová et al., 2006). Za posledních 50 let poklesl věk adipozity rebound pro 50. percentil BMI u dívek z 6,4 na 5,2 roku, u chlapců z 6,2 na 4,9 roku. Podstatně výraznější efekt pak je patrný u snížení věku adipozity rebound u jedinců na 90. percentilu BMI, tedy na limitní hranici nadměrné hmotnosti, kde došlo u dívek k poklesu na 4,1 roku, u chlapců na 4,2 roku (Vignerová et al., 2007; Sedlak et al., 2017). Tento jev navíc vykazoval zjevně progresivní trend a koreloval s celkovým nárůstem prevalence nadváhy a obezity v dětském věku (Rolland-Cachera, 1984; Rosario et al., 2010). Byl také doložen vztah poklesu věku adipozity rebound ke zvýšení rizika rozvoje a nárůstu závažnosti obezity v dospělém věku (Roland-Cachera et al., 2006; Chivers et al., 2010).

Nárůst adipozity byl potvrzen i u současných českých předškolních dětí (Sedlak et al., 2015, 2017). Byly porovnávány rozdíly v hodnotách tloušťky kožních řas a procenta tuku u dětí z mateřských škol v Praze a okolí se soubory předškolních dětí z let 1957 a 1977 (Pařízková, 1961, 1977) a také s referenčním souborem z roku 1990 (Bláha et al., 1990). U současných chlapců i dívek byl doložen signifikantní nárůst tloušťky kožních řas, zejména na trupu. Rovněž hodnoty procenta tělesného tuku vykazovaly vysoce významný rozdíl ( $p \leq 0,001$ ) ve smyslu nárůstu adipozity u recentního souboru. Překvapivým zjištěním však bylo, že se nezměnily hodnoty BMI, naopak byl u 5 a 6letých dětí nalezen jejich signifikantní pokles.

Tento jev byl označen jako tzv. skrytá, neboli latentní obezita, kdy při normální hmotnostní proporcionalitě dochází ke změně v poměru uplatnění jednotlivých komponent tělesného složení na celkové tělesné hmotnosti (Sedlak et al., 2017). Za hlavní příčinu latentní obezity označují autoři nedostatek pohybové aktivity, nedostatečnou stimulaci a rozvoj svalové tkáně a její náhradu tkání tukovou.

Výsledky pilotní studie předškolních dětí (Sedlak et al., 2015) přináší v tomto smyslu i validní důkaz o tom, že došlo k alarmujícímu propadu úrovně motorického vývoje a pohybové vyspělosti a ukazují na souvislost s trendy hypokineze až kineziofobie v dnešní populaci. Protože je předškolní věk nejvíce exponovaným obdobím z hlediska rozvoje morfologie a funkce pohybového aparátu, jsou důsledky nedostatečné pohybové aktivity v tomto věku velmi závažné. U předškolních dětí dochází k fixaci základních skeletálních struktur, jako je sagitální zakřivení páteře a podélná nožní klenba. Vytváří se a upevňují i základní, tzv. posturální pohybové stereotypy (Riegerová, 2004). V důsledku nedostatečné pohybové stimulace je jejich vývoj významně narušen (Paříková, 2018). Důsledkem jsou poruchy držení těla, plochá noha s vyosením pat, nefyziologické pohybové vzorce, snížení výkonnosti, koordinace pohybů, rovnováhy atd. To vše ve svém důsledku vede k rozvoji svalových dysbalancí, které jsou hlavní příčinou ortopedických komplikací a bolestivých projevů v pozdějším věku (Riegerová, 2004; Vařeková, Vařeka, 2005).

### **3. Hormonální regulace růstu: růstová restrikce – auxologická diagnostika**

(Daniš, Hill, Sedlak, 2018)

Růst je řízen hormonálně. Fetální růst a růst v kojeneckém věku je regulován nutriční osou (Fowden, 1995; Murphy et al., 2006). Růst je v tomto období málo variabilní, bez vlivu genetické růstové dispozice. Primární roli zde hraje výživa a zdravotní stav organismu (Gluckman, Pinal, 2003; Gicquel, Le Bouc, 2006). V průběhu druhého roku po narození se začíná zapojovat do regulace růstu růstový hormon (GH) (Karlberg, 1989). Od 2. narozenin dítěte přebírá zcela odpovědnost za řízení růstu tzv. somatotropní osa, tedy osa růstový hormon – inzulínu podobný růstový faktor 1 (IGF-1) (Rosenfeld, 2012). Zapojením této osy do regulace růstu se začíná realizovat genetický růstový potenciál dítěte. Dítě ve 2. roce zaujímá tzv. startovní pozici vůči svému genetickému růstovému pásmu, které určuje jeho pozici v populační percentilové síti tělesné výšky (Cameron, 2012). Somatotropní osa pak řídí růst až do konce růstového období (Rosenfeld, 2012). V pubertě je růstový efekt posílen aktivací gonadotropní osy. Produkce příslušných pohlavních hormonů (estrogeny u dívek, testosteron u chlapců) vyvolává pubertální růstový spurt (Karlberg et al., 2003). Na fyziologickém růstu dítěte participují i další hormonální osy, zejména osa tyreoidální. Hormony štítné žlázy jsou nezbytné jak pro proliferační děje, tak pro děje diferenciační, jejich nedostatek je spojen jak s výraznou retardací růstu, tak i vývoje (Kalvachová, 2011).

Somatotropní osa je ve všech svých etážích ovlivnitelná environmentálními faktory. Je to zejména výživa dítěte, kdy malnutrice může být významným restriktorem růstu. Při hladovění dochází k rychlému vzestupu hladin GH, produkce IGF-1 pak v důsledku regulace negativní zpětnou vazbou klesá (Brambilla et al., 2018). IGF-1 je také výrazně suprimován při zánětlivé reakci organismu (Street et al., 2004; Wong et al., 2010). Z tohoto důvodu dochází u chronických onemocnění gastrointestinálního traktu (GIT) dítěte, u autoimunitních onemocnění GIT a také u potravinových alergií ke zvýraznění růstové retardace, neboť se zde kombinuje negativní účinek malnutrice a vlivu cytokinů na sekreci IGF-1 (Heuschkel et al., 2008; Gupta et al., 2011). Růstová retardace jako důsledek poruchy sekrece GH představuje pouze cca 2 % z celku růstových poruch (Shalet et al., 1998; Richmond, Rogol, 2008). Parciální i kompletní deficit GH zpomaluje nejen růst dítěte, ale opoždí i jeho biologický vývoj. Další příčinou růstové retardace může být i nedostatečná sekrece hormonů štítné žlázy, tzv. hypotyreóza, která v dětském věku vzniká nejčastěji jako pozdní důsledek autoimunitního zánětu žlázy (de Vries, Bulvik, Phillip, 2009; Kalvachová, 2011; Lebl et al., 2016).

Poruchy růstu, i když mají různou etiologii, vykazují velmi podobnou auxologickou symptomatologii. Klinický obraz růstové retardace je charakterizován hraniční nebo nedostatečnou růstovou rychlostí, růstem pod genetickým růstovým pásmem, predikcí finální výšky pod limitní hranicí určenou genetickým růstovým potenciálem a opožděním biologického vývoje (Rose, Vogiatzi, Copeland, 2005; Oostdijk et al., 2009). Podrobnější rozlišení není většinou na základě jednotlivých markerů možné. Je tak nutné přistoupit k analýze jejich vzájemného vztahu. Vedle hodnocení růstových parametrů patří k základům auxologického vyšetření posouzení biologické zralosti dítěte. To je v klinické praxi prováděno na základě stanovení tzv. kostního věku, který vykazuje vysokou korelační závislost s celkovým růstem a fázemi pubertálního spurtu (Krásničanová, 2005). Kostní věk je hodnocen z rentgenogramu autopodia ruky a distálního konce předloktí. Při hodnocení rentgenogramu je důležité rozlišit osifikaci kostí dlouhého typu (falangy, metakarpy a kosti předloktí) a kostí zápěstí. U zdravých dětí probíhá osifikace těchto oddílů, tzv. kompartmentů, synchronně, u růstových poruch se však může velmi významně lišit, protože odráží regulační aktivitu hlavních hormonálních os na celkovém růstu dítěte (Gilsanz, 2010; Murray, Clayton 2013). To je velmi důležité zejména v diagnostice endokrinních poruch. Hodnocení stupně vývoje jednotlivých oddílů rentgenogramu ruky může napovědět, jakým směrem se má ubírat další diagnostický postup. Významné opoždění osifikace karpálních kostí ve vztahu k nižšímu opoždění kostí dlouhého typu bylo pozorováno u nedostatečné funkce štítné žlázy (Bassett, Williams, 2003; Murphy, Williams, 2004; Gogakos, Bassett, Williams, 2010), zatímco jiné diagnózy, spojené s nedostatečným růstem, tento rozdíl nevykazovaly.

Hormony štítné žlázy, konkrétně trijodtyronin (T3) regulují diferenciační děje přímo v metafyzárních růstových ploténkách a uplatňují se i v hypertrofické zóně epifyzární růstové chrupavky (Williams, 2013). U hypotyreotických stavů v období aktivního růstu dochází k dezorganizaci chondrocytů v proliferační zóně růstové chrupavky, což vede k poruchám ve struktuře chrupavčité a následně i kostní tkáně, k poruchám mineralizace kosti a abnormalitám při remodelačních procesech (Forrest et al., 1996; Göthe et al., 1999; Williams, 2013). Již historická studie Wilkins (1941) přinesla informace o významném opoždění osifikace a růstu kostí postkraniálního skeletu v důsledku nedostatku hormonů štítné žlázy, spojenou s jejich nedostatečnou kalcifikací. Skeletální dysmorfie v důsledku nedostatečně kompenzované hypotyreózy v dětském věku byly popsány i řadou dalších autorů (Coindre et al., 1986; Mosekilde, Eriksen, Charles, 1990; Bassett, Williams, 2018), stejně jako poruchy

kostní denzity (Murphy, Williams, 2004; Wojcicka, Bassett, Williams, 2013; Murray, Clayton, 2013).

Možnost diagnostického využití rozdílu v závažnosti opoždění vývoje kompartmentů rentgenogramu ruky a distálního předloktí (hodnoceno metodou TW3; Tanner et al., 2001) pro odhalení hypotyreózy v dětském věku byla sledována s využitím diagnostického prediktivního modelu (Daniš, Hill, Sedlak, 2018). Model logistické regrese byl vytvořen na základě růstových dat 166 dětí (106 chlapců, 60 dívek) ve věku od 4 do 18 let, vyšetřených v průběhu let 2007–2013 pro nedostatečný růst na Endokrinologickém ústavu v Praze. Diagnostická validita modelu byla poté testována na 104 náhodně vybraných pacientech se známou růstovou diagnózou (hypotyreóza, deficit růstového hormonu – parciální a kompletní, konstituční opoždění růstu a vývoje). Definovaný rozdíl v opoždění osifikace a vývoje kompartmentů vykazoval poměrně nízkou úspěšnost záchytu hypotyreózy (20 %), ale vysokou diagnostickou specificitu (60 %) (Daniš, Hill, Sedlak, 2018).

#### **4. Závěr**

Růst dítěte je komplexní proces s kauzální závislostí genetické růstové vlohy a environmentálních faktorů. Negativní trendy životního stylu, v současné době zejména nedostatek pohybové aktivity a nevhodná výživa, hrají v růstové bilanci negativní roli. Nárůst prevalence nadváhy a obezity v dětské populaci a pokles rozvoje obezity do předškolního věku významně zvyšují riziko rozvoje a závažnosti komorbidit v adolescentním a dospělém věku. Hormonální aktivita tukové tkáně pak ovlivňuje nástup a průběh puberty, což se v dlouhodobějším časovém horizontu může projevit i v populačních, tzv. sekulárních změnách růstu a průměrné výšky celé populace.

Růst je citlivý na celou řadu patofyziologických mechanismů, proto je opoždění růstu a rozvoj růstové retardace symptomem řady závažných poruch a onemocnění. Sledování růstu dítěte může včas zachytit zpomalení růstové rychlosti s vychýlením jeho růstové pozice mimo geneticky predikované pásmo. Takovýto stav vždy vyžaduje objasnění příčiny. Ve výsledku tak může být základní onemocnění včas zachyceno a léčeno. Normalizace růstu, často s kompenzační akcelerací, je pak spolehlivým indikátorem úspěšnosti léčby.

## 5. Literatura

Akskgaede L, Juul A, Olsen LW, Sørensen TI (2009) Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One* 4(12): e8450.

Arcaleni E (2012) Secular trend and regional differences in the stature of Italians. *J Anthropol Sci* 90: 233–237.

Auerbach BM, Sylvester AD (2011) Allometry and apparent paradoxes in human limb proportions: Implications for scaling factors. *Am J Phys Anthropol* 144(3): 382–391.

Bassett JHD, Williams GR (2003) The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* 14(8): 356–364.

Bassett JHD, Williams GR (2018) Analysis of physiological responses to thyroid hormones and their receptors in bone. *Methods Mol Biol* 1801: 123–154.

Biro FM, Khoury P, Morrison JA (2006) Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl* 29(1): 272–277.

Bláha P, Bošková R, Zemková D et al. (1990) *Antropometrie českých předškolních dětí ve věku od 3 do 7 let*. Praha: Ústav sportovní medicíny.

Bogin B, Varela-Silva MI (2010) Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *Int J Environ Res Public Health* 7(3): 1047–1075.

Brambilla F, Santonastaso P, Caregaro L, Favaro A (2018) Growth hormone and insulin like growth factor 1 secretions in eating disorders: Correlations with psychopathological aspects of the disorders. *Psychiatry Res* 263: 233–237.

Cameron N (2012) The human growth curve, canalization and catch-up growth. In Cameron N, Bogin B (eds) *Human growth and development*. 2nd ed. London: Elsevier: 1–22.

Cardoso HFV, Caninas M (2010) Secular trends in social class differences of height, weight and BMI of boys from two schools in Lisbon, Portugal (1910–2000). *Econ Hum Biol* 8(1): 111–120.

Coindre JM, David JP, Rivière L, Goussot JF, Roger P, de Mascarel A, Meunier PJ (1986) Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement. A histomorphometric study. *Arch Intern Med* 146(1): 48–53.



Cole TJ (2003) The secular trend in human physical growth: a biological view. *Econ Hum Biol* 1(2): 161–168.

Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Wurzbacher K, Demerath EW, Towne B, Siervogel RM (2007) Genetic factors in physical growth and development and their relationship to subsequent health outcomes. *Am J Hum Biol* 19(5): 684–691.

Daniš R, Hill M, Sedlak P (2018) Differences in the auxological characters of children with short stature – Differential diagnostic possibilities of hypothyreosis. *HOMO* 69(3): 139–145.

de Vries L, Bulvik S, Phillip M (2009) Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 94(1): 33–37.

Forrest D, Hanebuth E, Smeyne RJ, Everds N, Stewart CL, Wehner JM, Curran T (1996) Recessive resistance to thyroid hormone in mice lacking thyroid hormone receptor beta: evidence for tissue-specific modulation of receptor function. *EMBO J* 15(12): 3006–3015.

Fowden AL (1995) Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 7(3): 351–363.

Frost HM (1996) Perspectives: a proposed general model of the „mechanostat“ (suggestions from a new skeletal-biologic paradigm). *Anat Rec* 244(2): 139–147.

Frost HM (2000): Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 1(1): 5–9.

Gicquel C, Le Bouc Y (2006). Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res* 65(Suppl 3): 28–33.

Gilsanz V (2010) Pediatric assessment of skeletal growth. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 1(Suppl 1): 11–18.

Gluckman PD, Pinal CS (2003) Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *J Nutr* 133(5 Suppl 2): 1741S–1746S.

Godina EZ (2011) Secular trends in some Russian populations. *Anthropol Anz* 68(4): 367–377.

Gogakos AI, Bassett JHD, Williams GR (2010) Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys* 503(1): 129–136.

Gohlke B, Woelfle J (2009) Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend? *Dtsch Arztebl Int* 106(23): 377–382.

Göthe S, Wang Z, Ng L, Kindblom JM, Barros AC, Ohlsson C, Vennström B, Forrest D (1999) Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. *Genes Dev* 13(10): 1329–1341.

Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, McCracken M, Vittinghoff E (2011) Sex differences in statural growth impairment in Crohn's disease: role of IGF-1. *Inflamm Bowel Dis* 17(11): 2318–2325.

Henneberg M, van den Berg ER (1990) Test of socioeconomic causation of secular trend: stature changes among favored and oppressed South Africans are parallel. *Am J Phys Anthropol* 83(4): 459–465.

Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A (2008) Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 14(6): 839–849.

Holliday TW, Ruff CB (2001) Relative variation in human proximal and distal limb segment lengths. *Am J Phys Anthropol* 116(1): 26–33.

Chen TJ, Ji CHY (2013) Secular change in stature of urban Chinese children and adolescents, 1985–2010. *Biomed Environ Sci* 26(1): 13–22.

Chivers P, Hands B, Parker H, Bulsara M, Beilin LJ, Kendall GE, Oddy WH (2010) Body mass index, adiposity rebound and early feeding in a longitudinal cohort (Raine study). *Int J Obes (Lond)* 34(7): 1169–1176.

Jantz LM, Jantz RL (1999) Secular change in long bone length and proportion in the United States, 1800–1970. *Am J Phys Anthropol* 110(1): 57–67.

Ji CHY, Chen TJ (2008) Secular changes in stature and body mass index for Chinese youth in sixteen major cities, 1950s–2005. *Am J Hum Biol* 20(5): 530–537.

Kalvachová B (2011) Štítná žláza v ordinaci praktického lékaře pro děti a dorost. *Pediatr praxi* 12(2): 91–93.

Karlberg J (1989) A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 350: 70–94.

Karlberg J (2002) Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 57(Suppl 2): 19–30.

Karlberg J, Kwan CHW, Glander L, Albertsson-Wikland K (2003) Pubertal growth assessment. *Horm Res* 60(Suppl 1): 27–35.

Krásničanová H (2005) Vztah sexuální a skeletální maturace a hodnocení biologického věku v pediatrii. *Čes-slov Pediatr* 60(6): 365–372.

Kryst Ł, Żegleń M, Woronkiewicz A, Das R, Saha R, Das S, Dasgupta P (2018) Long-term changes in body proportions since 1952 to 2011 in children and adolescents from Kolkata (India). *Anthropol Anz* 75(3): 201–213.

Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Palczewska I, Zajączkowska M, Zwolińska D, Krynicki T, Wasilewska A, Moczulska A, Morawiec-Knysak A, Barwicka K, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, Huiqi P (2011) Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr* 170(5): 599–609.

Kułaga Z, Grajda A, Gurzkowska B, Gózdź M, Wojtyło M, Świąder A, Rózdzyńska-Swiatkowska A, Litwin M (2013) Polish 2012 growth references for preschool children. *Eur J Pediatr* 172(6): 753–761.

Lebl J, Al Taji E, Koloušková S, Průchová Š, Šnajderová M, Šumník Z (2016) *Dětská endokrinologie a diabetologie*. Praha: Galén.

Leitch I (1951) Growth and health. *Br J Nutr* 5(1): 142–151.

Mamidi RS, Kulkarni B, Singh A (2011) Secular trends in height in different states of India in relation to socioeconomic characteristics and dietary intakes. *Food Nutr Bull* 32(1): 23–34.

Matiegka J (1927) *Somatologie školní mládeže. Vývin a vzrůst dítěte a dospívající mládeže školní po stránce tělesné*. Praha: Česká akademie věd a umění.

Meadows L, Jantz RL (1995) Allometric secular change in the long bones from the 1800s to the present. *J Forensic Sci* 40(5): 762–767.

- Mirtz TA, Chandler JP, Eysers CHM (2011) The effects of physical activity on the epiphyseal growth plates: a review of the literature on normal physiology and clinical implications. *J Clin Med Res* 3(1): 1–7.
- Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P (1990) Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19(1): 35–60.
- Murphy E, Williams GR (2004) The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61(3): 285–298.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL (2006) Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 27(2): 141–169.
- Murray PG, Clayton PE (2013) Endocrine control of growth. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 163C(2): 76–85.
- Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM (2009) Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res* 72(4): 206–217.
- Padez C (2003) Secular trend in stature in the Portuguese population (1904–2000). *Ann Hum Biol* 30(3): 262–278.
- Padez C, Varela-Silva MI, Bogin B (2009) Height and relative leg length as indicators of quality of the environment among Mozambican juveniles and adolescents. *Am J Hum Biol* 21(2): 200–209.
- Paříková B (2018) *Sekulární změny lineární proporcionality českých předškolních dětí*. Diplomová práce. Praha: Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy.
- Pařízková J (1961) Total body fat and skinfold thickness in children. *Metabolism* 10: 794–807.
- Pařízková J (1977) *Body fat and physical fitness. Body composition and lipid metabolism in different regimes of physical activity*. The Hague: Martinus Nijhoff B.V./Medical Division.
- Rebato E, Salces I, San Martín L, Rosique J, Hauspie R, Susanne C (1997) Age variations in sibling correlations for height, sitting height and weight. *Ann Hum Biol* 24(6): 585–592.

- Riegerová J (2004) Hodnocení posturálních funkcí a pohybových stereotypů u dětské populace nesportovců a dětí zabývajících se různými druhy sportovní činnosti. *Čes Antropol* 54: 169–171.
- Richmond EJ, Rogol AD (2008) Growth hormone deficiency in children. *Pituitary* 11(2):115–120.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E (1984) Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 39(1): 129–135.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F (2006) Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond)* 30(Suppl 4): S11–S17.
- Rosario AS, Kurth BM, Stolzenberg H, Ellert U, Neuhauser H (2010) Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003–2006). *Eur J Clin Nutr* 64(4): 341–349.
- Rose SR, Vogiatzi MG, Copeland KC (2005) A general pediatric approach to evaluating a short child. *Pediatr Rev* 26(11): 410–420.
- Rosenfeld RG (2012) Endocrine control of growth. In Cameron N, Bogin B (eds) *Human growth and development*. 2nd ed. London: Elsevier: 109–121.
- Sedlak P, Bláha P, Brabec M, Vignerová J, Janoušek S, Riedlová J, Stříbrná L (2011) Monitoring the growth dynamics of somatic traits based on a semi-longitudinal study. *HOMO* 62(2): 144–158.
- Sedlak P, Pařízková J, Daniš R, Dvořáková H, Vignerová J (2015) Secular changes of adiposity and motor development in Czech preschool children: lifestyle changes in fifty-five year retrospective study. *Biomed Res Int* doi:10.1155/2015/823841.
- Sedlak P, Pařízková J, Procházková L, Cvrčková L, Dvořáková H (2017) Secular changes of adiposity in Czech children aged from 3 to 6 years: latent obesity in preschool age. *Biomed Res Int* doi:10.1155/2017/2478461.

Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM (1998) The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 19(2): 203–223.

Silventoinen K, Pietiläinen KH, Tynelius P, Sørensen TI, Kaprio J, Rasmussen F (2008) Genetic regulation of growth from birth to 18 years of age: the Swedish young male twins study. *Am J Hum Biol* 20(3): 292–298.

Smyczynska J, Stawerska R, Lewinski A, Hilczer M (2012) Growth hormone (GH) peak after falling asleep reflects spontaneous nocturnal GH secretion, however is not corresponding to the results of GH stimulating tests in children with short stature. *Neuro Endocrinol Lett* 33(1): 37–41.

Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hübner C, Giovannelli G, Ziveri MA, Bacchini PL, Bernasconi S, Sans Sebastianiano G, Savage MO (2004) Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1beta and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 61(4): 159–164.

Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N (2001) *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method)*. London – Edinburgh – New York – Philadelphia – St. Louis – Sydney – Toronto: W. B. Saunders.

Vařeková R, Vařeka I (2005) Svalové dysbalance ve vztahu k pohlaví, věku a tělesné konstituci u dětí školního věku. *Rehab* 42(2): 95–101.

Vignerová J, Bláha P, Ošancová K, Roth Z (2004) Social inequality and obesity in Czech school children. *Econ Hum Biol* 2(1): 107–118.

Vignerová J, Bláha P, Brabec M, Kobzová J, Krejčovský L, Riedlová J (2005) Long-term changes in the growth of Czech children population. *Čs Pediatri* 60(5): 274–280.

Vignerová J, Brabec M, Bláha P (2006) Two centuries of growth among Czech children and youth. *Econ Hum Biol* 4(2): 237–252.

Vignerová J, Riedlová J, Bláha P, Kobzová J, Krejčovský L, Brabec M, Hrušková M (2006) *6. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001 Česká republika*. Praha: PřF UK a SZÚ.

- Vignerová J, Humeníková L, Brabec M, Riedlová J, Bláha P. (2007) Long-term changes in body weight, BMI, and adiposity rebound among children and adolescents in the Czech Republic. *Econ Hum Biol* 5(3): 409–425.
- Wajnrajch MP (2005) Physiological and pathological growth hormone secretion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18(4): 325–338.
- Wilkins L (1941) Epiphyseal dysgenesis associated with hypothyroidism. *Am J Dis Child* 61: 13–34.
- Williams GR (2013) Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J* 2(1): 3–13.
- Wojcicka A, Bassett JHD, Williams GR (2013) Mechanisms of action of thyroid hormones in skeleton. *Biochim Biophys Acta* 1830(7): 3979–3986.
- Wong SC, Smyth A, McNeill E, Galloway PJ, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF (2010) The growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children and adolescents with inflammatory bowel disease and growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73(2): 220–228.

## **6. Přílohy**

### Příloha č. 1

Sedlak P, Pařízková J, Daniš R, Dvořáková H, Vignerová J (2015) Secular changes of adiposity and motor development in Czech preschool children: lifestyle changes in fifty-five year retrospective study. *Biomed Res Int* doi:10.1155/2015/823841.

### Příloha č. 2

Daniš R, Hill M, Sedlak P (2018) Differences in the auxological characters of children with short stature – Differential diagnostic possibilities of hypothyreosis. *HOMO* 69(3): 139–145.