

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

**Antropologie a genetika člověka**  
**Studijní obor: Biologie**



**Adéla Brusová**

**Vliv zvýšené hladiny kortikoidů na růst a kostní tkáň dítěte**

Effect of elevated levels of corticoid hormones on child growth and bone tissue

**Bakalářská práce**

Školitel: doc. RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.

Praha, 2016

## **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně, a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 20. 4. 2016

Podpis

## **Abstrakt**

Tématem bakalářské práce je zmapování účinku suprafyziologických dávek kortikoidních hormonů na rostoucí organizmus. Zejména negativní účinek na celkový růst dítěte a rozvoj kostní denzity je doložen u glukokortikoidů, resp. kortizolu a jeho derivátů. Primárním zdrojem zvýšené hladiny kortikoidů v organismu jsou léčebné indikace. Jejich protizánětlivé a imunosupresivní účinky jsou využívány při léčbě řady onemocnění (těžké a často opakované infekce, chronická onemocnění - zejména GIT, autoimunitní onemocnění apod.). Vzácným zdrojem hyperkortikalizmu jsou v dětském věku hormonálně aktivní nádory (karcinom kůry nadledvin). Zvláštní pozornost je v tomto výčtu věnovaná studiím, sledujícím ovlivnění růstu, resp. finální výšky a kvality kostní tkáně u pacientů s astma bronchiale na dlouhodobé terapii inhalačními kortikoidy.

## **Klíčová slova**

Glukokortikoidy, růst, inhalační glukokortikoidy, IGF-I, kostní tkáň, růst

## **Abstract**

This Bachelor's thesis examines the effect of elevated level of corticoid hormones on growing organism. The negative effect of glucocorticoid hormones and their derivatives is evidenced especially on child growth and growth of bone density. Primary source of the elevated level of corticoids in organism are medicaments. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of the glucocorticoids are used in medical treatment of various diseases (infections, chronic diseases – especially GIT, autoimmune diseases etc.). The rare source of the hypercorticoidism in childhood are hormonally active tumors (the tumor of the adrenal cortex). The main part of the Bachelor's thesis deals with impact of long-term inhalation of glucocorticoid hormones on body height and quality of bone tissue of the patients with astma bronchiale.

## **Keywords**

Glucocorticoids hormone, bone tissue, growth, inhalation corticosteroids, IGF-I

# Obsah

<b>1. Úvod.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Kortikosteoridy .....</b>	<b>2</b>
1.1. Glukokortikoidy .....	3
1.2. Mineralokortikoidy.....	4
1.3. Androgeny .....	4
<b>2. Tělesný růst.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Účinky glukokortikoidů v organizmu .....</b>	<b>7</b>
3.1. Kostní tkáň .....	7
3.2. Vliv glukokortikoidů na kostní tkáň a růst.....	9
3.3. Imunosupresivní účinek a antialergenní působení .....	12
3.4. Antiproliferační účinek.....	13
<b>4. Změna hladiny kortikoidních hormonů v těle .....</b>	<b>13</b>
4.1. Hypokortikalizmus .....	13
4.1.1. Addisonova nemoc .....	14
4.1.2. Kongenitální adrenální hyperplázie (CAH).....	14
4.1.3. Familiární deficit glukokortikoidů (FGD).....	16
4.1.4. Syndrom tří A (triple A, Allgroveho syndrom).....	17
4.2. Hyperkortikalizmus .....	17
4.2.1. Glukokortikoidy .....	17
4.2.2. Mineralokortikoidy.....	19
4.2.3. Nádory, vedoucí k zvýšené produkci kortikosteroidů .....	19
<b>5. Klinická léčba pomocí glukokortikoidů.....</b>	<b>20</b>
5.1. Přehled onemocnění .....	20
5.2. Typy indikace.....	20
5.3. Astma .....	21
5.3.1. Příznaky.....	22
5.3.2. Rizikové faktory a léčba.....	22

5.3.3. Situace v ČR.....	23
5.3.4. Důvody výskytu astmatu a jeho prevence .....	24
5.3.5. Vitamín D a jeho vliv na astma .....	25
5.3.6. Nežádoucí účinky ICS při léčbě astmatu.....	25
<b>6. Závěr.....</b>	<b>29</b>
<b>Seznam použité literatury.....</b>	<b>30</b>

## Seznam zkratek

17-OH	17-hydroxykortikosteroid
21-OH	21-hydroxyláza
AB	Astma bronchiale
ACTH	Adrenokortikotropní hormon
BMD	Kostní denzita
CAH	Kongenitální adrenální hyperplázie
CNS	Centrální nervová soustava
CS	Cushingův syndrom
CRH	kortikoliberin
Cyp21	Též CYP21A2, gen kódující enzym 21- hydroxylázu
DHEAS	Dehydroepiandrosteron sulfát
ECT	Extracelulární prostor
FGD	Familiární deficit glukokortikoidů
FSH	Folikuly stimulující hormon
GH	Růstový hormon
GIT	Gastrointestinální ústrojí
GnRH	Gonadoliberin
GRP	Genetický růstový potenciál
ICS	Inhalační kortikosteroidy
IgE	Imunoglobulin E, uvolňuje mediátory zánětu
IGF-I	Insulin - like growth factor I; inzulínu podobný růstový faktor
MC2R	Melanocortin-2 receptor, též ACTH receptor
MRAP	Příslušenství Protein 2 melanokortinový Receptor

PTH	Parathormon
RTG	Rentgenové vyšetření
SDS	Skóre směrodatné odchylky, též Z-skóre
TH1	Pomocný helper TH lymfocytů CD4, stimulují buněčnou imunitu
TH2	Pomocný helper TH lymfocytů CD4, při zvýšené aktivitě souvisí s atopií a produkcí IgE

# 1. Úvod

Již od roku 1948, kdy americký lékař Philipe Showalter Hench poprvé aplikoval kortizol jako lék pacientce s velmi pokročilou formou revmatické artritidy, je v podvědomí veřejnosti kortizol vnímán jako zázračný lék. Výsledky po léčbě kortizolem byly ve velmi krátkém čase neuvěřitelně pozitivní. Americký chemik Edward Calvin Kendall, který tento steroidní hormon objevil, za něj získal v roce 1950 Nobelovu cenu. Časem se zjistilo, že kortizol má velkou řadu vedlejších účinků. Dosud je touto látkou léčeno velké množství pacientů, kteří jsou ohroženi jejími negativními vlivy.

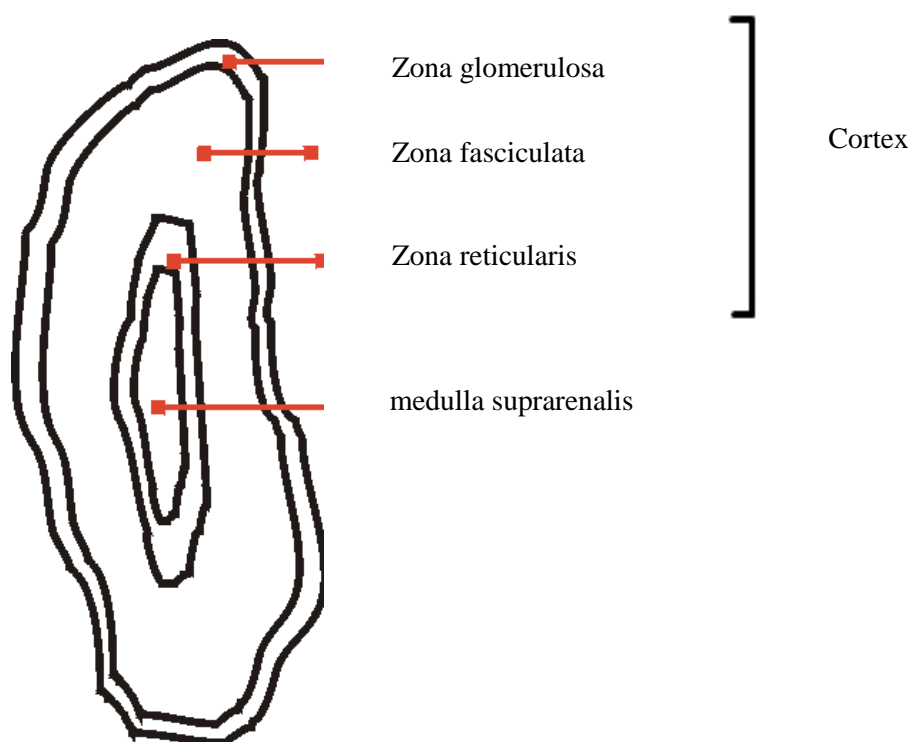
Kortizol je hormon, který pomáhá organismu odolávat stresovým situacím, jako je stres, nadměrná tělesná námaha, hladovění aj. Řadíme jej mezi steroidní hormony. Jedná se o glukokortikoid, který je produkován kůrou nadledvin. Jeho produkce je řízena adrenokortikotropním hormonem (ACTH), který se tvoří v adenohipofýze.

Nadměrné množství glukokortikoidů v těle může být způsobeno nejrůznějšími nemocemi, nádory (nádory kůry nadledvin aj.). Ve většině případů však onemocnění vzniká aplikací medikamentů (astma, alergie, lupénka aj.). Nadměrné množství glukokortikoidů v těle vede k negativním změnám v organismu. Mezi nejčastější patologické změny, spojené se zvýšenou hladinou glukokortikoidů v těle řadíme Cushingův syndrom, glukokortikoidy indukovanou osteoporózu. S ní je spojen útlum kostní remodelace a zvýšené riziko zlomenin. U dětí se hyperkortikalismus může projevit zpomalením až zástavou růstu. Glukokortikoidy zamezují ukládání vápníku do kostí a tím negativně ovlivňují kostní denzitu. Protože jsou kortikoidy pro jejich protizánětlivé a imunosupresivní účinky využívány při léčbě řady onemocnění (těžké a často opakované infekce, chronická onemocnění - zejména GIT, autoimunitní onemocnění apod.) je úkolem bakalářské práce podat přehled možných negativních účinků ve vztahu k růstu a vývoji kostní tkáně. Zvláštní pozornost je v tomto výčtu věnovaná studiím, sledujícím ovlivnění růstu, resp. finální výšky a vývoje denzity u pacientů s astma bronchiale na dlouhodobé terapii inhalačními kortikoidy.



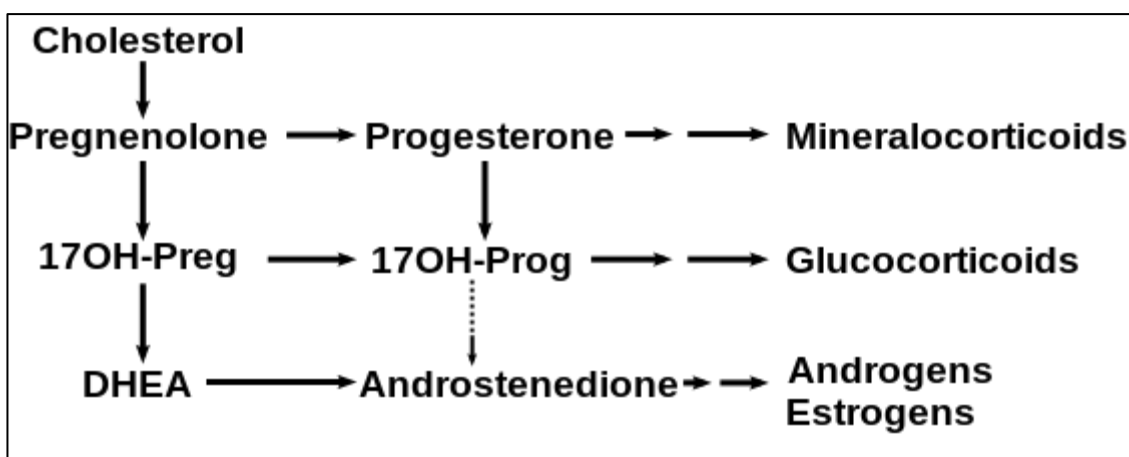
# 1. Kortikosteoidy

Kortikosteroidy řadíme mezi steroidní hormony, které jsou odvozené od cholesterolu. Vznikají v kůře nadledvin. Nadledviny jsou párový orgán uložený v tukovém pouzdře a nasedají na horní pól ledvin. Skládají se ze dvou částí. Z kůry nadledvin, která je mezodermálního původu a z dřene nadledvin, která je původem z ektodermu. Dřeň nadledvin je modifikované sympatické ganglium, které vychází z nervové soustavy. Má důležitou roli při akutním stresu, kde vylučuje katecholamin do krve. Tam se katecholamin naváže na adrenergní receptory a to způsobí okamžitou reakci (např. zvýšení krevního tlaku, srdeční frekvence aj.). Ve svrchní části kůry nadledvin (*zona glomerulosa*) vznikají mineralokortikoidy. Ve střední vrstvě (*zona fasciculata*) dochází k produkci glukokortikoidů. V poslední vrstvě, která je uložena nejhluběji, v *zona reticularis*, najdeme místo tvorby androgenů (Boul, a další, 2010; Jana a další, 2010).



Obr. 1. Průřez nadledvinou s popisem jednotlivých částí. Zpracováno podle Scarone, 2015.

Kortikoidy mají za úkol chránit organismus vůči stresu. Zajišťují neustálý dostatek glukózy, aby ji měl mozek stále potřebné množství a nedošlo k hypoglykemii. Také ovlivňují krevní oběh, chrání organismus před alergickými reakcemi a záněty. Kortikosteroidy pronikají přes plazmatickou membránu (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).



Obr. 2. Druhy kortikosteroidů a jejich dělení. Převzato z Stannered, 2007.

### 1.1. Glukokortikoidy

Glukokortikoidy vznikají v *zona fasciculata* v kůře nadledvin. Meziprodukty jsou pregnenolon a progesteron (obrázek 2). Nejvýznamnějším glukokortikoidem u člověka je kortizol. Jedná se o hormon nerozpustný ve vodě, pro který existují v krvi přenašeče. Ihned po vzniku exocytózou je uvolněn do krve a pomocí bílkoviny transcortin transportován po těle. Celý tento proces je řízen gonádotropním hormonem ACTH, který je součástí hypotalamohypofyzární osy (Boul a další, 2010; Boumpas a další, 1993).

Glukokortikoidy jsou pro tělo velmi důležité. Pomáhají odolávat stresu, podněcují štěpení bílkovin ve svalech. Mezi schopnosti glukokortikoidů patří také využití glukózy v periferních tkáních. Díky tomu mají glukokortikoidy antiinzulínový a diabetogenní účinek. Podporují přeměnu aminokyselin na sacharidy a tím dokáží zvýšit produkci glykogenu, který se následně ukládá v játrech (glukoneogeneze). Jeden ze způsobů zvýšení syntézy glykogenu je dodání aminokyselin, které vznikly degradací proteinů (např. v kostních či svalových buňkách). U tukové tkáně pomáhá uvolňovat mastné kyseliny pomocí jiných hormonů (lipolýza). Ve vyšším množství mají glukokortikoidy protizánětlivé a imunosupresivní účinky. Mají schopnost tlumit záněty a přehnané imunitní reakce organismu (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

Glukokortikoidy dokáží zamezit včlenění aminokyselin do proteinů a tím dochází k jejich degradaci. Také zvyšují účinek katecholaminů (hormony dřeně nadledvin) a růstového hormonu. Zároveň zvyšují inzulínové rezistence (IR) a tím podporují sekreci inzulínu (tzv. lipogeneze) (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).. IR dělíme podle klinických syndromů na lehkou (puberta, těhotenství, stárnutí), středně těžkou (DM I. a II., obezita, ateroskleróza, cirhóza, infekce aj.), a těžkou (vrozené genetické syndrom, sekundární lipodystrofie aj.), (Pelikánová, 2004)

V případě stresové situace sympatický nervový systém aktivuje dřeň nadledvin. Následně se z dřeně a z nervových zakončení sympatických nervů uvolní katecholaminy (adrenalin, noradrenalin). Taková odpověď je nazývána flight-or-flight (Cannon, 1929; Vitlic a další, 2014). Poté neurosekretorické buňky hypotalamu uvolní kortikoliberin (CRH) a vasopresin. Kortikoliberin směřuje k adenofýze, která následně sekretuje ACTH, který je krví transportován k nadledvinám. Korové buňky nadledvin poté způsobí zvýšenou sekreci glukokortikoidů (Axelrod & Reisine, 1984). Zvýšená hladina glukokortikoidů následně tlumí sekreci CRH a ACTH a stimulace buněk kůry nadledvin se snižuje. Díky tomu je hladina glukokortikoidů udržována na stabilní hladině. Díky tomu, že organismus bojuje se stresem, jsou v těle potlačeny jiné funkce, jako trávení, vylučování pohlavních hormonů aj (Sapolsky et al. 2000).

## **1.2. Mineralokortikoidy**

Účinky mineralokortikoidů jsou pro organismus velmi důležité. V kůře nadledvin, v *zona glomerulosa*, vznikají dva druhy mineralokortikoidů, aldosteron a 11-deoxykortikosteron. Vyskytují se zde však stejné meziprodukty jako u glukokortikoidů tj. pregnenolon a progesteron. Po uvolnění do krve se mineralokortikoidy váží na albumin a s jeho pomocí jsou transportovány po těle. Celý proces vzniku je řízen angiotenzinem II, který je součástí renin-angiotenzimového systému. Mineralokortikoidy podporují tvorbu specifických proteinů. Tím umožňují zpětné vstřebávání sodíku, který vyměňují za draslík v apikálních iontových kanálech. Tato retence sodíku má za následek zvýšení osmotického tlaku vody a tím zvětšení objemu extracelulární tekutiny. Na rozdíl od glukokortikoidů nemají vliv na růst kostí a změnu v BDM (Lüllmann, Mohr, & Hein, 2007; Koolman & Klaus-Heinrich, 2012). Mineralokortikoidy se používají spolu s glukokortikoidy při perorální substituční léčbě (Marek, 2002).

## **1.3. Androgeny**

V kůře nadledvin vznikají hlavní dva androgeny dehydroepiandrosteron a androstendion. V konečných tkáních se tyto hormony přeměňují na testosteron a dihydrotestosteron. Testosteron působí proteoanabolicky. Prenatálně působí na vývoj mužského pohlavního a reprodukčního systému. V pubertě je zodpovědný za růst pohlavních orgánů a vývoj sekundárních pohlavních znaků. Má také anabolický efekt a zvyšuje denzitu kostí (Lüllmann-Rauch & Renate, 2009; Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

## **2. Tělesný růst**

Tělesný růst odráží fyzické i duševní zdraví jedince. Ukazatelem růstu je tělesná výška. Při pravidelném měření tělesné výšky během růstového období, získáváme tzv. růstovou křivku. Růstová křivka je grafické znázornění růstu jedince od narození do ukončení růstu. Růst dítěte musí být v souladu s jeho genetickým růstovým potenciálem (GRP). GRP lze vyjádřit jako střední výška rodičů

s adjustací na pohlavní expresivitu růstové vlohy. Růst je jedním z nejlepších ukazatelů zdraví jedince. V případě, že je dítě vystaveno stresové situaci (závažné onemocnění, hormonální porucha, hladovění aj.) může být růst zpomalen nebo zcela zastaven. Po odstranění negativních vlivů dojde k akceleraci růstu (tzv. catch-up růst) a obvykle se dítě vrací do původní růstové pozice. Záleží však na délce trvání negativních vlivů. V případě, že nejsou negativní vlivy zcela odstraněny, nebo působí během velké části růstového období, může se stát, že dítě již nedosáhne predikované finální výšky (Lebl & Krásničanová, 1996).

Při růstu na jedince působí inhibiční a stimulační faktory, které mohou být na úrovni buněk, orgánů, nebo celého organismu. Reakce organismu na takové faktory je součástí vývojového programu buněk. Pokud dojde k narušení kontrolních mechanismů, může to vést k nekontrolovanému růstu (např. nádory). Růst je primárně předurčen genetickým potenciálem, který je specifický pro každého jedince. Tento genetický potenciál je však během života ovlivňován faktory prostředí, ve kterém jedinec žije. Tyto faktory ve finále ovlivní výslednou výšku jedince (Cameron & Bogin, 2012).

K hodnocení normální výšky jedince v průběhu růstové periody slouží tzv. růstové percentilové grafy. Jsou vytvořeny na základě národní referenční studie. Naměřenou výšku dítěte lze po zakreslení do grafu okamžitě porovnat s výškou jeho vrstevníků. Důležité pro kontrolu správného růstu je průběžné měření a následné zakreslování naměřených hodnot do grafu. Díky tomu lze rychle zjistit změnu postavení jedince v percentilové síti (Sedlářová, 2008).

Jak už bylo řečeno výše, v percentilovém grafu jsou vyznačeny tzv. hlavní percentily. Kde medián je roven 50. percentilu. Pásmo mezi 25. a 75. percentilem nazýváme střední tělesnou výškou a leží v ní 50 % všech hodnot v populaci. Jedinci nad 75. percentilem jsou jedinci s výškou mírně nadprůměrnou a nad 90. percentilem jsou nadprůměrně vysocí. Jedinci, kteří svou výškou leží pod 25. percentilem jsou jedinci nízcí. Pod 10. percentilem jsou jedinci velmi nízcí. Existují ještě dvě skupiny, které se nacházejí nad 97. nebo pod 3. percentilem. Jedná se o pásma vysoce významného nadprůměru respektive vysoce významného podprůměru. Může se jednat o jedince fyziologicky vysoké či malé, ale také ty, kteří trpí nějakým typem růstové poruchy. Při hodnocení růstové pozice dítěte je potřeba respektovat jeho genetický růstový potenciál (Lebl & Krásničanová, 1996).

Tělesný růst závisí na genetických a environmentálních faktorech. Růst je závislý také na pohlaví jedince. Rozdíly mezi mužským a ženským pohlavím jsou zejména v rychlosti růstu, což se nejvíce projeví v pubertálním období tzv. spurtem. Spurt je závislý na tvorbě růstového hormonu a pohlavních hormonů. U dívek není tak výrazný jako u chlapců a dochází k němu přibližně v 11 letech, brzy po začátku dospívání. Po menarché se růst zpomaluje. U chlapců nastupuje později (asi uprostřed puberty), většinou kolem 14. roku věku a během něj může jedinec zvětšit svou výšku až o 13 cm za rok. Mezi environmentální vlivy řadíme výživu, socioekonomický stav rodiny, fyzickou aktivitu, důležitý je také zdravotní stav dítěte (Lebl & Krásničanová, 1996).

Dnes se za celosvětově uznávaný koncept růstu považuje tzv. ICP růstový model (Infancy – Childhood – Puberty), který byl vytvořen švédským auxologem Karlbergem (Karlberg, 1989). Model je složen ze tří růstových etap, které se navzájem překrývají. Komponenta I (infantilní) začíná ve druhé polovině intrauterinního vývoje a končí mezi 3. a 4. rokem života. Je pro ni typický intenzivní růst (doznívání nitroděložního růstu), který nekoreluje s výškou rodičů. Vliv na délku dítěte v tomto období mají hlavně výživa matky, embryonální či fetální infekce (zarděnky aj.), toxické vlivy (nikotin, alkohol, léky aj.), funkce placenty a další. Z hormonů se uplatňují zejména inzulin a jemu podobné růstové faktory. Přesné regulační mechanismy růstu v tomto období, jsou stále předmětem zkoumání. Komponenta C (childhood, dětská) nastupuje již před dosažením prvního roku života. Je to období, ve kterém je růst stabilní a vyrovnaný. Růstové tempo se výrazně zpomaluje (ve 3. roce života 7,5 cm za rok, před začátkem puberty 5 cm), (Sedlařová, 2008). Koreluje také například se socioekonomickými podmínkami. V tomto období intrauterinní vlivy postupně ztrácí na významu. Začínají se uplatňovat vlivy typické pro celé další období růstu jako je GRP a působení osy růstový hormon- IGF-I. Do dvou let věku by měl jedinec svoji výškou obsadit místo v percentilovém grafu, které mu bylo předurčeno genetickým růstovým potenciálem. Komponenta P (pubertální) je charakteristická zrychlením růstu a poté zpomalováním až do úplného ukončení růstu (uzavření růstových štěrbin). V pubertě dochází k řadě fyzických změn, jako je například vývoj druhotných pohlavních znaků, kompletní maturace a postupné zapojení dospělé funkce nadledvin, vaječníků a varlat, změna postavy (nárůst svaloviny, tukové tkáně) aj. Již během dětského růstového období nastává adrenarché, která je řízená ACTH. Během adrenarché narůstá *zona reticularis* v nadledvinách a aktivují se její enzymatické systémy. Začíná produkce nadledvinkových androgenů, zejména dihydroepiandrosteron sulfátu a 17-oxosteroidů. Tyto steroidy spouštějí produkci tělesného pachu, vývoj pubického a axilárního ochlupení a stimulují tělesný růst. Adrenarché je spuštěné před gonadarché, tj. před aktivací osy hypofýza-gonády. V hypotalamu se následně začne pulzativně secernovat GnRH a zahájí gonadarché. Hypofýza začíná pod vlivem GnRH vyrábět gonadotropiny (FSH a LH). Z počátku gonadotropiny vznikají v pulzech jen ve spánku. Postupně množství těchto pulzů narůstá a s rozvojem puberty se také mění účinnost FSH a LH. Jejich biologická aktivita postupně stoupá. Dochází také ke zvětšování produkce gonadálních hormonů (testosteron u chlapců, estrogen u dívek). U chlapců je puberta charakterizována souhrou adrenálních androgenů, růstového hormonu spolu s IGF-I a testosteronu z Leydigových buněk varlat. Již před 10. rokem se začínají zvětšovat testes. V první fázi puberty se začíná objevovat pubické ochlupení na kořeni penisu. Ve druhé fázi narůstá skrotum, zvětšuje se penis a může se objevit gynekomastie. V závěrečných fázích puberty narůstá hrtan a dochází k mutaci hlasu. Zvětšuje se činnost mazových a potních žláz a možný výskyt akné. Během celého období puberty narůstá svalovina a kostní tkáň (šířka ramen aj.). U dívek je první známkou puberty růst prsou, který se objevuje mezi 8. a 13. rokem. Pubické ochlupení je patrné po 11. roce. V následujících třech až čtyřech letech dochází k nárůstu tohoto ochlupení, zvětšují se prsa, jejich dvorec i bradavka a rozšiřuje

se pánev. Růst prsů je z počátku důsledek prodlužování a ztlušťování vývodů mléčných žláz vlivem estrogenů. Po ovulaci se ve žlutém tělísku vyrobí progesteron, který stimuluje distální konce vývodů mléčné žlázy k tvorbě lalůčků, které dále zvětšují prsa. U dívek se při dosažení hodnoty kostního věku 13 až 13,5 let dostavuje menarché. Po vyplavení dostatečné koncentrace estrogenů dojde k vyplavení FSH a LH uprostřed cyklu, což vyvolá ovulaci. Kombinace pohlavních hormonů a působení růstového hormonu s IGF-I podněcuje zrychlený růst v této periodě (tzv. růstový spurt). Ten u chlapců obvykle začíná ve 12,5 letech s nejvyšší rychlostí kolem 14. roku života. Průměrný přírůstek činí 10,3 cm/rok (Lebl & Krásničanová, 1996). U dívek je spurt zahájen o 2 roky dříve. V této růstové periodě dochází k významnému zvýraznění sexuálního dimorfismu (rozlišnosti v tělesných proporcích, struktuře kostní hmoty, šířce kostí aj.). Šířka kostí je větší u chlapců než u dívek. Tuto skutečnost potvrdila studie, která byla provedena na myších modelech. Zjistilo se, že estrogeny inhibují růst kostí do šířky a androgeny jej stimuluje. Pohlavní hormony mají sice vliv na růst kostí do délky, ale mnohem výraznější vliv mají na kostní zránění. Urychlují vyčerpávání růstové chrupavky a uzavírání růstových štěrbin (Callewaert, Sinnesael, Gielen, Boonen & Vanderscgueren, 2010; Lebl & Krásničanová, 1996; Sedlařová, 2008).

### 3. Účinky glukokortikoidů v organismu

Přirozené, tělem produkované glukokortikoidy zadržují sodík, vodu a chloridy a dokáží zvyšovat vylučování draslíku. Glukokortikoidy vyrobené uměle, mají tuto schopnost částečně, nebo zcela potlačenou (Marek & kolektiv, 2010).

Glukokortikoidy mají nepřímý vliv také na CNS. Jelikož zvyšují syntézu glukózy. Hladina glukózy může mít vliv na chování, náladu atd. Typickým příkladem je euforie a zvýšená chuť k jídlu po podání glukokortikoidu. Někdy se vyskytují deprese, které mohou vést až k duševním poruchám (Marek & kolektiv, 2010).

#### 3.1. Kostní tkáň

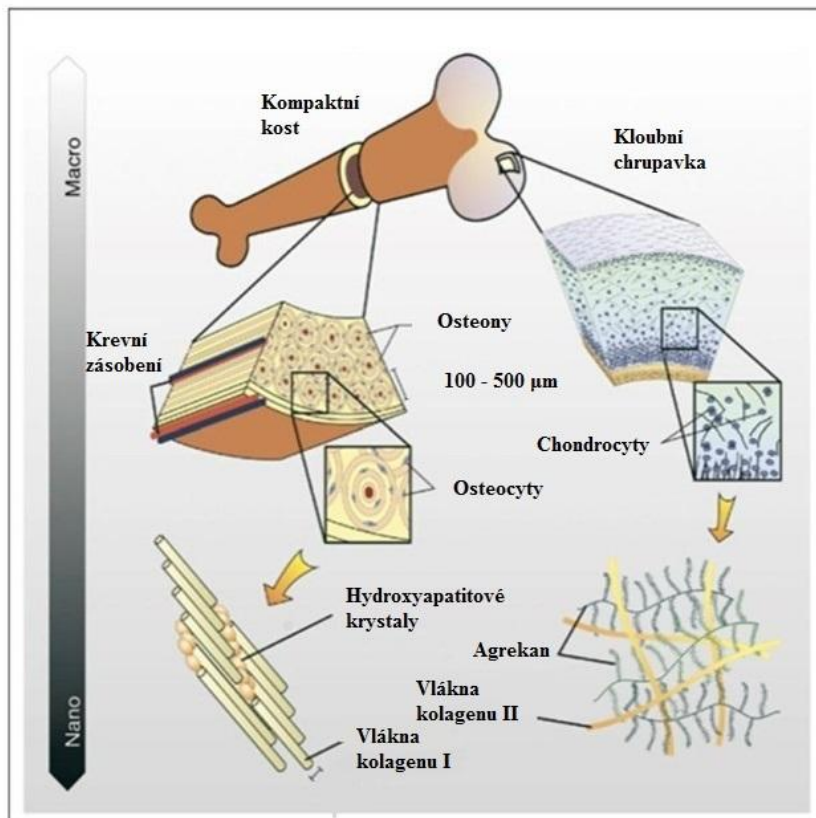
V těle člověka se nacházejí 2 typy kostní tkáně. Kost kompaktní (kortikální) tvoří vnější vrstvu kosti. Tvoří asi 80 % kostí v těle. Druhým typem je kost trabekulární (houbovitá, spongiformní). Představuje zbylých 20 % kostní hmoty těla. (Ganong, 2005). Trabekulární kost má vysokou metabolickou činnost a živiny tak pronikají z kostního ECT (extracelulární prostor) do trabekul. Kompaktní kost je naproti tomu vyživována pomocí Haversových kanálků, které jsou zásobovány krví (Ganong, 2005).

Kost se skládá ze tří typů buněk. Osteoblastů, osteoklastů a osteocytů. Osteoblasty jsou aktivní a podílejí se na tvorbě nové kosti. Osteocyty jsou naopak buňky neaktivní. Osteoklasty jsou odvozené od makrofágů a způsobují odbourávání kostí. Celá remodelace kostí je ovlivněna metabolismem vápníku, pohlavními hormony, ale také dalšími regulačními procesy. Osteoblasty a osteoklasty

produkují cytokiny a růstové faktory, kterými se navzájem ovlivňují. Tím dochází k udržení homeostázy mezi tvorbou a destrukcí kosti (Raggat & Partridge, 2010).

Kostní tkáň je neustále aktivní. Během celého života dochází k přestavbě a obměňování kostí. Přestavba kosti je lokální proces, který probíhá v tzv. remodelačních jednotkách. Osteoklasty nejdříve rozloží kost a osteoblasty v tomtéž místě vytvoří kost novou (cca za 100 dní) (Ganong, 2005). Celý proces je řízen hormony nacházejícími se v krvi (tyroidní hormony, růstový hormon, estrogyeny, androgeny aj), exogenními faktory (zátěž, gravitace, životní styl aj.) a cytokiny (Eriksen, 2010; Lüllmann-Rauch & Renate, 2009). Hlavní složkou je kolagenní matrix, který obsahuje krystaly fosfátu vápníku. Díky vysokému obsahu vápníku a fosfátu, reguluje kost stabilitu vápníku v těle. V kostech se dále vyskytuje velké množství proteinů a minerálů a dalších látek jako je např. sodík, hořčík aj. (Eriksen, 2010).

Vápník je pátý nejhojnější prvek v lidském těle a je pro něj nezbytný. Do těla jej přijímáme potravou. Doporučená denní dávka je v rozmezí 1000 – 1500 mg/den v závislosti na věku (Peacock, 2010). Vápník se v lidském těle nachází z 99 % v kostech ve formě hydroxyapatitu, který reguluje stavbu, pevnost a přestavbu kosti. Metabolismus hydroxyapatitu je regulován třemi hormony. Kalcitriolem, parathormonem (PTH) a kalcitoninem. Kalcitriol je steroidní hormon, který je tvořen z vitamínu D. V kosti kalcitriol způsobuje přeměnu kmenových buněk v osteoklasty a podporuje syntézu proteinů pro absorpci vápníku v tenkém střevě. PTH produkují příštítná tělíska v okamžiku, kdy dojde k poklesu koncentrace vápenatých iontů i kalcitriolu a zároveň se zvýší koncentrace fosforu v krevní plazmě (tzv. fosfatémie). PTH metabolizuje vápník vázaný v kostech, jelikož se váže na receptory osteoblastů. Vlivem toho se zvýší propustnost membrány osteoblastů pro vápenaté ionty. Tímto transportem se zvýší hladina vápenatých iontů v intracelulárním prostoru. Následně se aktivuje kalciová pumpa, která vypudí vápenaté ionty zpět do extracelulárního prostoru. Posledním ze tří hormonů je kalcitonin. Jedná se o hypokalcemický hormon produkovaný buňkami štítné žlázy při zvýšené koncentraci vápenatých iontů. Negativní hodnoty vápníku v těle způsobují demineralizaci kostí, která může mít za následek například osteoporózu (Boonrunsiman a další, 2012; Peacock, 2010).



**Obr. 3. Hierarchická struktura kosti na různých úrovních organizace.** Zpracováno podle Bonzani, George & Stevens, 2006.

Fosfor je obsažen v hydroxyapatitu a má vliv na mineralizaci a růst kostí. Jeho uvolňování je zajištěno PTH, který zabraňuje zpětnému vstřebání fosfátů z proximálních tubulů ledviny. Zvýšenou absorpci fosfátů i vápníku ze střeva ovlivňuje kalcitriol. Regulace metabolismu fosforu je ovlivněna také IGF-I, který zajišťuje dostatek fosfátu v plazmě při vývoji kosti díky zvýšené produkci kalcitriolu a absorpci fosfátu v ledvinách (Boonrungsiman a další, 2012).

### 3.2. Vliv glukokortikoidů na kostní tkáň a růst

Glukokortikoidy způsobují tzv. glukokortikoidovou indukovanou osteoporózu (Schett, Saag & Bijlsma, 2010). Za rizikové množství je považována dávka > 5 mg/den po dobu 3 měsíců (Štěpán, 2011). Glukokortikoidy mají přímý vliv na kostní buňky. Potlačují tvorbu kosti. To bývá způsobeno snížením počtu osteoblastů a jejich funkce. Glukokortikoidy inhibují IGF-I transkripci v osteoblastech. Snižují replikaci, diferenciaci a funkci osteoblastů zvýšením apoptózy zralých buněk a snižují funkci osteoblastů. Dochází k apoptóze zralých buněk a inhibici funkce zralých buněk. Následkem je onemocnění skeletu jako je osteoporóza a zlomeniny zejména trámčitých kostí, například obratlů (Hyun-Ju, 2010; Ládová, Macek & Malý, 2013). Také inhibují mikrotubuly, které jsou závislé na cytoskeletální organizaci osteoklastů, což v závěru tlumí tvorbu kosti nové. Tím, že podporují



apoptózu osteocytů, inhibují růst nových osteoblastů, tvorbu kolagenu a dalších proteinů v osteoblastech (Pereira, de Carvalho & Canalis, 2010).

Glukokortikoidy nepřímo inhibují vstřebávání vápníku ze zažívacího traktu a snižují vstřebávání vápníku v ledvinách v důsledku hyperparatyreózy (hyperfunkce příštítných tělísek), (Linhartová a další, 2011). Vlivem toho dochází ke snížení hladiny vápníku v krvi. Tento nedostatek je kompenzován vápníkem uloženým v kostech. Kost se tímto odvápnjuje a snižuje se její denzita.

Negativní vliv glukokortikoidů na kostní tkáň je třikrát až čtyřikrát vyšší u kosti trabekulární než u kosti kortikální. Probíhá ve dvou fázích. Na začátku léčby glukokortikoidy je úbytek kostí nejvýraznější (cca prvních 6-12 měsíců). V průběhu času tento úbytek ustává. Celkový úbytek kostní hmoty je závislý na průměrné denní dávce glukokortikoidů a může dosahovat až 5 % úbytku kostní hmoty za měsíc (Pavelka & kolektiv, 2005).

Riziko zlomenin vzniká už při dávce 2,5 mg glukokortikoidů denně (Ládová, Macek & Malý Josef, 2013). Osteoporóze indukované glukokortikoidy lze předcházet užíváním vápníku pomocí doplňků stravy, které by měly být podpořeny dostatkem vitamínu D. Ten je důležitý pro dopravení vápníku ze střeva dále do těla. Další možností na snížení pravděpodobnosti výskytu osteoporózy indukované glukokortikoidy je užívání aminobisfosfonátů (Ládová, Macek & Malý, 2013).

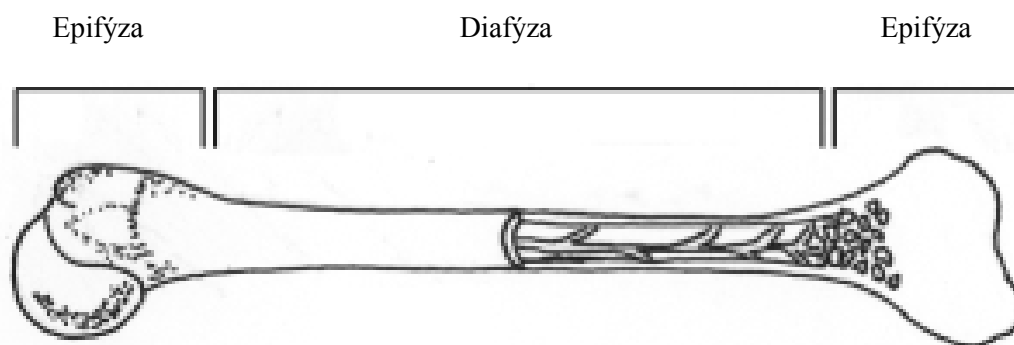
Vitamín D, taky kalciferol, nebo kalcinol, je hormon rozpustný v tucích. Kalciferol je předstupněm hormonu kalcitriolu. Kalciferol se tvoří v kůži z 7-dehydrocholesterolu, který je meziproduktem v biosyntéze cholesterolu. Kalciferol získáváme z UV-záření (např. sluneční), nebo z potravy (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

Vitamín D hraje důležitou roli při mineralizaci kostí. Udržuje stálou hladinu vápníku a fosforu v plazmě. Vápník je absorbován ve střevě a množství jeho absorpce se v případě potřeby může zvýšit. Vápník je ve střevě resorbován dvěma způsoby. Transcelulárně tj, na straně přivrácené ke střevnímu lumenu, kde využívá specifických transportních bílkovin calbindinu, nebo na straně bazolaterální membrány, kde se vápník transportuje aktivně za pomoci energie proti koncentračnímu spádu do krve. V případě paracelulárního transportu je vápník transportován ze střevního lumenu buď přímo, nebo se transportuje ten vápník, který se dostává do paracelulárního prostoru uvolněním z lysozomu enterocytu. Následně se pak zvýší množství vápenatých kationtů v plazmě a dojde k uložení vápníku do kostí. V případě nedostatku vitamínu D v těle dojde k poklesu množství vstřebávaného se vápníku ve střevě asi o 20 - 40 % (Novotná, 2012; Wilhelm, 2007). To má za následek snížení koncentrace vápníku v krvi a přerušování ukládání vápníku do kostí. Tím vznikne nerovnováha v kostní tkáni, která má negativní vliv na kost a může se projevit deformací kostí. V případě deformací mluvíme o rachitidě u dětí, či osteomalacii u dospělých. U rachitidy dochází k nedostatečně rychlé mineralizaci kostí, kosti jsou měkké a pod vahou těla se začnou deformovat. U osteomalacie dochází k

demineralizaci již vyvinuté kosti, která se projevuje bolestmi kostí při každodenních běžných činnostech, jako je třeba chůze (Novotná, 2012). Nedostatek vitamínu D může vést také k virovým infekcím dýchacích cest. Důsledkem může být například zhoršení astmatu u nemocných jedinců (viz kap. 5.3.5). Z několika studií vyplývá, že existuje vztah mezi nízkou hladinou vitamínu D a mykobakteriálními infekcemi, virovými infekcemi dýchacích cest a astmatem (Finklea, Grossmann & Tangpricha, 2011). Enzym  $1\alpha$ -hydroxyláza je tvořen v epitelu dýchacích cest makrofágy, dendritickými buňkami a lymfocyty v dýchacím traktu. Tento fakt naznačuje, že aktivní vitamín D může být produkován lokálně v plicích. Důležitý je vliv kalcitriolu na buněčné mechanismy, které jsou podstatné pro rozpoznání a zabíjení patogenů, zánětů a řízení imunitních procesů v plicích (Hansdottir & Monick, 2011). Bylo zjištěno, že děti s astmatem mají nižší hladiny vitamínu D, což je spojeno s nižší funkcí plic (Cupa a další, 2011).

Interakce vitamínu D s glukokortikoidy má za následek narušení metabolismu vitamínu D. Následkem je snížení absorpce vápníku ve střevě a zvýšení kostní resorpce. To je jeden z důvodů vzniku osteoporózy (Schneinost a další, 2007).

V nedávné době byl proveden výzkum zabývající se vlivem sníženého množství vitamínu D (25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, který zvyšuje absorpci vápníku) na vývoj kostní denzity (BMD) u dětí ve věku 5 až 12 let, které užívaly inhalační kortikoidy (Novotná, 2012; Tse a další, 2012). Ukázalo se, že už za jeden rok života se sníženou hladinou vitamínu D v těle, je značně pozměněn vztah mezi kortikoidy a kostní denzitou. Test byl proveden u 780 chlapců. Skupina chlapců bez postižení ukazovala 2x větší přírůstek kostní denzity za rok (BMA), než u chlapců, kteří měli nižší hladinu vitamínu D ( $\leq 30 \mu\text{g/ml}$ ) v krvi. Výsledky u chlapců byly tím dramatičtější, čím větší dávky inhalační kortikosteroidů přijímali (Tse a další, 2012).



**Obr. 4.** Dlouhá kost s vyznačenými epifýzami a diafýzou. Zpracováno podle:

<http://www.kme.zcu.cz/kmet/bio/ksdeleni.php>.

Kost je složena ze střední diafýzy a dvou postranních epifýz, které jsou odděleny chrupavčitými destičkami (tzv. epifyzárními štěrbinami).

Jelikož se kost skládá převážně z mineralizované a velice specializované pojivové tkáně, probíhá růst odlišně od ostatních tkání v těle tzv. apozicí. Dochází k přikládání nově vytvořené tkáně ke starší (stále rostoucí). Díky tomu kost prochází neustálou remodelací. Růst kosti do délky probíhá v tzv. růstové chrupavce (fýza), která je umístěna mezi epifýzami a diafýzou dlouhých kostí. Dlouhé kosti mají dvě klasické růstové chrupavky, ostatní kosti končetin (ploché, krátké) mají jen jednu fýzu. Kromě těchto fýz mají některé kosti s velkými hrboly (např. velký chocholík, hrbol patní kosti) také chrupavky podobné stavby na bazích těchto výběžků, kde zajišťují růst. Mezi faktory, které růst kosti ovlivňují, dělíme do dvou skupin. První skupinou jsou faktory vnitřní, hlavně genetické. Druhou skupinou jsou zevní faktory. Tam řadíme výživu, hormonální vlivy, mechanické faktory aj. Zvláště mechanické faktory jsou nebezpečné. Například zvyšování axiálního tlaku na růstovou chrupavku vede k omezení až zástavě růstu kostí do délky (balet, gymnastika aj.), naopak snižování tlaku urychluje kostní růst (nestejná délka končetin po dětské obrně), (Dylevský, 2009).

Je známo, že glukokortikoidy mají negativní vliv na lidský organizmus. Působí na kosti, chrupavku i svalovou tkáň. Negativně ovlivňují osu růstový hormon-IGF-I a také inhibují vstřebávání vápníku ve střevě i v ledvinách. Působí rovněž na růstovou ploténku, kde zabraňují genetické expresi, proliferaci aj. Dále podporují zvýšení aktivity osteoklastů, zároveň však potlačují aktivitu osteoblastů. Tímto zamezují osteogenezi, snižují svalovou sílu a narušují normální průběh vaskularizace mezi kostí a chrupavkou. U prepubertálních dětí bylo prokázáno, že inhalační glukokortikoidy (v nízkých až středních dávkách) snižují rychlost růstu o 0,5 až 3 cm během prvních let léčby (Ferguson a další, 2007).

### **3.3. Imunosupresivní účinek a antialergenní působení**

Podstatou alergické reakce je nepřiměřená stimulace imunitního systému jedince. Místo toho, aby kontrolu nad imunitním systémem řídily Th1 pomocné lymfocyty jsou více zapojeny Th2 lymfocyty, které jsou primárně určené k odpovědi na protilátky. Th1 a Th2 jsou antagonisté. U alergiků převládá Th2, což vede ke zvýšené produkci Th2 cytokinů. Zvýšení citlivosti na alergen představuje situaci, kdy se pod vlivem Th2 buněk tvoří vyšší množství protilátek třídy E (IgE). Tyto protilátky se vážou na žírné buňky a stávají se součástí jejich receptorů. Pokud IgE receptory žírných buněk překonají specificky rozeznávaný antigen, žírné buňky se aktivují. V tomto okamžiku se uvolní předpřipravený histamin a začínají se tvořit metabolity kyseliny arachidonové (prostaglandiny, leukotrieny). Účinek obou skupin mediátorů (vazodilatace, zvýšená permeabilita kapilár, tvorba hlenu v plicích aj.) je více méně stejný, intenzita reakce se však liší a je závislá na okolnostech vstupu alergenu (Jílek, 2008; Ortega & Wechsler, 2014).

Molekuly antihistaminik mají schopnost vázat se na receptory pro histamin 1. typu. Když je receptor obsazen antihistaminikem, histamin se již nemůže navázat a nedojde k přenesení žádného aktivačního signálu. Efekty histaminu jsou inhibovány, atopická aktivita však nezmizí. Taková léčba bývá pouze symptomatická (Jílek, 2008; Ortega & Wechsler, 2014).

Glukokortikoidy jsou odvozeny od endogenních hormonů, které během stresu zastavují nepotřebné imunitní děje. Při svém antialergením účinku inhibují syntézu prostaglandinů prostřednictvím blokády fosfolipázy A v plazmatických membránách. Tím dochází ke snížení nabízené kyseliny arachidonové, která je důležitá pro syntézu prostaglandinů a leukotrienů. Glukokortikoidy také stabilizují granuly žírných buněk, tlumí degranulaci a snižují uvolňování histaminu. Rovněž potlačují proteosyntézu a tvorbu cytokinů a jejich receptorů. Tím dojde ke snížení počtu cytokinů a ke snížení afinity k buňkám. Glukokortikoidy tlumí eozinofilní záněty v plicích astmatiků (Jílek, 2008; Ortega & Wechsler, 2014).

### **3.4. Antiproliferační účinek**

Glukokortikoidy blokují buněčný cyklus mezi G0 a G1 fází. To má vliv na supresi mediátorů, které působí zároveň jako růstové faktory. Také podněcují diferenciaci buněk, která následně brzdí proliferaci. Na závěr glukokortikoidy umí stimulovat nevratný proces, který se nazývá apoptóza (tj. programovaná buněčná smrt). Při takto způsobené apoptóze dojde v buňce ke stimulaci chromatinu a aktivaci endonukleáz. To způsobuje následnou fragmentaci DNA. V případě apoptózy je fragmentace DNA nevratná, protože všechny fragmentační procesy jsou zcela stimulovány (Marek & kolektiv, 2010).

## **4. Změna hladiny kortikoidních hormonů v těle**

### **4.1. Hypokortikalismus**

Jedná se o snížení funkce nadledvin z důvodu oboustranného poškození nadledvin, nebo atrofie kůry nadledvin (primární hypofunkce). Primární hypokortikalismus je dnes nejčastěji způsoben autoimunitním poškozením. Příkladem je Addisonova nemoc, která se z počátku projevuje jen ve stresových situacích, zejména u dětí. U dospělých vznikají komplikace hlavně z nedostatku mineralokortikoidů, které mohou způsobit hyperkalémii, acidózu, nebo dehydrataci. Dalším důvodem může být nedostatečná sekrece ACTH (sekundární hypofunkce). Nedostatek hormonu v těle může způsobit až poruchu homeostázy. Hypokortikalismus může vzniknout také jako důsledek náhlého přerušení dlouhodobé léčby kortikoidy, při níž byla potlačena osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny. (Endokrinní systém, 2008; Lebl, 2004). Nejčastější projevy nedostatku mineralokortikoidů se projevují jako svalová slabost, únava či hypotenze. Můžeme zaznamenat také hubnutí, slabost, nauzeu či zvracení. Mezi příznaky patří také chuť na slané. Dále například hypoglykémie, či snížená kyselost žaludečních šťáv (Endokrinní systém, 2008; Marek & kolektiv, 2010).

#### 4.1.1. Addisonova nemoc

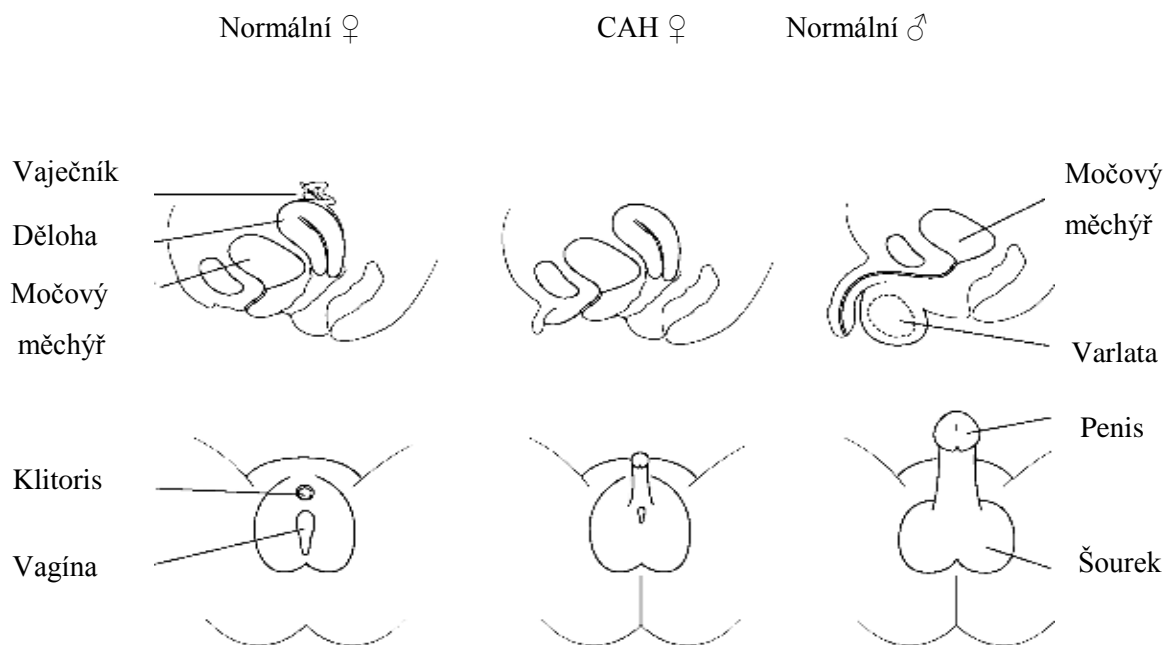
Jedná se o onemocnění, které se vyznačuje nedostatečnou činností kůry nadledvin. Převážně se jedná o vrozenou dědičnou vadu, která se projevuje od raného dětství. (Björnsdottir a další, 2011; Munata & Carolia, 2007). Dělí se na primární a sekundární. Primární je méně častá. Její příčinou bývá autoimunitní poškození kůry nadledvin, ledvin, nebo nádor. U této formy dochází ke snížení tvorby CRH a ACTH. Také dochází ke snížení koncentrace aldosteronu, což způsobuje vyšší ztráty sodíku a hromadění draslíku v těle. Při vysokých hodnotách draslíku v těle dochází k průjmům, v závažnějších případech může dojít až k nebezpečné poruše srdečního rytmu, která může končit smrtí. Mezi hlavní příznaky primární chronické nedostatečnosti kůry nadledvin řadíme slabost, nezáměr o okolí, nechutenství, bolest břicha a svalů, zažívací problémy, zvýšenou pigmentaci kůže, dehydrataci vyvolanou nedostatkem aldosteronu aj. Sekundární typ Addisonovy choroby se vyskytuje častěji a to při patologii v oblasti hypofýzy nebo hypotalamu. U této formy dochází pouze ke snížené tvorbě CRH a ACTH. Z tohoto důvodu má sekundární forma nemoci mírnější průběh. Oba typy se léčí dlouhodobě pomocí hydrokortizolu, solí, mineralokortikoidů. Při ztrátách vody a solí se aplikují infúze (Yarousch, 2005).

#### 4.1.2. Kongenitální adrenální hyperplázie (CAH)

Jedná se o autosomálně recesivní poruchu snížené tvorby kortikoidních hormonů, která postihuje novorozence v poměru 1:10 000 až 12 000. V případě komunit, ve kterých dochází k uzavírání sňatků v rámci kmene, je poměr 1:500 novorozenců (Lisá, 2001). Nejčastější příčinou, která způsobuje CAH je mutace genu CYP 21c, genu pro 21-hydroxylázu, u jiných pacientů může chybět gen pro 11-beta-hydroxylázu nebo 3-beta hydroxysteroidní dehydrogenázu aj. Obyvatelům střední Evropy nejčastěji chybí gen pro 21-hydroxylázu (Lisá, 2001). U tohoto postižení bývá nadbytek androgenů, který kompenzuje nedostatek glukokortikoidů, případně mineralokortikoidů. Zcela, nebo z velké části chybí enzymy, které se účastní adrenální steroidogeneze. CAH je dědičná a má 2 formy. Formu klasickou a neklasickou. Obě se léčí pomocí glukokortikoidů a mineralokortikoidů (Lebl, 2004; Munata & Carolia, 2007).

Klasická forma je vrozená a častější. Díky tomu, že kůra nadledvin je aktivní již v časném prenatálním období, dochází u této formy ke zvýšení koncentrace nadledvinových androgenů. U plodů ženského pohlaví dochází k virilizaci vnějšího genitálu. U chlapců se může objevit zvětšený genitál se zvýšenou pigmentací (Lisá L., 2001). Patrnější je postižení u novorozenech dívek, kdy je postižení zjevné na vnějším genitálu. V nejzávažnějším případě může genitál zcela připomínat genitál mužský, ovšem bez přítomnosti testes. U chlapců je diagnostika těžší a postižení nemusí být ihned odhaleno. U klasické formy je nedostatek glukokortikoidů i mineralokortikoidů (Lebl, 2004; Munata & Carolia, 2007). Nedostatek mineralokortikoidů vede ke ztrátám sodíku, který odchází s močí z těla. Tím dochází k dehydrataci jedince, hyponatrémii a hyperkalémii. V některých případech (zvýšená

koncentrace 17OH progesteronu) dochází k urychlení růstu a dřívějšímu uzavření růstových zón. Zvýšená hladina androgenů indukuje předčasnou pubertu. Takový jedinec je v dospělosti malé postavy, dívky mívají problémy s pletí či poruchy menstruačního cyklu (Lisá L. , 2001).



**Obr.5. Mužský (napravo) a ženské (nalevo) pohlavní ústrojí v porovnání s CAH ženským pohlavním ústrojím (uprostřed).** Zpracování podle: Migeon & Wisniewski, nedatováno.

Druhá, tzv. neklasická forma, je méně častá. Stejně jako klasická forma, je projevem deficitu 21-hydroxylázy (Lisá, 2001). Prenatální vystavení CNS androgenům může u dívek změnit jejich chování, které je poté více podobné chlapeckému, dívky jsou více impulzivní a jejich chování je obtížně zvládnutelné. Neklasická forma bývá diagnostikována později. Indiciemi mohou být hirsutismus, předčasná pseudopuberta, poruchy menstruačního cyklu. Po narození mají postižení jedinci genitál normální. V adolescenci na onemocnění upozorňuje předčasné pubické i axilární ochlupení u dívek, nepravidelný menstruační cyklus, hirsutismus aj. U chlapců je ukazatelem onemocnění předčasná puberta, která se projevuje již před fyziologickým nástupem puberty zejména urychlením růstu a kostního věku. Dalším příznakem mohou být malá testes v poměru k vyvinutému pubickému ochlupení a velikosti penisu. (Lisá, 2001; Lebl 2004; Munata & Carolia, 2007).

V roce 2001 byla zveřejněna studie, která měla za úkol shrnout zahraniční studie, publikované v letech 1978-1998. Studie zkoumaly finální dosaženou výšku pacientů s deficitem 21-OH, v závislosti na pohlaví a věku. Průměr SDS finální výšky u 561 pacientů z 18 zahrnutých studií byl -1,37 SDS. U žen byla hodnota -1,24 SDS, u mužů -1,57 SDS. U pacientů, u kterých byla CAH

diagnostikováno později, byl deficit výraznější než u pacientů, kteří měli stanovenou diagnózu před 1. rokem života (1,61 SDS, 1,11 SDS), (Eugster a další, 2001). Zajímavou studii provedli v roce 1999 Lisá a Špaček. Zkoumali děti, které měly deficit 21-OH. Cílem bylo sledování osteoblastické a osteoklastické aktivity u dětí, které měly sníženou hladinu osteokalcinu, ale měly dostatečnou denzitu vzhledem ke kostnímu věku. Pacienti byli léčeni pomocí hydrokortizolu (glukokortikoid) v dávce 15-20 mg/den a fludrokortizonem (mineralokortikoid) v dávce 0,025-0,05 mg/den. Vědci zjistili, že u těchto pacientů jsou glukokortikoidy a androgeny antagonisty v působení na kostní tkáň (Lisá & Špaček, 1999). Principem léčby CAH je substituce nedostatku kortizolu. Při jeho dodávání do těla se snižuje tvorba adrenálních androgenů. V případě takové léčby mluvíme o substitučně-supresní léčbě a při níž se kontroluje substituce a suprese, které musejí být optimální. U dětských pacientů se správná léčba projeví například na finální výšce v dospělosti, která je v rozmezí GRP. V případě, že je léčba v dětství adekvátní, dítě dosáhne své optimální (familiárně predikované) výšky. Adekvátnost se hodnotí podle růstové rychlosti, případně kostní maturace (Bonfig, Bechtold, Schmidt, Knorr & Schwarz, 2007). V okamžiku kdy léčba není vyvážená tj. buď nedostatečná, nebo nadbytečná, dochází k problémům. V případě indikace nízkých dávek kortizolu dochází k nadměrné tvorbě adrenálních androgenů, jelikož kortizol jej nestačí potlačovat. Výsledkem je zrychlený růst, urychlení kostní maturace, nadváha a virilizace u dívek (Savage a další, 2002). V případě podávání nadbytečných dávek glukokortikoidů se začnou projevovat negativní účinky.

#### **4.1.3. Familiární deficit glukokortikoidů (FGD)**

Jedná se o velmi vzácné, autosomálně recesivní familiární onemocnění, při kterém dochází k rezistenci kůry nadledvin vůči ACTH. To způsobuje izolovaný deficit glukokortikoidů. Onemocnění se projeví již v 1. roce života. Klinicky se může projevit už u novorozenců hypoglykemií, častými infekcemi s těžkým průběhem či různými apatiemi. Častá je také hyperpigmentace kůže a sliznice, která je typická také pro Addisonovu chorobu. Na rozdíl od ní pacienti s FGD netrpí deficitem mineralokortikoidů. Na základě molekulárního vyšetření lze rozdělit nemocné na 2 skupiny. První skupina trpící genovou mutací typu 1, dosahuje nadprůměrné výšky. Předpokládá se, že na vině je mutace v MC2R. Mechanismus tohoto jevu není zcela znám, ale předpokládá se, že může souviset s množstvím ACTH v krevné plazmě, které poté působí přímo na melanokortinové receptory v kostech a chrupkách (Metherelle a další, 2006). Naopak u pacientů s typem 2 je výška průměrná. Mutace genu pro receptor ACTH (MRAP) jsou prokázány asi u poloviny nemocných. Stále však zůstává asi 20 % případů s onemocněním FGD, u kterých je původce onemocnění neznámý. Mezi laboratorní příznaky dále řadíme nízkou až téměř žádnou bazální hladinu kortizolu a naopak vysokou hladinu ACTH. Nedostatek kortizolu musí být nahrazován podáváním vysokých dávek glukokortikoidů, které mají řadu již zmíněných vedlejších účinků (Charmandari, Nicolaidis & Chrousos, 2014; Mazur, Ostanski & Kalina, 2007; Ruczaj a další, 2015).

#### **4.1.4. Syndrom tří A (triple A, Allgroveho syndrom)**

Syndrom byl pojmenován podle hlavních příznaků tohoto onemocnění. Je charakterizován triádou ACTH tj. nedostatečnost nadledvi, alacrimie a achalázie. Pacienti vykazují mutaci genu AAAS na chromozomu 12q13, který kóduje protein ALADIN (Kimber a další, 2003; Milenkovic a další, 2010; Moore a další, 1991). K tomu, aby jedinec onemocněním trpěl, stačí výskyt pouze dvou z těchto příznaků. Ze studie z roku 2015 vyplývá, že až 62,5 % pacientů trpělo neurologickými dysfunkcemi a u 87,6 % byla popsána například retardace růstu aj. Průměrný věk zkoumaných pacientů byl 10,8 roku (Azzoug, Boutekdjiret & Chentli, 2015).

Také toto onemocnění bývá odhaleno již během 1. roku života, ale existují i případy, kdy onemocnění propuklo až v dospělosti, například až po 60. roce. Výskyt v dospělosti je však velice vzácný (Bentes a další, 2001; Kimber a další, 2003). Jelikož se jedná o vadu, která způsobuje nedostatečnou produkci glukokortikoidů, prvním patrným příznakem bývá hypoglykemický stav. Dalším typickým příznakem může být snížená až nulová tvorba slz. Stejně jako FGD je syndrom tří A rezistentní vůči ACTH (Lebl 2004; Munata & Carolia, 2007).

### **4.2. Hyperkortikalismus**

Nejčastější příčinou zvýšené funkce nadledvin se zvýšenou produkcí glukokortikoidů je karcinom, adenom, nebo hyperplázie kůry nadledvin, která je podmíněná zvýšenou produkcí ACTH. Bývá způsobena adenomem hypofýzy (tzv. Cushingův syndrom), nebo jinou ektopickou produkcí. V případě zvýšené produkce mineralokortikoidů mluvíme o Connově syndromu (Keil & Stratakis, 2013). Pro hyperkortikalismus je typická ztráta kostní hmoty, která vede ke zvýšené pravděpodobnosti zlomenin, zejména obratlů (Lodish a další, 2010).

Onemocnění způsobující zvýšenou produkci glukokortikoidů v těle se dělí do pěti skupin. Do primární skupiny řadíme například adrenální tumor. Sekundární skupinu tvoří bazofilní adenom předního laloku hypofýzy (tzv. morbus Cushing). Třetí skupina tzv. terciální, obsahuje poruchy spojené s hypotalamem. Čtvrtou skupinou je iatrogenní forma, u které se Cushingův syndrom objevuje po kortikoidní léčbě. Poslední skupina je tzv. paraneoplastická. Zde dochází i ektopické tvorbě ACTH (Marek & kolektiv, 2010).

#### **4.2.1. Glukokortikoidy**

Nadměrným působením glukokortikoidů na organizmus, vzniká tzv. Cushingův syndrom (CS). Pro něj je typická zvýšená chuť k jídlu a tím vzniklá obezita. Ta se u CS projevuje abnormální rozložením tuku na těle. Největší podíl je umístěn v oblasti břicha. Naopak končetiny jsou tenké, zejména kvůli úbytku svalstva. To je způsobeno zvýšeným katabolismem proteinů. Typický je měsíčkovitý obličej. Dalšími příznaky jsou osteoporóza, virilizace, hirsutismus, akné a poruchy chování. Nepříjemnými symptomy mohou být také diabetes mellitus typu II či zvýšený krevní tlak. U



děti se jen výjimečně objevují strie či svalová atrofie. Naopak velmi častý jev je zpomalení či úplné zastavení růstu spojené se zvýšením hmotnosti dítěte (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

Diagnóza Cushingova syndromu bývá stanovena v případě zvýšeného volného kortizolu v krvi a 17-OH-kortikoidu v moči. O Cushingově syndromu mluvíme tehdy, je-li množství kortizolu v krevním séru zvýšené, ale hladina hormonu je stále konstantní, bez nočního poklesu. (Munata & Carolia, 2007). CS se u dětských pacientů vyskytuje jen výjimečně, jen asi u 10 % ze všech diagnostikovaných případů za rok (Keil & Stratakis, 2013). Proto se často stává, že lékaři tento syndrom u dětského pacienta diagnostikují až s velkým zpožděním. Výsledky testů u dětských pacientů, nemusí zcela odpovídat standartním diagnostickým kritériím, která jsou typická pro dospělého člověka (Hoppmann a další, 2014).

Dochází ke ztrátě kostní hmoty, která má za následek zlomeniny zejména trabekulárních kostí. (Lodish a další, 2010). U dětí s návratem glukokortikoidů na stabilní hodnotu (ukončení léčby, operace aj.) pozorujeme zvýšenou tělesnou aktivitu. Dochází k opětovnému nárůstu kostní hmoty a díky tomu také k nárůstu BMD. Tento fakt potvrdila studie Lodish a kol (2010), která zkoumala 40 dětí s CS před léčbou a rok po ní (Lodish a další, 2010). U 16 jedinců měli k dispozici jak předoperační, tak i pooperační BMD a také dotazník, který vyplnili rodiče, podle toho, jak hodnotili fyzickou aktivitu svého dítěte. Před zahájením léčby byly fyzické funkce z-skóre postižených dětí  $-1,22 \pm 1,77$ . Po léčbě se fyzický stav dětí výrazně zlepšil a z-skóre se posunulo na  $-0,18 \pm 1,40$ . Tato data však nedosahují statistické významnosti. Došlo pouze k mírnému zlepšení růstu a studie neprokázala stabilizaci BMD a obnovení normální kostní hmoty. To vyžaduje delší sledování. Jedna starší studie dříve prokázala, že již 2 roky po normalizaci hladiny kortizolu se stav kostní denzity a následný růst vrátily do normálu. Studie zahrnovala 11 dětí v průměrném věku 4,5 roku (Somma a další, 2003). Nicméně, u této studie nebyly zveřejněny žádné informace o BMD u pacientů v době diagnózy CS.

Glukokortikoidy mohou mít také negativní vliv na tělesný růst. Negativně působí na kost, chrupavku i svalovou tkáň. Také narušují osu růstový hormon-IGF-I a růstovou ploténku. Tam zabraňují genové expresi, proliferaci a syntéze proteoglykanů, rovněž potlačují mineralizaci. Inhibují osteoblasty a stimulují osteoklasty. Díky tomu zabraňují osteogenezi a narušují vaskularizaci na pomezí kost-chrupavka. Dále snižují resorpci vápníku ve střevě a zároveň zvyšují sekreci vápníku fosforu v ledvinách. Vysoké dávky glukokortikoidů negativně působí na lineární růstu. V případě, že dítě trpí onemocněním pojivové tkáně, nebo jiným chronickým zánětem (např. střevního epitelu), bývá často porucha růstu jen podpořena. Užívání glukokortikoidů snižuje růstovou akceleraci a může mít vliv na finální výšku v dospělém věku. Po ukončení léčby jedinec nemusí dosáhnout své familiární predikované výšky. (Heuschkel a další, 2008; Langerová, Zapletalová & Urbánek, 2011).

### 4.2.2. Mineralokortikoidy

Při nadbytku mineralokortikoidů mluvíme o tzv. Connově syndromu, který je způsoben adenomem kůry nadledvin. Syndrom způsobuje zadržování  $\text{Na}^+$ , expanzi extracelulární tekutiny a díky tomu zvýšený krevní tlak. Vylučování  $\text{K}^+$  a  $\text{H}^+$  způsobuje hypokalemii a s tím spojenou malátnost a únavu. Nedostatek draselných iontů v těle může způsobit hypokalemickou neuropatii spojenou se sníženou koncentrační schopností ledvin, se špatnou činností střev a tím způsobenou zácpou, nebo svalovou slabost (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

### 4.2.3. Nádory, vedoucí k zvýšené produkci kortikosteroidů

Nedávné studie prokázaly, že stresové reakce jedince mohou ovlivnit nádorovou biologii. Jedna z hlavních fyziologických cest, která je touto situací ovlivněna, je osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny. Současné studie naznačují, že tělo při akutní stresové situaci vylučuje velké množství glukokortikoidů, které při dlouhodobém působení mohou způsobit zdravotní komplikace. Glukokortikoidy inhibují apoptózu nádorových buněk, které se pak mohou samovolně rozrůstat v těle (Armaiz-Penaa další, 2009). Nádory, které se projevují v dětském věku a jsou spojeny s produkcí kortikosteroidů, jsou neuroblastom a karcinomy kůry nadledvin.

Neuroblastom je maligní nádor. Jedná se o druhý nejčastější extrakraniální tumor v dětském věku (Park, Eggert & Caron, 2010). Vzniká z nediferencovaných buněk. Jedná se o buňky neurální lišty, které se v embryu ukládají v kůře nadledvin a sympatických gangliích. To je jeden z důvodů, proč se vyskytují až z 90 % v dětském věku a proč jsou tak nebezpečné. Přibližně 60 % pacientů má metastazující onemocnění, které postihuje kostní dřeň nebo kortikální kost (Fryšák, Zářura & Vrtal, 2012; Lipina a další, 2013; Sharp, Gelfand & Schulkin, 2011; Štěrbá a další, 2004). Neexistuje příliš mnoho studií, které se zabývají vlivem neuroblastomu na kostní denzitu. V roce 2011 byla publikovaná studie, která byla provedena na 27 dětech v průměrném věku 6,1 roku (Al-Tonbary a další, 2011). Hladina BMD byla zkoumána na L2-L4 bederní páteři. Snížená hladina kostní hmoty byla pozorována u 11,1 % dětí (3 jedinci). (Al-Tonbary a další, 2011). Tento fakt podporuje hypotézu, že neuroblastom může snižovat BMD. K obdobným závěrům došla i studie Hesseling a kol., který studoval BMD na dlouhých kostech u dětí s tumorem. U této studie se prokázalo snížení BMD  $-0,47 - 0,33$  SD u 10 dětí ze 14 (Hesseling a další, 1998). Defekty růstu u dětí trpících nádorovým onemocněním jsou velmi časté. Výrazné poruchy růstu byly pozorovány asi u 30-35 % dětí trpících rakovinou (Noorda a další, 2001). Častými důvody jsou radioterapie v oblasti páteře, medikamenty určené na léčbu leukémie, nebo chemoterapie. Ta může mít také negativní vliv na reprodukční orgány. Dalšími možnými důvody poruchy růstu jsou sekrece růstového hormonu, hormonů štítné žlázy u dětí s maligním lymfomem, nebo u dětí s nádory CNS, které byly léčeny spinální radioterapií (Gorin & McAuliffe, 2009).

## 5. Klinická léčba pomocí glukokortikoidů

### 5.1. Přehled onemocnění

Jedním z nejčastějších onemocnění, které se léčí pomocí glukokortikoidů, je astma. Pro snížení vedlejších účinků a zvýšení efektivity léku, byly zavedeny inhalační kortikoidy. Ty v těle pacienta snižují počet eozinofilů, mastocytů a dendrických buněk, také zabraňují rozvoji hyperplázie a hypertrofie hladkého svalstva (GINA, 2015). Kromě astmatu se kortikosteroidy používají také při léčbě atopického ekzému. Stejně jako u astma je léčba lokální. V tomto případě se aplikuje masť na postižená místa na kůži. V současné době se preferuje aplikace silnějšího léku, po kratší dobu. Při delším užívání opět hrozí vedlejší účinky (Arenberg, 2007). Dalším onemocněním je například Stillova choroba dospělých, akné, lupénka aj. U všech onemocnění se vždy dbá na to, aby pacient užíval co možná nejmenší množství glukokortikoidů z důvodu možného výskytu možných vedlejších účinků na organismus.

### 5.2. Typy indikace

Při léčbě akutních stavů se jedná se o krátkodobé nasazení kortikoidů ve vysokých dávkách. Tento způsob léčby se týká pacientů s poklesem činnosti ledvin, s onemocněním nadledvin, v případě toxického šoku, anafylaktického šoku, statusu asthmaticus, otoku mozku, pooperačních stavů, při uštknutí velmi jedovatým hadem, po útoku hmyzem, při akutním poranění míchy aj. Aplikace kortikoidů bývá pomocí infuze, která trvá 30 minut a lze ji opakovat. I při této terapii mohou vznikat nežádoucí účinky. Mezi ty nejzávažnější řadíme poruchy srdečního rytmu, hyperglykemie, retence tekutin, akutní pankreatitida, poruchy zraku, chuťové poruchy aj. (Marek, 2002; Marek & kolektiv, 2010).

Druhou možností je léčba dlouhodobá. Hlavní výhodou glukokortikoidů je protizánětlivý, imunosupresivní a protialergický účinek. Mluvíme zde o léčbě ekzémů, alergií, astmatu, autoimunitních onemocnění aj. I když jsou kortikoidy velmi účinným lékem, jsou rovněž velmi návykové. Při dlouhodobém užívání glukokortikoidů dojde ke zpomalení až zcela zastavení produkce kortizolu a ochabnutí osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinová kůra (HHN). Při dlouhodobém užívání se může projevit řada vedlejších účinků. Při snižování dávky glukokortikoidů je potřeba, aby k tomu docházelo postupně a osa HHN se měla čas regenerovat. Když se tak nestane, můžou vznikat závažné komplikace, které mohou jedince ohrožovat až na životě (Marek & kolektiv, 2010).

Výskyt nežádoucích účinků glukokortikoidní léčby je značně individuální. Záleží na charakteru onemocnění, typu a délce léčby, i na množství medikamentu (viz. tabulka č. 1)

**Tab. 1. Typické nežádoucí účinky dlouhodobé glukokortikoidní léčby.** Zpracováno podle: Marek a další, 2010.

Potlačení imunitní reakce	Dochází ke snížení obranyschopnosti vůči bakteriálním, virovým, parazitickým i mykotickým infekcím
Potlačení fibroplastických procesů	Způsobuje špatné a zdlouhavé hojení ran a atrofie kůže
Diabetogenní účinek	Glukokortikoidy ovlivňují hladinu cukru v těle a mohou způsobovat <i>diabetes mellitus II</i>
Vliv na CNS	Problémy se spánkem a motorikou, závratě, bolesti hlavy, střídání nálad (euforie, deprese)
Vliv na oční tkáň	Glaukomy, šedý zákal
Gastrointestinální účinky	Žaludeční vředy a krvácení, proděravění střev, poruchy slinivky břišní a další
Vliv na pohybový aparát	Osteoporóza, svalová myopatie, kostní nekróza
Účinky na metabolismus	Zadržování sodíku a vody v těle, tím vznikající otoky, snížené množství draslíku v krvi, abdominální obezita
Endokrinní účinky	Zpomalení růstové rychlosti až zastavení růstu, snížená potence u mužů, útlum osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinová kůra
Kožní účinky	Akné, hirsutizmus, kožní atrofie aj
Kardiovaskulární účinky	Zvýšený krevní tlak, poruchy srdečního rytmu, steroidní kardiomyopatie aj

### 5.3. Astma

Astma bronchiale (AB) je nejtěžší alergické onemocnění, které se projevuje chronickým zánětem sliznice průdušek. Jedná se o autoimunitní onemocnění, při němž tělo nemocného přehnaně reaguje na látky, které jsou zcela běžné pro normální život zdravého člověka (pyl, peří, prach aj.). Astma se nejčastěji začíná projevovat u dětí, ale není vyloučeno, že nemůže propuknout kdykoliv v pozdějším věku (ČIPA, 2015; Global asthma report 2015).

V roce 2014 bylo astmatem postiženo 334 milionů lidí (The global asthma network, 2014), což představuje asi 20 % světové populace. V České republice se odhaduje kolem 8 % postižených jedinců (Marek & kolektiv, 2010). U dětí mluvíme asi o 10-15 % (ČIPA, 2015). Celosvětová mortalita na astma bronchiale se odhaduje na 250 tisíc jedinců ročně, v České republice je to asi 100 osob za rok. Díky těmto údajům můžeme říct, že AB je jedním z nejčastějších chronických onemocnění zejména v ekonomicky vyspělých zemích (Global asthma report, 2015). O astmatické epidemii mluvíme již asi 30 let. Souvisí s životním stylem a faktory prostředí, ve kterém žijeme. Aktuálně se stoupající trend

výskytu astmatu projevuje v rozvojových zemích se stále rostoucí urbanizací (Ashler, 2010; Bernes, 2010).

### **5.3.1. Příznaky**

AB je chronické zánětlivé onemocnění spojené s průduškovou hyperreaktivitou a vede k typickým projevům, jako jsou pískot, dušnost, tíže na hrudi, kašel. S AB jsou spojeny astmatické záchvaty tzv. astmatická exacerbace. Jedná se o stav progresivního zhoršení dušnosti, pískotu, kašle, tlaku na hrudníku, problémy s nadechnutím. Pro diagnózu astma bronchiale stáčí výskyt pouze některých z těchto typických příznaků. I u osob s lehkou formou astmatu se může projevit silný, život ohrožující záchvat, který může končit hospitalizací (GINA, 2015; Marek & kolektiv, 2010).

### **5.3.2. Rizikové faktory a léčba**

Nejpravděpodobnějším faktorem propuknutí astmatu je geneticky podmíněná atopie, která je popsána jako tvorba abnormálního množství IgE protilátek, jež má za následek odpověď organismu na obecné alergeny okolního prostředí. Většina astmatiků má onemocnění spojené s atopií. Rizikovým faktorem před propuknutím onemocnění je alergická rýma a atopická dermatitida. Astma může propuknout přímým kontaktem se spouštěčem (prach, peří, pyl aj.), nebo kontaktem nepřímým (tělesná námaha, kouř, smog aj.) (Bisgaard & Bonnelykke, 2010).

Většina případů chronického astmatu začíná v předškolním věku. 80 – 90 % případů propukne před 5. rokem života (Morgan a další, 2005). Symptomy, které se projeví v prvních 3 letech života, mohou být přechodné, stejně jako u dětí školního věku. Až 3 ze 4 pacientů však trpí astmatem i v dospělosti (von Mutius & Vercelli, 2010).

Astma se nedá v současnosti zcela vyléčit. Za úspěšnou léčbu je považovaný stav nazývaný kontrolované astma. Je charakterizován minimálními, nejlépe žádnými chronickými příznaky a akutními obtížemi, kvůli kterým by bylo potřeba vyhledat rychlou lékařskou pomoc. Při kontrolovaném astmatu je pacient schopen neomezené fyzické aktivity (včetně sportovní) a jeho plíce mají normální funkci. Léčba je systematická a hlavním úkolem je astma stabilizovat. Kromě medikamentózní léčby je důležité dodržování individuálního akčního plánu, který je stanoven a kontrolován lékařem (pneumolog nebo alergolog). Ten také provádí pravidelné kontroly v odborné ambulanci. Velmi důležité je, aby se pacient vyvaroval známým spouštěčům exacerbací. K léčbě se užívají 2 typy léků. Prvním typem jsou úlevové léky. Ty mají rychlý nástup účinku a jsou aplikovány v případě akutních potíží (např. beta-2-antagonisté s krátkodobým účinkem – SABA). Druhou skupinou jsou léky zaměřené proti zánětům dýchacích cest. Je potřeba je užívat dlouhodobě v pravidelných intervalech. Měly by vést ke zmírnění, případně až vymizení potíží. Nejúčinnější a zároveň nejšetrnější jsou inhalační kortikoidy (ICS). Ty jsou v současnosti číslem jedna v léčbě všech forem astmatu. V případě závažnějších forem astmatu je možné ICS kombinovat s dalšími

antihistaminiky (např. LABA tj. beta-2-antagonisté s dlouhodobým účinkem). Dávkování léků a jejich kombinování stanoví lékař podle závažnosti onemocnění daného pacienta (Salajka a další, 2005).

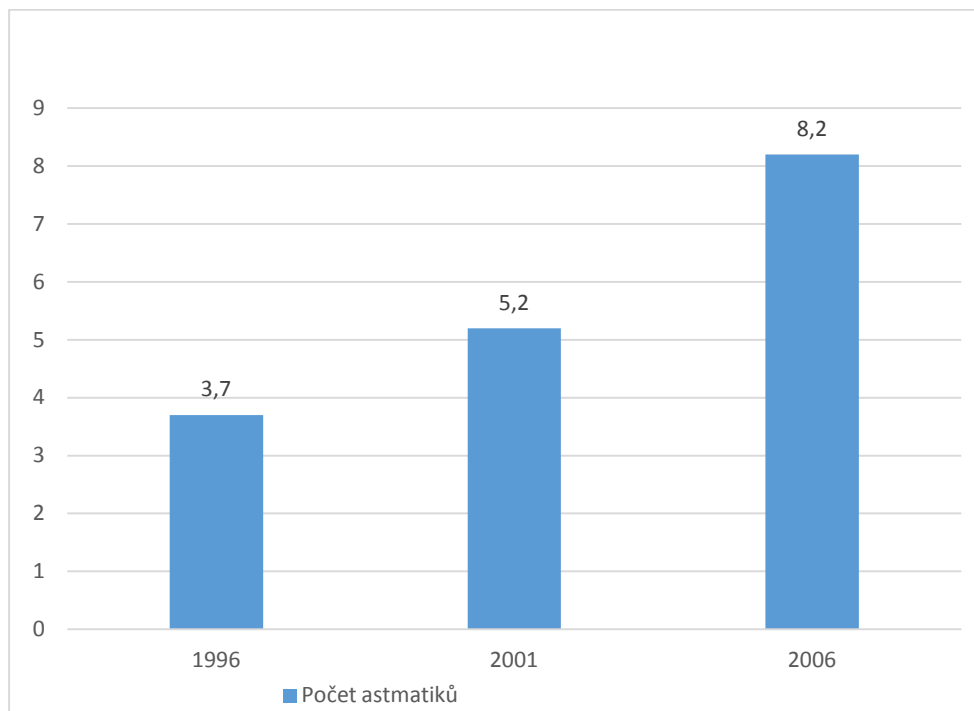
**Tab. 2. Stupně léčby u větších dětí a dospělých.** Zpracováno podle: Salajka a další, 2005.

Stupeň	Dlouhodobá preventivní léčba	Rychle působící léčba
Intermitentní	Není potřeba	Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby méně než 3x týdně
lehké perzistující	IKS 200 – 500 µg (200 – 400 µg) nebo kromon nebo antileukotrien nebo teofylin po dobu 1 – 3 měsíců – není-li léčba účinná, není monoterapie dále vhodná	Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby, ne více než 3 – 4x denně
středně těžké perzistující	IKS > 500 µg (400 – 800 µg) nebo kombinovaná léčba	Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby, ne více než 3 – 4x denně
těžké perzistující	IKS 800 – 2000 µg nebo více (> 1000 µg) v kombinované léčbě ev. dlouhodobá léčba orálními kortikosteroidy	Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby, ne více než 3 – 4x denně
<p>Poznámka: IKS – inhalační kortikosteroid. Kombinovaná léčba – IKS + inhalační beta-2-agonista s prodlouženým účinkem nebo IKS + teofylín s dlouhodobým účinkem nebo IKS + antileukotrien. Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem – beta-2-agonisté nebo anticholinergikum, nebo jejich kombinace.</p>		

### 5.3.3. Situace v ČR

Mezi 70. a 90. lety minulého století byl radikální nárůst alergického i astmatického onemocnění u českých dětí. Od roku 2006 je sledována stabilizace alergií u dětí asi na 30 %, ale počet dětí s diagnostikovaným astmatem stále narůstá. V letech 1996, 2001 a 2006 byly provedeny studie prevalence alergických onemocnění, které jsou součástí systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ČR. Byl zjištěn stoupající trend astmatu z 3,7 % na 5,2 % a na 8,2 % (SUZ, 2015). Existuje několik možných hypotéz, které se zabývají příčinami nárůstu alergií a astmatu. Mezi ně se řadí vliv výživy, změny v životním stylu, imunologické odpovědi a alergeny, které na člověka působí

během celého roku. Nárůst těchto autoimunitních nemocí je přikládán také nedostatečnému kontaktu člověka s mikroorganismy, zvýšené hygieně, používání antibiotik a očkování (SUZ, 2015).



**Obr. 6. Procento astmatiků v české populaci v letech 1996, 2001, 2006.** Zpracováno podle: Výskyt astmatu a alergií u dětí, SZÚ, 2015.

### 5.3.4. Důvody výskytu astmatu a jeho prevence

Mezi důvody nárůstu nemocných jedinců je řazena zejména špatná kvalita venkovního ovzduší. To je zhoršováno používáním fosilních paliv, velkým objemem silniční dopravy a zplodinami hoření. Dalšími faktory jsou stresující životní styl (Nicolaou, 2005). Mezi rizikové faktory řadíme také vysokou vlhkost v domácnostech a s ní související plísně a roztoče, přítomnost domácích mazlíčků či tabákový kouř. Tabákový kouř je řazen mezi hlavní spouštěče astmatu. Může způsobit onemocnění u dětí bez dřívějších příznaků, snižuje účinnost protiastmatické léčby a tím zhoršuje již stabilizovaný stav nemocného dítěte (Novák, 2007).

Prevence vzniku alergií a astmatu se stávají čím dál častěji cílem vědeckých studií. Záměrem výzkumů je stabilizovat, v lepším případě snížit nárůst těchto onemocnění v populaci. Je prokázáno, že děti rodičů trpících nějakou formou alergie, případně astmatem, mají daleko větší pravděpodobnost rozvoje tohoto onemocnění. Jedním z prokázaných efektů, které mají vliv na snížení prevalence alergií v prvních letech života je plné kojení minimálně do 4 měsíců věku. Nebezpečné pro rozvoj astmatu mohou být některé virové infekce dýchacích cest prodělané v dětském věku (Jackson a další, 2008). Mezi příčiny vzniku patří také faktory, jako jsou tmavší pigmentace kůže, obezita, životní styl (Lange a další, 2009). Bylo prokázáno, že etnické skupiny s tmavším pigmentem mají vyšší prevalenci

astmatu ve srovnání s těmi se světlejším pigmentem. Tmavší pigment je forma evoluční adaptace v populacích obývajících tropické oblasti (Freishtat a další, 2010). Poskytuje ochranu před potenciálně škodlivými vlivy nadměrných dávek UV záření. Tato adaptace může být nevýhodná pro jedince, kteří aktuálně žijí v oblastech s vyšší nadmořskou výškou. S rostoucí nadmořskou výškou klesá množství slunečního záření a to může vést k poklesu příjmu vitamínu D ze slunečního záření (Genius a další, 2009).

Prevence astmatu je zaměřena na zamezení možného propuknutí onemocnění u zdravých dětí, těhotných a kojících žen. Do prevence řadíme absenci kouření v těhotenství a vyhýbání se pasivnímu kouření. Studie naznačují také pozitivní vliv stravování na výskyt onemocnění. Zejména dostatek vitamínu A, D a E, zinku, dostatek ovoce a zeleniny, prospěšná je také středomořská strava. (Nurmatov, 2011). Pozitivní vliv na prevenci proti astmatu má již zmíněné výlučné kojení bez příchů do 4 měsíců života (Pawankar, 2011). Pokud již není kojení možné, doporučují se podávat běžná kojenecká mléka bez snížené alergenicity (Johansson, 2005). Těhotným ženám se nedoporučuje vyřazovat z jídelníčku jakoukoli potravinu obsahující potencionální alergen. Preventivním opatřením je také dostatečný příjem ovoce a zeleniny a dostatečná konzumace ryb již od útlého věku (Agostoni, 2008). Důležitá je také preventivní eliminaci alergenů z roztočů, švábů, hmyzu a plísní v bytovém prachu či chovu domácích zvířat. Zejména plísně jsou významným spouštěčem astmatu, zvláště jeho těžkých forem. Velký vliv má také lokalita bydliště dítěte. Nejrizikovějšími jsou oblasti s vysokou frekvencí dopravy (rušná cesta, velká křižovatka aj.). V rozsáhlé americké studii měly největší prevalenci astmatu děti bydlící 100 m od rušné komunikace. Daleko lépe na tom byly děti žijící více než 400 m od frekventované cesty. U těchto dětí nedocházelo k viditelnému riziku obstrukcí (Ryan, 2005). Méně náchylné na alergie a astma jsou děti, které vyrůstají na farmách a jsou v kontaktu s hospodářskými zvířaty a jejich produkty (MacNeill, 2013).

### **5.3.5. Vitamín D a jeho vliv na astma**

Vitamín D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) ovlivňuje více než 400 genů, včetně genů majících vliv na rozvoj astmatu. Konkrétně se jedná o geny, které obsahují vazebné místo pro VDR-RXR a regulují konstrikci hladké svaloviny průdušinek (Bossé a další, 2007). Bylo prokázáno, že vitamín D má přímý vliv na imunitní systém. Spousta publikovaných studií potvrdila přímý vztah mezi astmatickými záchvaty a nedostatkem vitamínu D (Brehm, 2010). Epitel dýchacích cest obsahuje velké množství enzymů, které převádí cirkulující  $25\text{-OH-D}_3$  na aktivní formu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Tato aktivní forma vitamínu D má lokální účinky na infekci a může tlumit zánět (Hansdottir, 2008).

### **5.3.6. Nežádoucí účinky ICS při léčbě astmatu**

Nežádoucí účinky ICS léků dělíme na lokální a systémové. Mezi lokální se řadí například změna či porucha hlasu (např. chrapot), dráždění v oblasti hrdla, hltanu a dalších částí dýchacího ústrojí. Mezi systémové nežádoucí účinky ICS řadíme množství přijímané látky, techniku dávkování,



druh inhalátoru a věk pacienta. I přesto, že lokální užívání ICS značně omezilo množství nežádoucích účinků, stále lékař musí dbát na bezpečnou dávku těchto léků. Podle průzkumu, který probíhal mezi lety 2008-2010 v ČR, lékaři stále předepisují přehnané dávky ICS u lidí s lehkým astmatem. Tento trend může vést k vysokému výskytu negativních symptomů (Hutyrová, 2015).

Bylo provedeno mnoho studií, které měly za cíl prokázat vliv kortikoidů u dětí s astmatem na jejich celkový růst a denzitu kostí (BMD), případně zmapovat rozdíly v růstu a BMD oproti dětem zdravým. Většina studií se zabývala dětmi před pubertou, před růstovým spurtem. Bylo zjištěno, že kostní denzita (BMD) u dětí s lehkým až středně těžkým astmatem ve věku 5-12 let, je rozdílná i napříč etnickými skupinami. Nejmenší deficit růstu měly děti afroamerických rodičů, následovaly děti europoidní, poté další etnické skupiny. V porovnání pohlaví, vykazovaly lepší výsledky dívky. Závěr studie však ukázal, že užívání kortikosteroidních inhalátorů u dětí s lehkou až středně těžkou formou astmatu nemá zásadní vliv na jejich lineární růst ani na BMD (Kelly a další, 2003).

Existují dva názory na to, zda inhalační kortikoidy mají vliv na růstové parametry. Studie, která byla zveřejněna v roce 2000, měla za cíl zjistit, jestli je příčinou zpomalení lineárního růstu u dětí s astmatem ICS léčba (Sharek & Bergman, 2000). První skupina zahrnovala 231 pacientů užívajících léky obsahující léčebnou látku beclomethazon (shodný s léčebnou látkou budesonid) a porovnávala je s dětskými pacienty užívajícími nesteroidní léky. Průměrný pokles výšky byl -1,5 cm/rok. Druhá skupina s 96 pacienty, léčenými látkou flutikason byla kontrolována 87 dětmi léčenými placebem. U této skupiny se potvrdilo snížení růstu pouze o -0,4 cm/rok. Studie naznačuje, že mírné dávky vdechovaného steroidu beklometazom snižují rychlost růstu u dětí s mírným až středně těžkým astmatem. Vliv flutikasonu na růst tato studie jednoznačně nepotvrdila (Sharek & Bergman, 2000). Studie však nezodpovídá otázku, jaký vliv mají ICS na růst při užívání déle než 54 měsíců, nebo zda mají vliv na finální výšku pacientů. Také nezodpovídá otázku, jaký vliv mají na růst u dětí s těžkou formou astmatu. Ve stejném roce byla uveřejněna práce, která ve svém výsledku neshledává negativní vliv ICS na finální výšku pacientů při užívání léčebné látky budesonid (Agertoft & Pedersen, 2000). Do této studie byli zařazeni pacienti v průměrném věku 9,2 roků a užívali průměrnou dávku 412 µg/den (v rozmezí od 110 µg/den do 877 µg/den). Studie z roku 2005 zjistila, že ICS s vyšší koncentrací glukokortikoidů, zejména u chlapců, zpomalují zrání kostí a tím oddalují nástup puberty (Rachelefsky, 2005). Tato studie také stanovila bezpečnou denní dávku silnějších ICS, při dlouhodobé léčbě lehkého až středně těžkého astmatu u dětí starších 5 let (200-400 µg/den), (Rachelefsky, 2005).

Švédská studie zkoumala vliv ICS u dětí narozené v letech 1994-1996, které začaly užívat kortikosteroidy již před pubertou (Protudjer a další, 2009). Studie rozdělila děti do dvou skupin. V první skupině porovnávala děti s astmatem s dětmi bez astmatu. Druhá skupina porovnávala děti, které při léčbě astmatu užívaly ICS s dětmi, které tyto léky neužívali. Děti v obou skupinách byly průběžně měřeny v 1, 2, 4, 8 a 12- ti letech věku. Děti trpící astmatem zahrnuté v první skupině, byly o

0,9 cm menší než děti bez onemocnění (Protudjer a další, 2009). V druhé skupině byly děti užívající ICS o 1,2 cm menší, než děti bez medikace (Protudjer a další, 2015). Děti byly rozděleny do dvou skupin a obě skupiny byly průběžně měřeny v každém z výše uvedených roků. Dále chtěla tato studie potvrdit, či vyvrátit studii z roku 1976, o pozdějším nástupu puberty u chlapců, kteří užívají vysoké dávky ICS (Hausipie & Fraser, 1976). Ovšem nenašla se žádná souvislost mezi užíváním ICS a nástupem puberty (Protudjer a další, 2015). Bohužel u studie z roku 1976 nebyly známy údaje o závažnosti astmatu, dávkování ICS a užívání léků na astma.

Velká studie Kelly a další (2012), která byla zahájena v roce 1993, sledovala, s jakou účinností dlouhodobé užívání inhalačních glukokortikoidů ovlivňuje růst u dětí, které začaly užívat tyto léky mezi 5. a 13. rokem věku. Studie se zúčastnilo 1041 dětí s mírným a středně těžkým astmatem. Děti byly náhodně rozděleny do tří skupin. Studie byla dvakrát zaslepena. První skupině dětí byla podávána léčivá látka budenisol (léčivá látka rozpuštěná v tucích) v bezpečné dávce 200  $\mu\text{g}$  dvakrát denně (400  $\mu\text{g}$  za den). Druhá skupina užívala 8 mg nedokromilu (léčivá látka rozpustná ve vodě, úplný účinek patrný až po 5 týdnech užívání) aplikovaného inhalátorem dvakrát denně (16 mg den). Poslední tj. třetí skupina byla kontrolní a ta užívala placebo. Všechny tři skupiny užívaly látku albuterol jako prevenci astmatických projevů. Každého půl roku byly účastníci studie pravidelně měřeni. Závěrečné měření proběhlo u dívek nejdříve v 18 letech, u chlapců ve 20. roce, po dosažení finální výšky. Naměřená hodnota v závěrečném měření představovala finální tělesnou výšku jedince. Z původních 1041 pacientů, kteří ze zúčastnili studie, bylo získáno 943 výsledků měření po ukončení růstu. Bylo zjištěno, že průměrný deficit růstu u pacientů užívajících budenisol oproti pacientům užívajícím placebo byl -1,2 cm SD (ženy -1,8 cm SD, muži -0,8 cm SD). Větší deficit (-1,9 cm SD) byl zřejmý také u pacientů, kteří začali užívat léky v mladším věku (5-8 let), oproti těm, kteří s medikací začali v pozdějším věku (9-13 let). Tam byl deficit pouze -0,8 cm SD (Kelly a další, 2012). Potvrdily se výsledky studie z roku 2003, že rozdíly v deficitu růstu jsou zřejmé také napříč etnickými skupinami (Kelly a další, 2003). Nejvíce postiženi byli lidé europoidní rasy, oproti jiným etnickým skupinám. Ze studie vyplývá, že nejvíce jsou deficitem růstu postiženy ženy, které s léčbou astmatu pomocí ICS začaly před 8. rokem života. Naopak nejméně náchylní jsou muži, kteří s léčbou začali až po 9. roce života. Počet mužů v této studii byl však v majoritní menšině, proto lze předpokládat možné nepřesnosti v průměrné hodnotě deficitu růstu (Kelly a další, 2012)..

Jedna z posledních studií, která proběhla v roce 2014, potvrdila negativní vliv ICS na růst. Studie se zúčastnilo 8471 jedinců s mírným až středně těžkým astmatem, kteří užívali léky s léčebnou látkou budenisol každý den od 3 měsíců do 6- ti let věku. Množství léku bylo v průměru 400  $\mu\text{g}/\text{den}$ . Jedinci byli zařazeni do 25 skupin. 5128 jedinců užívalo inhalační kortikoidy a 3343 jedinců bylo bez indikace. Průměrné snížení výšky u dětí s indikací ICS oproti dětem bez indikace činilo 0,48 SD oproti

dětem užívajících placebo. Nejvýraznější bylo zpomalení lineárního růstu v prvním roce užívání a méně výrazné v dalších letech léčby (Zhang, Priersch & Ducharme, 2014).

Výsledky studií zkoumajících negativní vliv glukokortikoidů na výšku dítěte nejsou zcela jednoznačné. I když studie dodržovaly bezpečnou dávku glukokortikoidů, růstový deficit se přesto projevil (Rachelefsky, 2009). Na druhou stranu při těchto studiích jsou dávky 400 µg/den jen průměrné dávky všech zúčastněných. Takže u pacientů, kteří užívali nižší dávky ICS než 400 µg/den se deficit nemusel projevit vůbec, naopak u pacientů, kteří užívali dávky vyšší než 400 µg/den mohl být deficit daleko vyšší. Je velmi málo studií, které zkoumaly vliv na finální výšku po ukončení růstu. Tyto studie sice naznačují negativní vliv na finální výšku po ukončení růstu, ale je potřeba tuto skutečnost blíže ověřit.

## 6. Závěr

Cílem této práce bylo zmapovat rizika užívání glukokortikoidů a jejich negativní účinky na kostní tkáň a růst v dětském věku. Toto téma je stále aktuálnější, protože narůstá počet pacientů trpících zejména alergickými nemocemi, u kterých je indikována léčba preparáty s obsahem kortikoidů.

V současné době je hyperkortikalismus způsobován zejména příjmem medikamentů při léčbě autoimunitních chorob (alergie, lupénka, astma aj.). Počet jedinců postižených nějakým typem autoimunitní choroby stále narůstá, tím se navyšuje i počet osob, u kterých se hyperkortikalismus i se všemi negativními účinky vyskytuje. Kromě hyperkortikalismu vzniklého přijímáním léků, existují také jiná onemocnění, případně nádory, při kterých tělo v nadměrném množství tento hormon produkuje. Tento typ nadměrné produkce kortikoidů je, v porovnání se vznikem pomocí aplikace léků, méně častý.

Léčba kortikoidy je velice účinná a v současné době není k dispozici jiná léčebná látka se stejnou účinností, která by vykazovala menší či nulové vedlejší účinky. Negativní vliv kortikoidů se zkoumá již od druhé poloviny 20. století. Studie jsou zaměřeny na různé oblasti vlivu na lidský organizmus. Vzhledem k negativním účinkům kortikoidů na kostní tkáň jsou studie zkoumající působení jejich zvýšené hladiny v dětském věku zaměřené na vývoj a mineralizaci kosti a celkový růst. Většina studií se shoduje na zpomalení růstu, které činí v průměru 1 cm/rok oproti věkově průměrné růstové rychlosti. Existují však studie, které udávají vyšší nebo naopak nižší deficit růstu. Takový deficit musí být posuzován s ohledem na další působící faktory (kvalita života, zdravotní péče aj.), věk a pohlaví pacienta a množství užívané látky. Minimální počet studií ve svých výsledcích uvádí možný vliv kortikoidů na finální výšku. Tato oblast výzkumu zůstává stále otevřena budoucím studiím.

V popředí možného snížení či eliminace negativních účinků kortikoidů na vývoj kostní denzity a celkový růst dítěte je užívání vitamínu D. Jeho deriváty mají pozitivní vliv na metabolismus kostní tkáně a je doporučován jako profylaktický doplněk při užívání medikamentů obsahujících kortikoidy.

Život a jeho plnohodnotnost má vždy přednost před negativními vlivy. Proto je samozřejmé, že pokud jsou kortikoidy jedinou možnou léčbou, jsou automaticky pacientovi předepisovány. Vždy je však na místě, aby pacient dodržoval správné dávkování. Je potřeba, aby byla pacientovi předepisována nejnižší účinná dávka. Tím lze předejít možným vedlejším účinkům nebo alespoň potlačit na co nejnižší míru.

## Seznam použité literatury

- Agertoft, L., & Pedersen, S. (2000). Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *New England Journal of Medicine*, 343(15), 1064-1069.
- Agostoni, C., Decsi, T., Fewtrell, M., Goulet, O., Kolacek, S., Koletzko, B., ... & Shamir, R. (2008). Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 46(1), 99-110.
- Al-Tonbary, Y. A., El-Ziny, M. A., Elsharkawy, A. A., El-Hawary, A. K., El-Ashry, R., & Fouda, A. E. (2011). Bone mineral density in newly diagnosed children with neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*, 56(2), 202-205.
- Arenberger, P. (n.d.). Terapie atopického ekzému: shrnutí pro praxi - Dermatologie - ZDN. (2016). <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/terapie-atopickeho-ekzemu-shrnuti-pro-praxi-308327>
- Armaiz-Pena, G. N., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W., & Sood, A. K. (2009). Neuroendocrine modulation of cancer progression. *Brain, behavior, and immunity*, 23(1), 10-15.
- Asher, M. I. (2010). Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergologia et immunopathologia*, 38(2), 83-87.
- Axelrod, J., & Reisine, T. D. (1984). Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 224(4648), 452-459.
- Azzoug, S., Boutekdjiret, F., & Chentli, F. (2015). Allgrove Syndrome. *International Journal of Clinical Case Reports*, 5.
- Bahceciler, N. N., Sezgin, G., Nursoy, M. A., Barlan, I. B., & Basaran, M. M. (2002). Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma. *Journal of Asthma*, 39(2), 151-157.
- Barnes, P. J. (2010). New therapies for asthma: is there any progress?. *Trends in pharmacological sciences*, 31(7), 335-343.
- Bentes, C., Santos-Bento, M., de Sá, J., de Lurdes Sales Luís, M., & de Carvalho, M. (2001). Allgrove syndrome in adulthood. *Muscle & nerve*, 24(2), 292-296.
- Bezdičková, M., & Slezáková, L. (2010). *Ošetrovatelství v chirurgii II* (1. vyd.). Praha: Grada
- Bisgaard, H., & Bønnelykke, K. (2010). Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(2), 187-197.
- Björnsdóttir, S., Sääf, M., Bensing, S., Kämpe, O., Michaelsson, K., & Ludvigsson, J. F. (2011). Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. *Journal of internal medicine*, 270(2), 187-195.
- Bonfig, W., Bechtold, S., Schmidt, H., Knorr, D., & Schwarz, H. P. (2007). Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(5), 1635-1639.
- Bonzani, I. C., George, J. H., & Stevens, M. M. (2006). Novel materials for bone and cartilage regeneration. *Current opinion in chemical biology*, 10(6), 568-575.
- Boonrungsiman, S., Gentleman, E., Carzaniga, R., Evans, N. D., McComb, D. W., Porter, A. E., & Stevens, M. M. (2012). The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(35), 14170-14175.

- Broul, M., Schraml, J., Sticova, E., & Derner, M. M. (2010). Adrenokortikální karcinom. *Urol Pro Praxi*, 11(4), 200-203.
- Boumpas, D. T., Chrousos, G. P., Wilder, R. L., Cupps, T. R., & Balow, J. E. (1993). Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Annals of internal medicine*, 119(12), 1198-1208.
- Brehm, J. M., Schuemann, B., Fuhlbrigge, A. L., Hollis, B. W., Strunk, R. C., Zeiger, R. S., ... & Childhood Asthma Management Program Research Group. (2010). Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(1), 52-58.
- Callewaert, F., Sinnesael, M., Gielen, E., Boonen, S., & Vanderschueren, D. (2010). Skeletal sexual dimorphism: relative contribution of sex steroids, GH-IGF1, and mechanical loading. *Journal of Endocrinology*, 207(2), 127-134.
- Cameron, N., & Bogin, B. (2012). *Human growth and development (Second edition)*. Amsterdam: Academic Press.
- Cannon, W. B. (1929). *Bodily changes in pain, fear, hunger, and rage*. New York, Appleton.
- Čihák, R. (2013). *Anatomie 2*. Grada.
- ČIPA. (2015). Česká iniciativa pro Astma. Načteno z Česká iniciativa pro Astma. Získáno: 15. Červenec 2015, <http://www.cipa.cz/Astmatik>
- Dylevský, Ivan. *Funkční anatomie*. Grada Publishing as, 2009.
- Endokrinní systém. (2008). *Endokrinní systém*. Získáno: 10. Červenec 2015, [http://www.endokrinni-system.cz/nadledviny-odbornik?confirm\\_rules=1](http://www.endokrinni-system.cz/nadledviny-odbornik?confirm_rules=1)
- Eriksen, E. F. (2010). Cellular mechanisms of bone remodeling. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 11(4), 219-227.
- Eugster, E. A., DiMeglio, L. A., Wright, J. C., Freidenberg, G. R., Seshadri, R., & Pescovitz, O. H. (2001). Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *The Journal of pediatrics*, 138(1), 26-32.
- Freishtat, R. J., Iqbal, S. F., Pillai, D. K., Klein, C. J., Ryan, L. M., Benton, A. S., & Teach, S. J. (2010). High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *The Journal of pediatrics*, 156(6), 948-952.
- Ferguson, A. C., Van Bever, H. P., Teper, A. M., Lasysya, O., Goldfrad, C. H., & Whitehead, P. J. (2007). A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respiratory medicine*, 101(1), 118-129.
- Finklea, J. D., Grossmann, R. E., & Tangpricha, V. (2011). Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 2(3), 244-253.
- Fryšák, Z., Zát'ura, F. & Vrtal, R. (2012). Nádory nadledvin a sekundární hypertenze. *Urologie pro praxi*, stránky 6-8.
- Ganong, W. F. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vydání. Praha: Galén, 2005. 890 s. ISBN 80-7262-311-7.
- Genius, S. J., Schwalfenberg, G. K., Hiltz, M. N., & Vaselenak, S. A. (2009). Vitamin D status of clinical practice populations at higher latitudes: analysis and applications. *International journal of environmental research and public health*, 6(1), 151-173.

- Gilio, F., Di Rezze, S., Conte, A., Frasca, V., Iacovelli, E., Bettolo, C. M., ... & Fattapposta, F. (2007). Case report of adult-onset Allgrove syndrome. *Neurological Sciences*, 28(6), 331-335.
- GINA. (2015). Global strategy for asthma management and prevention. Získáno 13. Červenec 2015, z Global Initiative for Asthma:  
[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_May19.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_May19.pdf)
- Global asthma report. (2015). The Global Asthma Report 2014. Načteno z Global asthma report:  
<http://www.globalasthmareport.org/>
- Gorin, S., & McAuliffe, P. (2008). Implications of childhood cancer survivors in the classroom and the school. *Health Education*, 109(1), 25-48.
- Gupta, A., Sjoukes, A., Richards, D., Banya, W., Hawrylowicz, C., Bush, A., & Saglani, S. (2011). Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(12), 1342-1349.
- Hansdottir, S., Monick, M. M., Hinde, S. L., Lovan, N., Look, D. C., & Hunninghake, G. W. (2008). Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *The Journal of Immunology*, 181(10), 7090-7099.
- Hansdottir, S., & Monick, M. M. (2011). Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitamins and hormones*, 86, 217.
- Hauspie, R., Susanne, C., & Alexander, F. (1976). A mixed longitudinal study of the growth in height and weight in asthmatic children. *Human biology*, 271-283.
- Hesseling, P. B., Hough, S. F., Nel, E. D., van Riet, F. A., Beneke, T., & Wessels, G. (1998). Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. *International Journal of Cancer*, 78(s 11), 44-47.
- Heuschkel, R., Salvestrini, C., Beattie, R. M., Hildebrand, H., Walters, T., & Griffiths, A. (2008). Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 14(6), 839-849.
- Hoppmann, J., Wagner, I. V., Junghans, G., Wudy, S. A., Buchfelder, M., Hirsch, F. W., ... & Pfäffle, R. (2014). How early can one diagnose Cushing's disease? An early diagnosis in a case of prepubertal Cushing's disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 27(11-12), 1043-1047.
- Hutyrová, B. (2015). Inhalační kortikosteroidy v léčbě bronchiálního astmatu - máme se jich bát, nebo být ráda za jejich efekt? *Klinická farmakologie*, 29(3), stránky 105-107.
- Kim, H. J. (2010). New understanding of glucocorticoid action in bone cells. *BMB reports*, 43(8), 524-529.
- Charmandari, E., Nicolaidis, N. C., & Chrousos, G. P. (2014). Adrenal insufficiency. *The Lancet*, 383(9935), 2152-2167.
- Jílek, P. (2008). Farmakoterapie poruch imunitního systému - tlumení nežádoucích reakcí. *Interní medicína*, 10 (2), stránky 80-83.
- Karlberg, J. (1989). A Biologically-Oriented Mathematical Model (ICP) for Human Growth. *Acta Paediatrica*, 78(s350), 70-94.
- Keil, M. F., & Stratakis, C. A. (2013). Cushing Syndrome in Childhood. In *Pediatric Endocrinology* (pp. 247-258). Humana Press.
- Kelly, H. W., Strunk, R. C., Donithan, M., Bloomberg, G. R., McWilliams, B. C., & Szeffler, S. (2003). Growth and bone density in children with mild-moderate asthma: a cross-sectional

- study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *The Journal of pediatrics*, 142(3), 286-291.
- Kelly, H. W., Sternberg, A. L., Lescher, R., Fuhlbrigge, A. L., Williams, P., Zeiger, R. S., ... & Strunk, R. C. (2012). Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *New England Journal of Medicine*, 367(10), 904-912.
- Kimber, J., McLean, B. N., Prevett, M., & Hammans, S. R. (2003). Allgrove or 4 "A" syndrome: an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(5), 654-657.
- Koolman, J., & Klaus-Heinrich, R. (2012). *Barevný atlas biochemie, Překlad 4. vydání*. GRADA Publishing.
- Kortikosteroidy: wikipedia. (16. Květen 2014). Získáno 17. Duben 2015, z Wikipedie otevřená encyklopedie: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Kortikosteroidy>
- Kussmann, M., Affolter, M., & Fay, L. B. (2005). Proteomics in nutrition and health. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 8(8), 679-696
- Ládová, K., Macek, K., & Malý, J. Farmaceut jako aktivní člen týmu pečujícího o pacienty s osteoporózou—možnosti jeho intervencí. *Praktické lékařství*, 187.
- Lange, N. E., Litonjua, A., Hawrylowicz, C. M., & Weiss, S. (2009). Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert review of clinical immunology*, 5(6), 693-702.
- Langerová, P., Zapletalová, J., & Urbánek, K. (2011). Nežádoucí účinky léků specifické pro dětský věk. *Klinická farmakologie a farmacie*, 137.
- Langmeier, M. *Základy lékařské fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 320 s. ISBN 978-80-247-2526-0.
- Lebl, J., Zapletalová, J., & Koloušková, S. *Dětská endokrinologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2004. 479 s. ISBN 80-7262-250-1.
- Lincová, D., & Farghali, H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd.. Praha: Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- Linhartová, M., Štrajtová, L., Kubešová, B., Starý, K., & Munteanu, H. (2011). Hyperparatyreóza—diagnostika, léčba a šance pro pacienta z pohledu chirurga.
- Lipina, M. R., Matoušek, M. P., & Krejčí, M. T. (2013). Adenomy hypofýzy: výsledky operační léčby transnazální endoskopickou technikou. *Neurologie pro praxi*, 262-266.
- Lisá, L., & Šnajderová, D. M. M. (2004). *Vrozená adrenální hyperplazie*. Triton.
- Lisá, L. & Špaček, M. (1999). Kostní metabolismus u některých endokrinologií. *Československá pediatrie*, 54, stránky 231-233.
- Lodish, M. B., Hsiao, H. P., Serbis, A., Sinaii, N., Rothenbuhler, A., Keil, M. F., ... & Stratakis, C. A. (2010). Effects of Cushing disease on bone mineral density in a pediatric population. *The Journal of pediatrics*, 156(6), 1001-1005.
- Løvås, K., Gjesdal, C. G., Christensen, M., Wolff, A. B., Almås, B., Svartberg, J., ... & Hunt, P. J. (2009). Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *European Journal of Endocrinology*, 160(6), 993-1002.
- Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2007). *Barevný atlas farmakologie*. Grada Publishing as.
- Lüllmann-Rauch & Renate. (2009). *Histologie, překlad 3. vydání*. Grada Publishing.



- MacNeill, S. J., Sozanska, B., Danielewicz, H., Debinska, A., Kosmeda, A., Boznanski, A., ... & Büchele, G. (2013). Asthma and allergies: is the farming environment (still) protective in Poland? *The GABRIEL Advanced Studies.Allergy*, 68(6), 771-779.
- Magnová, O. (2008). Poruchy růstu v ambulanci PLDD. *Pediatric pro Praxi*, stránky 320-326.
- Marek. (2002). *Léčba kortikoidy*. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně.
- Marek, & kolektiv. (2010). *Farmakologie vnitřních onemocnění*, 4., zcela přepracované vydání. GRADA Publishing.
- Martin, D. D., Wit, J. M., Hochberg, Z. E., Sävendahl, L., Van Rijn, R. R., Fricke, O., ... & Albertsson-Wikland, K. (2011). The use of bone age in clinical practice—Part 1. *Hormone research in paediatrics*, 76(1), 1-9.
- Mazur, A., Ostański, M., & Kalina, M. (2006). [Familial glucocorticoid deficiency]. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*, 13(2), 91-94.
- Metherell, L. A., Chan, L. F., & Clark, A. J. (2006). The genetics of ACTH resistance syndromes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(4), 547-560.
- Migeon, C. J. & Wisniewski, A. (nedatováno). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. The Johns Hopkins Children's Center. Získáno 25. Červen 2015, z <https://www.hopkinschildrens.org/cah/printable.html>
- Milenkovic, T., Zdravkovic, D., Savic, N., Todorovic, S., Mitrovic, K., Koehler, K., & Huebner, A. (2010). Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977–2008). *European journal of pediatrics*, 169(11), 1323-1328.
- Moore, P. S. J., Couch, R. M., Perry, Y. S., Shuckett, E. P., & Winter, J. S. D. (1991). Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrima. *Clinical endocrinology*, 34(2), 107-114.
- Morgan, W. J., Stern, D. A., Sherrill, D. L., Guerra, S., Holberg, C. J., Guilbert, T. W., ... & Martinez, F. D. (2005). Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(10), 1253-1258.
- Munata & Carolia. (2007). *Pediatric*, 4. zcela přepracované a aktualizované vydání. GRADA Publishing.
- Nicolaou, N., Siddique, N., & Custovic, A. (2005). Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy*, 60(11), 1357-1360.
- Noorda, E. M., Somers, R., Van Leeuwen, F. E., Vulsma, T., Behrendt, H., & from the Dutch Late Effects Study Group. (2001). Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors. *European Journal of Cancer*, 37(5), 605-612.
- Novák, J. (2007). Primární prevence alergie a alergického astmatu. *Pediatric pro praxi*, 144-146.
- Novotná. (2012). *Vitamín D u onkologických pacientů*. Brno: Masarykova univerzita v Brně, Lékařský fakulta.
- Nurmatov, U., Devereux, G., & Sheikh, A. (2011). Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 724-733.
- Ortega, V. E., & Meyers, D. A. (2014). Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(1), 16-26.

- Park, J. R., Eggert, A., & Caron, H. (2008). Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatric clinics of North America*, 55(1), 97-120.
- Pavelka, & kolektiv. (2005). *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Grada.
- Pavlatová, E. (2010). Pokroky v léčbě revmatismu - *Revmatologie – ZDN*. Získáno: 20. Červenec 2015, <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-pacientske-listy/pokroky-v-lecbe-revmatismu-456348>
- Pawankar, R., Canonica, G. C., Holgate, S. T., & Loceky, R. F. (2011). World Allergy Organization (WAO): White book on allergy. Wisconsin: World Allergy Organization. <http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy-web.pdf>.
- Peacock, M. (2010). Calcium metabolism in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(1), S23-S30.
- Pelikánová, T. (2004). Inzulínová rezistence a metabolický syndrom. *interní medicína pro praktické lékaře*, 8-10.
- Pereira, R. M. R., Carvalho, J. F. D., & Canalis, E. (2010). Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics*, 65(11), 1197-1205.
- Pohunek, P. (nedatováno). Jak a proč se umírá na astma?; Informace o astmatu; cipa. Získáno 7. Červenec 2015, z Česká iniciativa pro astma: <http://www.cipa.cz/informace-o-astmatu/umrtnost-75>
- Protudjer, J. L., Kozyrskyj, A. L., Becker, A. B., & Marchessault, G. (2009). Normalization strategies of children with asthma. *Qualitative Health Research*, 19(1), 94-104.
- Protudjer, J. L. P., Lundholm, C., Bergström, A., Kull, I., & Almqvist, C. (2015). The influence of childhood asthma on puberty and height in Swedish adolescents. *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(5), 474-481.
- Raggatt, L. J., & Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of Biological Chemistry*, 285(33), 25103-25108.
- Rachelefsky, G. (2009). Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics*, 123(1), 353-366.
- Ruczaj, K., Kytarová, J., Tesařová, M., Honzík, T., Hansíková, H., & Zeman, J. (2015). Hyperbilirubinémie jako projev endokrinního onemocnění - *ZDN*. Získáno: 26. Duben, 2016, <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/hyperbilirubinemie-jako-projev-endokrinniho-onemocneni-478828>
- Ryan, P. H., LeMasters, G., Biagini, J., Bernstein, D., Grinshpun, S. A., Shukla, R., ... & Lockey, J. (2005). Is it traffic type, volume, or distance? Wheezing in infants living near truck and bus traffic. *Journal of allergy and clinical immunology*, 116(2), 279-284.
- Salajka, F., Kašák, V., Krčmová, I., & Konšťacký, S. (2005). Asthma bronchiale. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Novelizace.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions 1. *Endocrine reviews*, 21(1), 55-89.
- Savage, M. O., Scommegna, S., Carroll, P. V., Ho, J. T. F., Monson, J. P., Besser, G. M., & Grossman, A. B. (2002). Growth in disorders of adrenal hyperfunction. *Hormone Research in Paediatrics*, 58(1), 39-43.

- Scarone, S. (2015). Incidentaloma Suprarrenal. Získáno: 31. Srpen 2015, <http://tuendocrinologo.com/site/endocrinologia/metabolismo/incidentaloma-suprarrenal.html>
- Saville, P. D. (1968). Changes in skeletal mass and fragility with castration in the rat: a model of osteoporosis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 17(2), 155-166.
- Sharek, P. J., & Bergman, D. A. (2000). The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*, 106(1), e8-e8.
- Sharp, S. E., Gelfand, M. J., & Shulkin, B. L. (2011). Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. In *Seminars in nuclear medicine*, 4 (5), 345-353. WB Saunders.
- Schett, G., Saag, K. G., & Bijlsma, J. W. (2010). From bone biology to clinical outcome: state of the art and future perspectives. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(8), 1415-1419.
- Scheinost, M., Skácelová, S., Šimková, G., & Pavelka, K. (2007). Sekundární osteoporóza při revmatických onemocněních - ZDN. Získáno: 7. Říjen, 2015, <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/sekundarni-osteoporoz-a-pri-revmatickych-onemocnenich-289487>
- Somma, C. D., Pivonello, R., Loche, S., Faggiano, A., Klain, M., Salvatore, M., . . . Calao, A. (2003). Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clinical Endocrinology*, 58(3), stránky 302-308.
- Sosnovcová, Kubíková, Kratěnová, Žejglicová & Malý. (2013). Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, Studie HELEN, Alergická onemocnění u dětí. Státní zdravotnický ústav Praha, 31.
- Spadoni, G. L. & Cianfanari, S. (2010). Bone age assesement in the workup of children with endocrine disorders. *Clinical practice committee publication*(73), stránky 2-5.
- Stannered, T. (2007). DHEA1. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DHEA1.svg>
- Štěpán, J. (2011). Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza - Osteologie - ZDN. <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/glukokortikoidy-indukovana-osteoporoz-a-461275>
- Štěrbá, J., Mazánek, P., & Bajčiová, V. (2004). Pokroky v diagnostice a léčbě neuroblastomu u dětí - ZDN. <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/pokroky-v-diagnostice-a-lecbe-neuroblastomu-u-deti-162702>
- SZÚ. (leden 2015). Státní zdravotní ústav. Informační list astma 2015. Získáno srpen 2015, z Výskyt astmatu a alergií u dětí: [http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info\\_listy/Inform\\_list\\_astma\\_2015.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info_listy/Inform_list_astma_2015.pdf)
- The global asthma nethwork. (2014). The Global Asthma Report 2014. V T. g. network, The Global Asthma Report 2014. Auckland.
- Tse, S. M., Kelly, H. W., Litonjua, A. A., Van Natta, M. L., Weiss, S. T., Tantisira, K. G., & Childhood Asthma Management Program Research Group. (2012). Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(1), 53-60.
- Vegiopoulos, A., & Herzig, S. (2007). Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Molecular and cellular endocrinology*, 275(1), 43-61.
- Vitlic, A., Lord, J. M., & Phillips, A. C. (2014). Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age*, 36(3), 1169-1185.

- Volden, P. A., & Conzen, S. D. (2013). The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain, behavior, and immunity*, 30, 26-31.
- von Mutius, E., & Vercelli, D. (2010). Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*, 10(12), 861-868.
- Wilhelm, Z. (2007). Co je dobré vědět o vápníku. *Praktické lékařství, Olomouc: SOLEN,s.r.o.* 4(3), 184 - 189. ISSN 1801-2434.
- Yarousch. (2005). pediatrie - choroby nadledvin. Získáno: 15. Červenec, 2015. [http://www.yarousch.cz/studium/body.php?menu=menu\\_pediatrie&body=pediatrie/pediatrie\\_054](http://www.yarousch.cz/studium/body.php?menu=menu_pediatrie&body=pediatrie/pediatrie_054)
- Západočeská univerzita v Plzni, Fakulta aplikovaných věd & katedra mechaniky. (nedatováno). Katedra mechaniky. Získáno 5. červenec 2015, z <http://www.kme.zcu.cz/kmet/bio/ksdeleni.php>
- Zhang, L., Prietsch, S. O., & Ducharme, F. M. (2014). Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Effects on growth. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 9(4), 829-930.