

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, 2015

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, 12.08.2015

Podpis

Poděkování:

Za ochotu, trpělivost, cenné rady, připomínky a konzultace bych chtěla poděkovat především mému školiteli doc. RNDr. Petru Sedlakovi, Ph.D. Velké díky patří i mé rodině za neustálou podporu, bez níž by tato práce nemohla vzniknout.

Abstrakt

Bakalářská práce se zabývá vlivem zvýšené hladiny glukokortikoidů na vývoj kostní tkáně a růstem dítěte. Jsou zde popsány důvody, které v těle hyperkortikoismus způsobují. Těmi jsou genetická onemocnění, nádory, či autoimunitní choroby (astma, alergie, lupénka aj.), při kterých se užívají léky obsahující glukokortikoidy, a tím se zvyšuje množství této látky v těle. Následně jsou popsány principy vlivu glukokortikoidů na organismus a jejich negativní projevy. Na základě vědeckých studií je v práci shrnut vliv glukokortikoidů na růst kostí, osu hypofýza-hypotalamus-IGF-I a tím na výšku dítěte. Značná část práce se zabývá astmatem, léčbou astmatu pomocí inhalačních kortikosteroidů a negativním působením těchto léků v dětském věku.

Klíčová slova

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

Abstract

The Bachelor's thesis deals with the elevated level of glucocorticoid hormones and their effect on bone tissue. In particular, reasons which cause hypercorticoisms in human body genetic diseases, tumors, autoimmune diseases, and so forth, are described in detail. Asthma and other diseases are treated by glucocorticoid and increase hypercorticoism. This autoimmune disease are treated by glucocorticoid and increase the hypercorticoism. Therefore, this thesis focuses on research process consists of multiple scientific studies including the impact of glucocorticoid hormones on bone tissue, endocrine system hypothalamus-hypophyse-IGF-I and influence of endocrine system on child's growth. The main benefit of the Bachelor's thesis is the description of the outcome of inhalation glucocorticoid hormones on body height in childhood.

Keywords

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

Obsah

1. Úvod	1
2. Kortikosteoidy	2
2.1. Glukokortikoidy	3
2.2. Mineralokortikoidy	4
2.3. Androgeny	4
3. Účinky glukokortikoidů v organismu	4
3.1. Kostní tkáň	7
3.2. Vliv na kostní tkáň a růst	9
3.2.1. Vitamín D	10
3.3. Vliv na růst.....	12
3.4. Imunosupresivní účinek a anti alergenní působení	12
3.5. Antiproliferační účinek.....	13
4. Měření tělesného růstu	4
5. Změna hladiny kortikoidních hormonů v těle	14
5.1. Hypokortikalismus	14
5.1.1. Addisonova nemoc	14
5.1.2. Kongenitální adrenální hyperplázie (CAH)	14
5.1.3. Familiární deficit glukokortikoidů (FGD)	17
5.1.4. Syndrom tří A (triple A, Allgroveho syndrom)	18
5.2. Hyperkortikoismus	18
5.2.1. Glukokortikoidy	19
5.2.2. Mineralokortikoidy.....	20
5.2.3. Nádory, vedoucí k zvětšené produkci kortikosteroidů	20
6. Klinická léčba pomocí glukokortikoidů	21

6.1. Přehled onemocnění	21
6.2. Typy indikace.....	22
6.3. Astma.....	23
6.3.1. Příznaky	24
6.3.2. Rizikové faktory a léčba	24
6.3.3. Vliv inhalačních kortikosteroidů na růst	26
7. Závěr	28
Seznam použité literatury	29

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
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
GnRH	Gonadoliberin
GRP	Genetický růstový potenciál
ICS	Inhalační kortikosteroidy
IgE	Imunoglobulin E, uvolňuje mediátory zánětu
LABA	Glukokortikoidní léky s dlouhou dobou účinnosti
LH	Luteinizační hormon
MC2R	Melanocortin-2 receptor, též ACTH receptor

MRAP	Příslušenství Protein 2 melanokortinový Receptor
PTH	Parathormon
SABA	Glukokortikoidní léky s krátkou dobou účinnosti
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
RTG	Rentgenové vyšetření
IGF-I	Insulin - like growth factor I; inzulinu podobný růstový faktor

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 lidí kortizol znám jako zázračný lék. A z počátku to tak opravdu vypadalo. Výsledky po léčbě kortizolem byly ve velmi krátkém čase až neuvěřitelně pozitivní. Proto americký chemik Edward Calvin Kendall, který tento steroidní hormon objevil, získal v roce 1950 Nobelovu cenu. Časem se však zjistilo, že i kortizol má své vedlejší účinky, kterých není málo. Stále je těmito látkami léčeno velké množství pacientů, kteří jsou ohroženi jejich negativními vlivy.

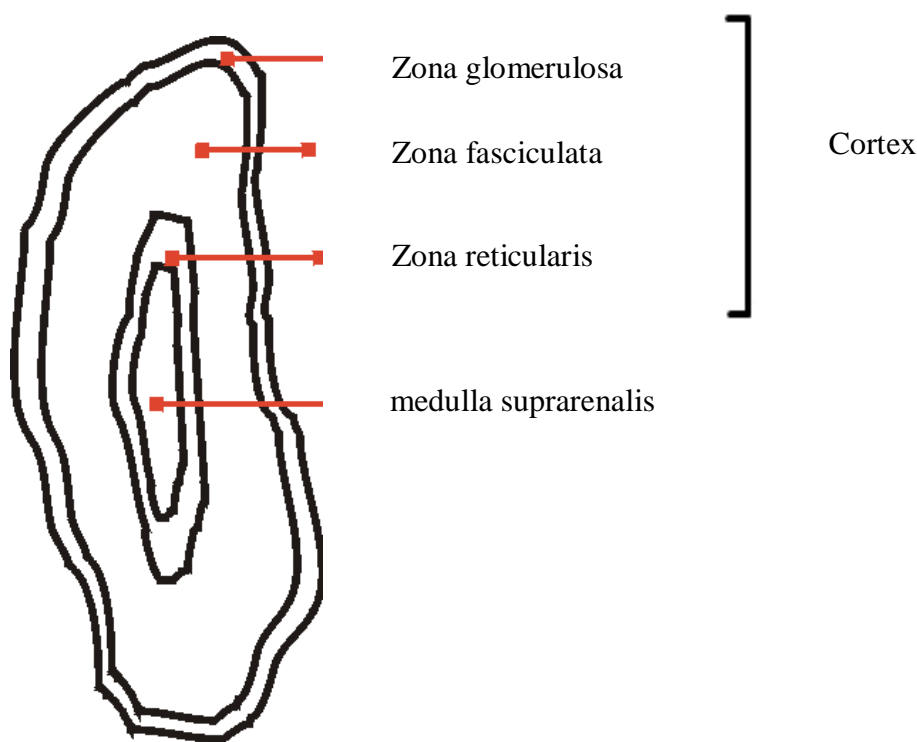
Kortizol je hormon, který pomáhá organismu odolávat stresovým situacím, jako je stres, nadměrná tělesná námaha, hladovění aj. Řadíme jej mezi steroidní hormony. Jedná se o glukokortikoid, který je produkován kůrou nadledvin (*cortex*). Jeho produkce je řízena adrenokortikotropním hormonem (ACTH), který se tvoří v adenohipofýze (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

Nadměrné množství glukokortikoidů v těle může být způsobeno nejrůznějšími nemocemi (kongenitální adrenální hyperplázie, familiární deficit glukokortikoidů aj.), nádory (neuroblastom, nádory kůry nadledvin aj.), nebo v případě terapie, kdy je potřeba tělu kortizol dodávat (astma, alergie, lupénka aj.). Vyšší produkce glukokortikoidů 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 remodelace kostí a větší riziko zlomenin. U dětí se nadměrná produkce může projevit zpomalením či zastavením růstu.

Cílem mé práce je na tato rizika upozornit. Ráda bych zmapovat rizika spojená s užíváním inhalačních glukokortikoidů u dětí trpících astmatem. Je obecně známo, že glukokortikoidy blokují osu hypotalamus-hipofýza-nadledviny a tím zpomalují růst dítěte. Zajímalo mě však, zda se glukokortikoidní léčba projevuje na finální výšce člověka.

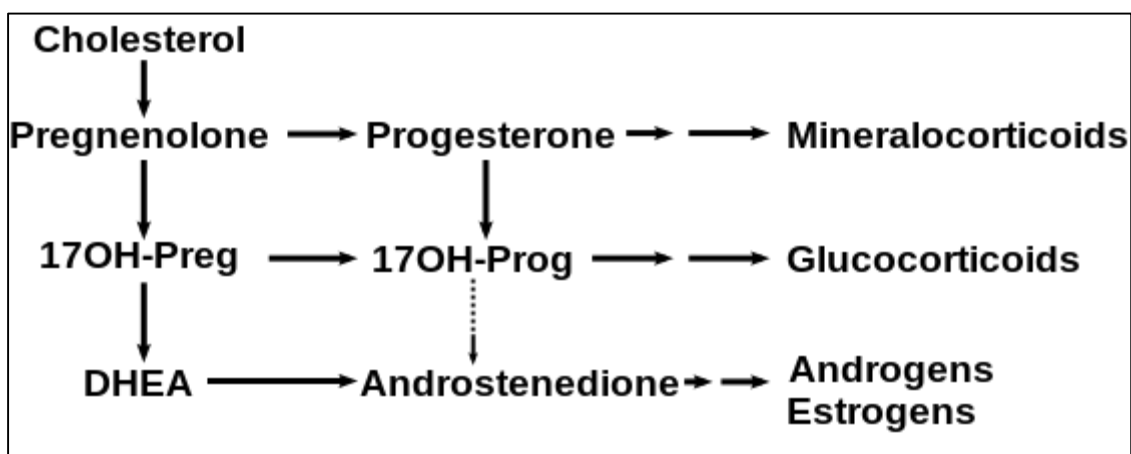
2. Kortikosteoridy

Kortikosteroidy řadíme mezi steroidní hormony, které jsou odvozené od cholesterolu. Vznikají v kůře nadledvin. Nadledviny jsou párový orgán. Jsou uloženy v tukovém pouzdře nad horním pólem nadledvin. Skládají se ze dvou částí. Z kůry nadledvin, která je mezodermálního původu a z dřene nadledvin, která je původem z ektodermu. 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 uvnitř kůry nadledvin (*zona reticularis*), najdeme místo tvorby androgenů (Boul, a další, 2010; Jana a další, 2010).



Obrázek č. 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 hypoglykémii. Také ovlivňují krevní oběh, chrání organismus před alergickými reakcemi a záněty. Kortikosteroidy pronikají přes plazmatickou membránu (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).



Obrázek 1 Druhy kortikosteroidů a jejich dělení (převzato z: Stannered, 2007)

2.1. 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, a proto existují v krvi přenašeče. Ihned po vzniku exocytózou je uvolněn do krve a pomocí bílkoviny transcortin transportován po těle. Celý tento proces je řízen glandotropním hormonem ACT (ACT), 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. Podporují přeměnu aminokyselin na sacharidy a tím dokáží zvýšit produkci glykogenu, který se následně ukládá v játrech (glukoneogeneze). 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).

Mezi schopnosti glukokortikoidů patří využití glukózy v periferních tkáních. Díky tomu mají glukokortikoidy antiinzulínový a diabetogenní účinek. Zároveň dokáží v játrech zvýšit syntézu glykogenu. Jeden ze způsobů zvýšení syntézy glykogenu je dodání aminokyselin, které vznikly degradací proteinů (např. v kostních či svalových buňkách). Dalším způsobem může být dodání glycerolu, který vznikl lipolýzou v tukové tkáni (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 a tím podporují sekreci inzulínu (tzv. lipogeneze). Tento proces se projeví nepravidelným ukládáním tuků na těle (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

2.2. Mineralokortikoidy

Účinky mineralokortikoidů jsou pro tělo i pro medicínské využití velmi důležité. V kůře nadledvin vznikají dva druhy mineralokortikoidů, aldosteron a 11-deoxykortikosteron. Na rozdíl od glukokortikoidů vznikají mineralokortikoidy v *zona glomerulosa* kůry nadledvin. 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. Jelikož aplikovaný hydrokortizol odpovídá přirozenému glukokortikoidu kortizolu, který se tvoří v těle, má zachované významné mineralokortikoidní působení (Marek, 2002).

2.3. 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. Ovlivňuje projevy sekundárních pohlavních znaků a prenatálně působí na vývoj mužského pohlavního a reprodukčního systému (Lüllmann-Rauch & Renate, 2009; Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

3. Tělesný růst

Tělesný růst nám odráží fyzické i duševní zdraví jedince. Ukazatelem růstu je tělesná výška. Pokud měříme jedince v období růstu pravidelně, získáme tzv. růstovou křivku. Růstová křivka znázorňuje růst jedince od narození do ukončení růstu (uzávěru růstových zón). Růstová křivka ukazuje lineární růst jedince přibližně od 2 let věku (do té doby měříme tělesnou délku) a končí až v okamžiku ukončení růstu (uzavřením růstových zón). Růst dítěte

musí být v souladu s jeho genetickým růstovým potenciálem – GRP¹, který odráží biologickou výšku obou rodičů a zohledňuje pohlaví jedince. Pokud dítě roste řádně, křivka by měla být plynulá, bez výraznějších výkyvů. Růst je jedním z nejlepších ukazatelů zdraví jedince. Pokud dítě neroste lineárně, nebo pokud se vychýlí ze svého růstového rozmezí, ihned by měl lékař zkoumat příčinu tohoto růstového deficitu. Dnes se za celosvětově uznávaný koncept růstu považuje tzv. ICP růstový model (Infancy – Childhood – Puberty), který byl vytvořen švédským auxologem Karlbergem (Karlberg, 1989). I a P jsou období, pro které je typický intenzivní růst, v období C je růst pomalejší. Infantilní období je pokračováním intrauterinního růstu, ve kterém růst nekoreluje s výškou rodičů. Do svých dvou let věku (měřeno od okamžiku narození) jedinci zvýší svou délku v průměru o 37 cm. Na konci tohoto období by jedinec měl zaujmout pozici v percentilovém růstovém grafu v souladu s jeho genetickou růstovou dispozicí. V tomto období se teprve začíná rozvíjet vliv růstového hormonu. V dětském období (Childhood) hraje důležitou roli hlavně inzulin a jemu podobné růstové faktory hlavně IGF-I. IGF-I společně s růstovým hormonem působí jako mitogen, který ovlivňuje množství metabolických dějů. V místech růstové chrupavky zajišťuje proliferaci osteoblastů a chondroblastů a tím reguluje růst kostí do délky až do úplného uzavření růstových štěrbin (Lebl & Krásničanová, 1996). Na konci toho období nastává adrenarché. Začíná se zvětšovat *zona reticularis* a následně dochází k produkci nadledvinových androgenů jako je DHEAS nebo 17-oxosteroidy. Posledním růstovým obdobím je Pubertální období (Puberty). Pro tuto periodu je typický urychlený růst a předčasný pohlavní vývoj, který je řízen hormonálními systémy. Osa hypotalamus-růstový hormon-IGF-I a osa hypotalamus-hypofýza-gonády jsou endokrinní systémy, které spolu navzájem spolupracují. První v hypotalamu začne produkce GnRH, který odstartuje gonadarché. Následně dojde v hypofýze, díky GnRH, k produkci gonádotropinů (FSH, LH). Pomalu dochází k postupnému zvyšování pohlavních hormonů (testosteron, estrogen). Kombinace pohlavních hormonů a působení růstového hormonu s IGF-I podněcuje zrychlený růst v této periodě (tzv. růstový spurt) (Lebl & Krásničanová, 1996). Od této periody se začíná projevovat sexuální dimorfismus. Ten se vyznačuje změněnými proporcemi těla, rozlišnostmi ve struktuře kostní hmoty, v ose GH-IGF-I, nebo šířce kostí, která je ovlivněna androgeny. Šířka kostí je větší u chlapců než u dívek. Tuto skutečnost potvrdila studie, která

¹ GRP je předpověď tělesné výšky jedince v dospělosti. Výpočet GRP jedince zohledňuje průměrný rozdíl mezi pohlavími v dospělosti, který činí 13 cm. Rodič stejného pohlaví (otec a syn, matka a dcera) dítěti předává vlohu, která odpovídá jeho vlastní výšce. Rodič opačného pohlaví předává vlohu, kterou o 13 cm zvyšuje (matka a syn) nebo snižuje (otec a dcera). Finální výpočet GRP tak, že k výšce rodiče stejného pohlaví (otec a syn, matka a dcera) přičteme výšku druhého rodiče, která je v případě chlapců o 13 cm zvětšení, v případě dívek o 13 cm zmenší. Tímto způsobem se získá nejpravděpodobnější výška dítěte po ukončení růst (Magnová, 2008).

byla provedena na myších modelech. Zjistilo se, že estrogény inhibují růst kostí do šířky a androgény jej stimulují (Callewaert, Sinnesael, Gielen, Boonen & Vandercguren, 2010).

Tělesný růst závisí na mnoha faktorech, mezi které řadíme genetické, environmentální vlivy (výživa) a endokrinní, které souvisí a jsou ovlivňovány genetickými i environmentálními vlivy. Tělesný růst je zahájen již v prenatálním období, kdy se ve velmi malém měřítku tvoří základní uspořádání organismu. Každý jedinec má předurčeno, jak rychle porostou jednotlivé části organismu a hlavně v jakém poměru vzhledem k ostatním částem těla. 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; Čihák, 2013).

Růst je společně s růstovými faktory ovlivňován také hormony. Nejvyšším centrem, které řídí růst je hypotalamus, který vylučuje růstové hormony. Tyto hormony poté inhibují nebo stimulují tvorbu adenohipofyzárních hormonů (např. somatostatit, somatoliberin, tyroliberin, kortikoliberin aj.). Růst je řízen čtveřicí hormonálních os. Osou somatotropní, osou tyrotropní, osou kortikotropní a osou gonadotropní (Cameron & Bogin, 2012; Čihák, 2013).

Somatotropní osa začíná působením somatoliberinu a somatostatinu, které v hypotalamu řídí sekreci somatotropinu (růstový hormon adenohipofýzy). Ten přímo působí na růst metabolickým účinkem. Proces somatotropinu je velmi složitý. Indukuje tvorbu IGF-I, jehož produkce závisí na koncentraci růstového hormonu v těle. Hladina IGF-I je též závislá na exogenních faktorech (např. při hladovění hladina IGF-I klesá, ale stále se zvyšuje hladina růstového hormonu) (Cameron & Bogin, 2012; Čihák, 2013).

Kortikotropní osa začíná kortikoliberinem, který se tvoří v hypotalamu a stimuluje sekreci kortikotropinů (adrenokortikotropní hormon - ACTH) v adenohipofýze. ACTH ovlivňuje kůru nadledvin, kde řídí produkci glukokortikoidů a androgenů. Nárůst androgenů je typický kolem 6. roku života. V tomto období je vliv glukokortikoidů na androgény překonán ACTH a dochází k adrenarche. Adrenální androgény výrazně zvyšují hladinu somatotropinů, glukokortikoidy ji naopak snižují. Tento inhibiční účinek glukokortikoidů se projevuje

zejména v periferních tkáních, kde dochází k blokaci osteogeneze (Cameron & Bogin, 2012; Čihák, 2013).

4. Účinky glukokortikoidů v organismu

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

Glukokortikoidy mají nepřímo 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).

4.1. Kostní tkáň

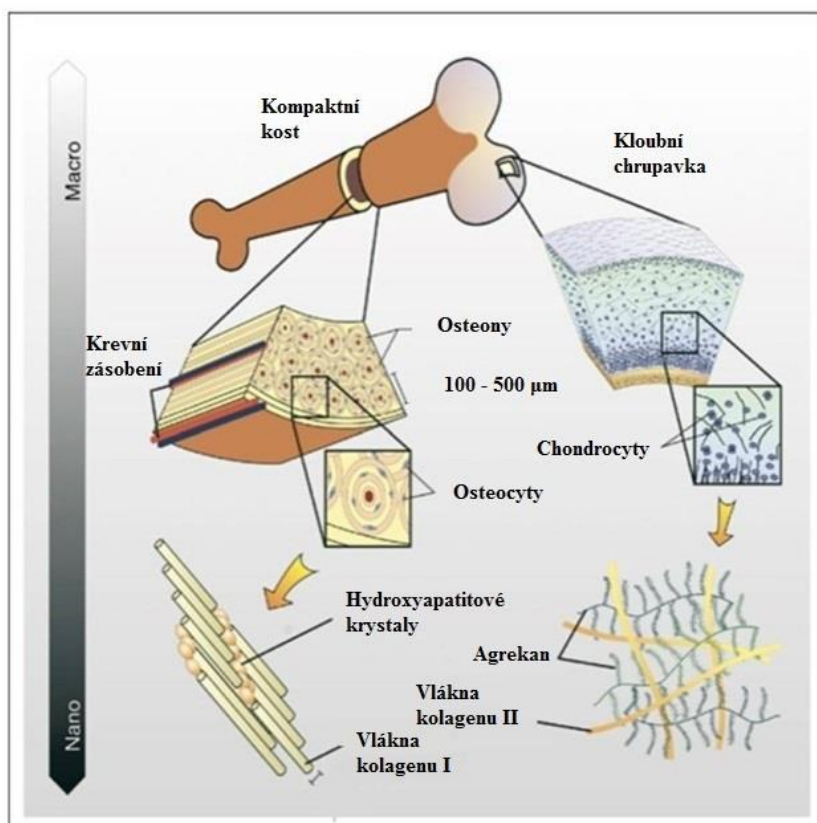
V těle člověka se nacházejí 2 typy kostní tkáně. Kost kompaktní (kortikální) tvoří vnější vrstvu kosti. Tvoří asi 80 % kostí v těle. Druhým typem je kost trabekulární (houbovitá, spongiformní), která tvoří vnitřní obsah kosti kompaktní. Představuje zbylých 20 % kostní hmoty těla. (Ganong, 2005). Trabekulární kost má vysokou metabolickou činnost a živiny tak pronikají z kostní 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 kostí (Raggat & Partridge, 2010).

Kostní tkáň je neustále aktivní. Během celého života dochází k přestavbě kostí a tím se kost nepřetržitě vyvíjí. 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, estrogeny, androgeny aj), exogenními faktory (zátěž, gravitace, životní styl aj.) a cytokiny (Eriksen, 2010; Lüllmann-Rauch & Renate, 2009). Hlavní složkou je kolagenní matrix, která 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, nebo uhličitán (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 kalcitonin. Kalcitriol je steroidní hormon, který je tvořen z vitamínu D (viz kap. 4.2.1). 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, které regulují hydroxyapatit, 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 (Boonrungsiman a další, 2012; Peacock, 2010).



Obrázek 2 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).

4.2. Vliv na kostní tkáň a růst

Glukokortikoidy způsobují tzv. glukokortikoidovou indukovanou osteoporózu (Schett, Saag & Bijlsma, 2010). Za rizikové množství je považováno již 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 to má za následek vyčerpání populací osteoblastické buňky 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). Skutečnost, že růst kostí do délky je ovlivněn hladinou IGF-I, a že hladina tohoto hormonu je vyšší u samců než u samic, byla zjištěna již v 60. letech 20. století (Seville, 1968).

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 glukokortikoidové terapie 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).

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza je nejčastější forma sekundární osteoporózy. Tímto onemocněním trpí 30 – 50 % pacientů užívajících glukokortikoidy (Štěpán, 2011). 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 možnost na snížení pravděpodobnosti výskytu osteoporózy indukované glukokortikoidy je užívání aminobisfosfonáty (Ládová, Macek & Malý, 2013).

4.2.1. Vitamín D

Vitamín D, taky kalciferol, nebo kalciol, je hormon rozpustný v tucích. Kalciferol je předstupněm hormonu kalcitriol (viz kap. 4.1.). Kalciferol se tvoří v kůži z 7-dehydrocholesterolu, který je meziproduktem v biosyntéze cholesterolu. Kalciferol získáváme ze slunečního záření (UV-záření), nebo z potravy (Koolman & Klaus-Heinrich, 2012).

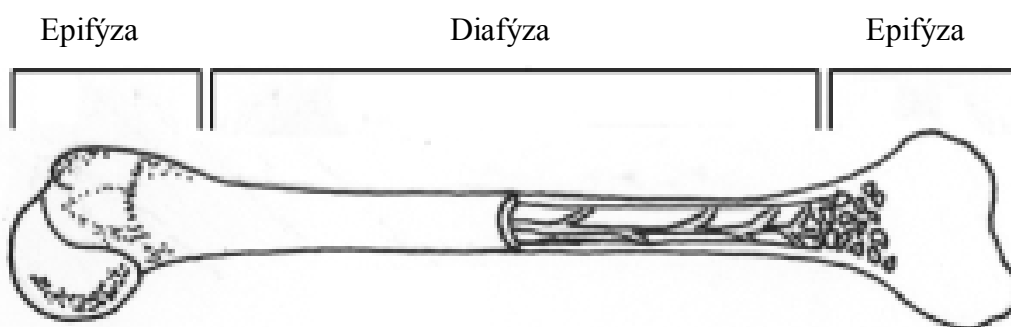
Vitamín D je důležitý při mineralizaci kostí, protože udržuje stálou hladinu vápníku a fosforu v plazmě. Vápník je absorbován ve střevě a množství jeho absorpce se v případě potřeby

může zvýšit. 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 vstřebávajícího se vápníku ve střevě asi o 20 - 40 % (Novotná, 2012). 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. 6.3.2.). Z několika studií vyplývá, že existuje vztah mezi nízkou hladinou vitamínu D a mykobakteriálními infekcemi, virovými infekcemi dýchacích cest a astmatem např. studie z roku 2011 (Finklea, Grossmann & Tangpricha, 2011). Enzym 1 α -hydroxyláza je tvořen v epitelu dýchacích cest makrofágy, dendrickými 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, Skácelová, Šimková & Pavelka, 2007).

V nedávné době byl proveden výzkum zabývající se vlivem sníženého množství vitamínu D (25-hydroxyvitamin D₃, který zvyšuje absorpci vápníku) na přírůstek 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 inhalačních kortikosteroidů přijímali (Tse a další, 2012).

4.3. Vliv na růst



Obr. 3. Dlouhá kost s vyznačenými epifýzami a diafýzou (zpracováno podle: Západočeská univerzita v Plzni, katedra mechaniky, nedatováno)

Růst dlouhých kostí probíhá v oblastech zvaných metafýzy. Epifýza a diafýza jsou od sebe odděleny chrupavčitými destičkami (tzv. epifyzární štěrbin). Kost roste do délky podle toho, jak postupně v metafýzách dochází k osifikaci epifyzární štěrbin. Šířka štěrbin je závislá na věku dítěte. Proto díky RTG snímku kosti a použitím metod hodnocení kostního věku, můžeme stanovit biologický věk dítěte (Martin a další, 2011). Růst je regulován hypofyzárním růstovým hormonem a IGF-I. V oblasti chrupavky IGF-I podporuje proliferaci osteoblastů a chondroblastů a tím zajišťuje růst kostí do délky. Tento proces je regulován až do uzavření růstových štěrbin (Ganong, 2005).

Je obecně 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 také na růstovou ploténku, kde zabraňují genetické expresi, proliferaci aj. Také podporují zvýšení aktivity osteoklastů, zároveň však potlačují aktivitu osteoblastů. Tímto zamezují osteogenezi, snižují svalovou sílu a narušují normální průběh vaskularizace mezi kostí a chrupavkou. Nejvýraznější deficit růstu je typický pro první měsíce léčby (Spadoni & Cianfanari, 2010). 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).

4.4. 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, které jsou určeny k boji s nitrobuněčnými parazity, jsou více zapojeny Th2 lymfocyty, které jsou primárně určeny k ochraně před mnohobuněčnými parazity a 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 pod vlivem Th2 buněk se 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 v léčbě alergických reakcí na prvním místě. 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. Také potlačují proteosyntézu a tvorbu cytokinů a jejich receptorů. Tím dojde ke snížení počtu cytokinů a ke snížení afinity k buňkám. Glukokortikoidy tlumí eosinofilní záněty v plicích astmatiků (Jílek, 2008; Ortega & Wechsler, 2014).

4.5. 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 glukokortikoidní apoptózy je fragmentace DNA nevratná, protože všechny fragmentační procesy jsou zcela stimulovány (Marek & kolektiv, 2010).

5. Změna hladiny kortikoidních hormonů v těle

5.1. Hypokortikalismus

Jedná se o snížení funkce nadledvin z důvodu oboustranného poškození nadledvin, nebo atrofie kůry nadledvin (primární hypofunkce). Dalším důvodem může být nedostatečná sekrece ACTH (sekundární hypofunkce). Nedostatek hormonu v těle může způsobit až poruchu homeostázy (Endokrinní systém, 2008; Lebl, 2004).

V případě vzniku primární hypofunkce může dojít k autoimunitnímu onemocnění tzv. 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. 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).

5.1.1. Addisonova nemoc

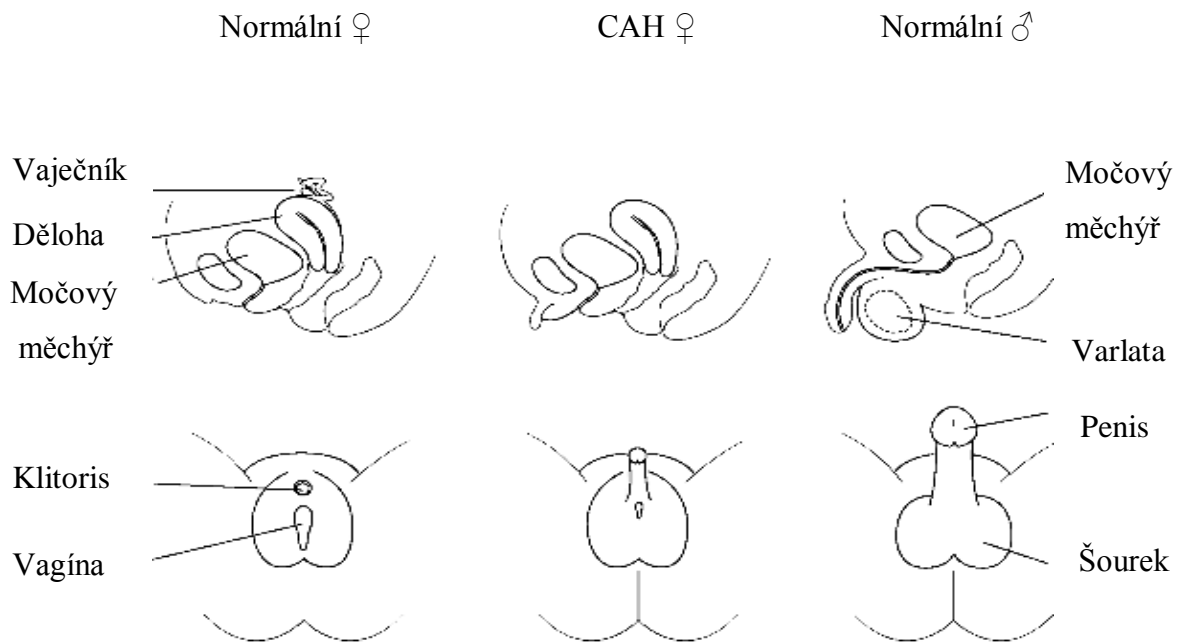
Jedná se o autoimunitní onemocnění, které se vyznačuje nedostatečnou činností kůry nadledvin. Převážně se jedná o vrozenou dědičnou vadu, která se projevuje od raného dětství. Často je doprovázena jinými geneticky definovanými vadami (Björnsdottir a další, 2011; Munata & Carolia, 2007). Dělí se na primární a sekundární. Primární je méně častá. Její příčinou bývá autoimunitní poškození kůry nadledvin, ledvin, nebo nádor. Mezi hlavní příznaky primární chronické nedostatečnosti kůry nadledvin řadíme slabost, nezájem 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. Oba typy se léčí dlouhodobě pomocí hydrokortizolu, solí, mineralokortikoidů. Při ztrátách vody a solí se aplikují infuze (Yarousch, 2005). Studie prokázala na 292 pacientech snížení BMD v krčku stehenní kosti a bederní páteře. Tento fakt ukazuje negativní vliv substituční léčby. Ideální množství užívaných glukokortikoidů je 15-25 mg hydrokortizolu denně. I přesto se zvyšuje náchylnost ke glukokortikoidy indukované osteoporóze (Lovas a další, 2009).

5.1.2. 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. 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 L. , 2001). U tohoto postižení bývá nadbytek androgenů na úkor 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 mineralokortikoid (Lebl, 2004; Munata & Carolia, 2007).

Klasická forma je vrozená a častější. Díky tomu, že kúra 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 tohoto typu 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 progesterolu) 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. 3. 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. Dochází k postnatálnímu působení androgenů, které se projeví v pozdějším věku. Neklasická forma bývá diagnostikována až po objasnění příčiny urychlení růstu v prepubertálním období. Po narození mají postižení jedinci genitál normální. V adolescenci na onemocnění upozorňuje předčasné pubické i axilární ochlupení u dívek, nepravidelná 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. Muži jsou díky tomu menšího vzrůstu (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 diagnostikována 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

osteteokalcinu, ale měly dostatečnou denzitu vzhledem ke kostnímu věku. Pacienti byli léčeni pomocí hydrokortizolu (glukokortikoid) (15-20 mg/den) a fludrokortizonem (mineralokortikoid) (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 ní se dbá na to, aby substituce a suprese byly 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 a virilizace u dívek (Savage a další, 2002). V případě podávání nadbytečných dávek glukokortikoidů se začnou projevovat negativní účinky (viz kap. 5.2.1).

5.1.3. Familiární deficit glukokortikoidů (FGD)

Jedná se o autosomálně recesivní familiární onemocnění, při kterém dochází k rezistenci kůry nadledvin vůči ACTH. Ten 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. Z molekulárního vyšetření lze rozdělit nemocné na 2 skupiny. První skupina trpící genovou mutací typu 1, dosahuje nadprůměrné výšky. Naopak u pacientů s typem 2 je výška podprůměrná. Mutace genu pro receptor ACTH (MC2R) nebo pro jeho pomocný protein (MRAP) jsou prokázány asi u poloviny nemocných. Bylo již objeveno velké množství genů, které způsobují FGD. Stále však zůstává asi 20 % případů, u kterých je původce onemocnění neznámý. Mezi laboratorní příznaky dále řadíme nízkou až téměř žádnou bazální hladinu kortizolu a naopak vysokou hladinu ACTH. Po podání ACTH odpověď kortizolu téměř chybí. Renin, aldosteron i adrenální androgen jsou však v normální hladině. Nedostatek kortizolu je způsoben také tím, že dochází k potlačení osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny. Tento deficit musí být nahrazován podáváním vysokých dávek

glukokortikoidů, které mají řadu již zmíněných vedlejších účinků (Charmandari, Nicolaides & Chrousos, 2014; Mazur, Ostanski & Kalina, 2007; Ruczaj a další, 2015).

5.1.4. Syndrom tří A (triple A, Allgroveho syndrom)

Syndrom byl pojmenován podle hlavních příznaků tohoto onemocnění. Jedná se o adrenální insuficienci (nedostatku glukokortikoidů 100 %, mineralokortikoidů 15 %), alakrimii a achalázii, rezistentnosti ACTH a neurodegradaci. Pacienti vykazují mutaci genu AAAS na chromozomu 12q13, který kóduje jaderné póry proteinů alanin (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 10,75 let (Azzoug, Boutekdjiret & Chentli, 2015).

Také toto onemocnění bývá odhaleno již během 1. roce 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).

5.2. Hyperkortikoismus

Nejčastější příčinou zvýšené funkce nadledvin se zvýšenou produkcí glukokortikoidů je karcinom, adenom, nebo hyperplazie 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 hyperkortikoismus 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 adrenální tumor, který v dětském věku může způsobovat karcinom. Sekundární skupinu tvoří bazofilní adenom předního laloku hypofýzy (tzv. morbus Cushing). Třetí skupina tzv. terciální, obsahuje poruchy spojené s hypotalamem. Čtvrtou skupinou je iatrogenní, u které se Cushingův syndrom objevuje po kortikoidní léčbě. Poslední skupina je tzv. paraneoplastická. Zde dochází i ektopické tvorbě ACTH (Marek & kolektiv, 2010).

5.2.1. Glukokortikoidy

Nadměrným působením glukokortikoidů na organismus, vzniká tzv. Cushingův syndrom (CS). Pro něj je typické abnormální rozložení 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 dětí 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. Také pokud je hladina ACTH v krevní plazmě zvýšená (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 standardním diagnostickým kritériím, která jsou typická pro dospělého člověka (Hoppmann a další, 2014).

Cushingův syndrom je onemocnění, které jen vzácně postihuje děti. Je způsobeno působením velkého množství glukokortikoidů na organismus. Dochází ke ztrátě kostní hmoty, která má za následek zlomeniny zejména trabekulárních kostí. U dětí v pubertě byla pozorována zástava růstu (Lodish a další, 2010). Děti při návratu glukokortikoidů do normy (ukončení léčby, operace aj.) začínají být více fyzicky aktivní. Dochází k opětovnému nárůstu kostní hmoty a díky tomu také k nárůstu BMD. Tento fakt potvrdila studie Lodish a kol, 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 $-0,18 \pm 1,40$ (Lodish a další, 2010). Jedna starší studie dříve prokázala, že již 2 roky po normalizaci hladiny kortizolu se stav kostní denzity a následný růst vrátily do normálu. Studie obsahovala 11 dětí v průměrném věku 4,5 let (Somma a další, 2003). Nicméně, u této studie nebyly zveřejněny žádné informace o BMD u pacientů v době diagnózy CS.

Kromě toho, že glukokortikoidy způsobují Cushingův syndrom, 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, také potlačují mineralizaci a hypertrofický účinek buněk. Inhibují osteoblasty a stimulují osteoklasty. Díky tomu zabraňují osteogenezi a narušují vaskularizaci na pomezí kost-chrupavka. Také snižují resorpci vápníku ve střevě a zároveň zvyšují sekreci vápníku fosforu v ledvinách. Vysoké dávky glukokortikoidů negativně působí na lineární růstu (konkrétně na epifyzy dlouhých kostí). 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. Je známo, že pokud dojde k přerušení glukokortikoidní léčby, dochází k opětovnému normalizování růstu, ovšem jedinec již nedosáhne familiárně predikované výšky (Heuschkel a další, 2008; Langerová, Zapletalová & Urbánek, 2011).

5.2.2. Mineralokortikoidy

Při nadbytku mineralokortikoidů mluvíme o tzv. Connově syndromu, který je způsoben adenomem kůry nadledvin. Syndrom způsobuje zadržování Na^+ , expanzi extracelulární tekutiny a díky tomu zvýšený krevní tlak. Vylučování K^+ a 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).

5.2.3. Nádory, vedoucí k zvětšené 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 (při dlouhodobějším stresu mohou otupit běžný kortizol). 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, Zát'ura & Vrtal, 2012; Lipina a další, 2013; Sharp, Gelfand & Schulkin, 2011; Štěrba a další, 2004). Neexistuje příliš mnoho studií, které se zabývají vlivem neuroblastomu na kostní denzitu. V roce 2010 byla vydána studie, která byla provedena na 27 dětech v průměrném věku 6,1 let. Snížená hladina kostní hmoty byla pozorována u 11,1 % dětí (3 jedinci). Hladina BMD byla zkoumána na L2-L4 bederní páteři. Dva z těchto pacientů měli také sníženou hmotnost a výšku. Jejich výška byla diagnostikována pod 50. percentilem (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 rakovinou. U této studie se prokázalo snížení BMD u 2 dětí ze 7 dětí (Hesseling a další, 1998). Defekty růstu u dětí trpících nádorovým onemocněním jsou velmi časté. Důvody vlivu na nízký vzrůst mohou mít poruchy 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). Dalšími vlivy, které ovlivňují finální výšku v dospělosti, mohou být také radioterapie v oblasti páteře, medikamenty určené na léčbu leukémie, nebo chemoterapie. Ta může mít také negativní vliv na reprodukční orgány. Výrazné poruchy růstu byly pozorovány asi u 30-35 % dětí trpících rakovinou (Noorda a další, 2001).

6. Klinická léčba pomocí glukokortikoidů

6.1. 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 hyperplazie a hypertrofie hladkého svalstva (GINA, 2015). Kromě astmatu se pomocí glukokortikoidů léčí také revmatoidní artritida. Jedná se o nejčastější zánětlivé onemocnění, kterým trpí 1 % populace. Glukokortikoidy u tohoto onemocnění tlumí zánět. Používají se však pouze krátkodobě, aby se předešlo nežádoucím účinkům na organismus. Stále více se však přechází k biologické léčbě, která je šetrnější k organismu a také cenově přijatelnější (Pavlátová, 2010). Kortikosteroidy se používají také při léčbě atopického ekzému. Stejně jako u astma je léčba lokální. V tomto případě se aplikuje mast 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 vždy pacient užíval co možná nejnížší množství glukokortikoidů. Právě kvůli možným vedlejším účinkům na organismus.

6.2. 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 se kortikoidy mohou zdát jako zázračný lék, jsou 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, mohou vznikat závažné komplikace, které mohou člověka 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. Typické nežádoucí účinky dlouhodobé glukokortikoidní léčby jsou zpracované v tabulce č. 1 (zpracováno podle Marek & kolektiv, 2010).

Tabulka 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, problémy se slinivkou 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, obezita v oblasti břicha (centripetální)
Endokrinní účinky	Zpomalený až zastavený růst u dětí, 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

6.3. 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 milionu 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 %. Celosvětová mortalita na AB se odhaduje na 250 tisíc jedinců ročně, v České republice je to asi 100 osob za rok. Nejnovější studie udává, že v roce 2005 zemřelo na astma 99 osob ve věku od 5 do 34 let (Pohunek, nedatováno). 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).

6.3.1. 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, nebo jen kombinací některých z těchto příznaků. I u osob s lehkou formou astmatu se může projevit silný, život ohrožující záchvat, který může končit hospitalizací (GINA, 2015; Marek & kolektiv, 2010).

6.3.2. 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 (nějakou formou alergie). 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). Rizikovým faktorem ke zhoršení astmatu jsou i nejrůznější infekce (virové, chlamydie, mycoplasma aj). Mimo jiné jejich výskyt může být podmíněn sníženým množstvím vitamínu D v těle (Hansdottir & Monick, 2011).

Úspěšná léčba astmatu je v případě, že je astma kontrolované. To je charakterizováno minimálními, nejlépe žádnými chronickými příznaky a akutními obtížemi. Také se u pacienta nevyskytují žádné akutní obtíže, 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. V současné době nelze astma zcela vyléčit. Léčba je systematická a hlavním úkolem je astma stabilizovat. Krom medikamentózní léčby je důležité dodržování individuálního akčního plánu, který je stanoven a kontrolujícím lékařem (pneumolog nebo alergolog), který 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). Mají však jen krátkou dobu působení. 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).

Tabulka 2: Stupně léčby u větších dětí a dospělých (u kojenců a dětí do 5 let), (zpracováno podle: Salajka a další, 2005)

Stupeň	Dlouhodobá preventivní léčba	Rychle působící léčba
Intermitentní	Není potřeb	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
Poznámka: IKS – inhalační kortikosteroid. Kombinovaná léčba – IKS + inhalační beta-2-agonista s prodlouženým účinkem nebo IKS + teofylin s dlouhodobým účinkem nebo IKS + antileukotrien. Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem – beta-2-agonisté nebo anticholinergikum, nebo jejich kombinace.		

6.3.3. Vliv inhalačních kortikosteroidů na růst

Bylo provedeno mnoho studií, které měly za cíl prokázat vliv kortikoidů u dětí s astmatem na jejich celkový růst a denzitu kostí (BMD). Denzita kostí se nejčastěji vyhodnocuje na bederní páteři (L1 – L4), na které jsou změny nejlépe patrné. K měření se používají různé typy RTG vyšetření, popřípadě denzitometr.

Většina studií se zabývala dětmi před pubertou, před růstovým spurtem. U těchto dětí dochází k lineárnímu růstu dlouhých kostí, při němž je roční přírůstek konstantní. Růstové studie chtěly zjistit rozdíly v růstu a BMD léčených dětí oproti dětem zdravým. Studie zkoumaly děti různých pohlaví a etnických skupin (Kelly a další, 2003). 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 (Kelly a další, 2003). Nejlepší výsledky měly děti afroamerických rodičů, následovaly děti europoidní, poté další etnické skupiny. Lepší výsledky v závěru studie vykazovaly 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 zabývající se právě touto problematikou, měla za cíl zjistit, jestli je příčinou zpomalení lineárního růstu u dětí s astmatem ICS léčba. První skupina zkoumala 450 pacientů užívajících léky- preparát s vyšší koncentrací glukokortikoidů (účinné látky). Průměrný pokles výšky byl 1,51 cm/rok. Druhá skupina se 183 subjekty užívala léky, s nižší koncentrací glukokortikoidů (účinné látky) potvrdila snížení růstu, ale pouze o 0,43 cm/rok (Sharek & Bergman, 2000). Studie tento pokles potvrdila při užívání nízkých dávek ICS se silnější i slabší koncentrací účinné látky glukokortikoidů u pacientů s mírnou až středně těžkou formou astmatu. Studie však nezodpovídá otázku, jaký vliv mají ICS na růst při užívání déle než 54 měsíců, nebo zda ovlivňují finální výšku jedinců po ukončení růstu. Ve stejném roce byla uveřejněna práce, která ve svém výsledku zveřejňuje negativní vliv ICS na finální výšku pacientů. 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) (Agertoft & Pedersen, 2000). Jedna z dalších velkých studií zahrnovala 8000 dětí rozdělených do 18 studií. Pacienti byli ve věku od 0 do 17 let. 13 studií bylo kontrolních (placebo) a 5 studií bylo pod terapií inhalačními kortikoidy. Výsledkem studie bylo, že léčba látkami s vyšší koncentrací glukokortikoidní látky (1-2 roky) potlačuje růst dětí více než ICS obsahující

slabší koncentraci této látky. ICS s vyšší koncentrací glukokortikoidů, zejména u chlapců, zpomalují zrání kostí a tím oddalují nástup puberty (Rachelefsky, 2009). 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, 2009).

Švédská studie zkoumala vliv ICS u dětí, které kortikosteroidy užívaly před pubertou. Populace narozena v letech 1994-1996, byla měřena průběžně v 1, 2, 4, 8 a 12- ti letech. Obě skupiny byly průběžně měřeny v každém z výše uvedených roků. Výsledky vlivu na růst byly celkem dva. První skupina porovnávala děti s astmatem, které byly před nástupem puberty v průměru o 0,93 cm menší než děti bez astmatu (Protudjer a další, 2005). Druhá skupina zahrnovala děti, které při léčbě astmatu užívaly ICS a ty byly v průměru o 1,28 cm nižší než děti s astmatem, které ICS neužívaly (Protudjer a další, 2005). Dále chtěla tato studie potvrdit, či vyvrátit studii z roku 1976, o pozdějším nástupu puberty u chlapců, kteří užívají vysoké dávky ICS (Hauspie & Fraser, 1976). Ovšem nenašla se žádná souvislost mezi užíváním ICS a nástupem puberty (Protudjer a další, 2005). Bohužel u této studie nebyly známy údaje o závažnosti astmatu, dávkování ICS a užívání léků na astma.

Jedna z posledních studií, která proběhla v roce 2014, potvrdila negativní vliv na růst. U dětí, které začaly užívat inhalační kortikoidy před pubertou, je průměrné snížení 0,48 SDS. Nejvýraznější bylo zpomalení lineárního růstu v prvním roce užívání a méně výrazné v dalších letech léčby. Do výzkumu bylo zapojeno 8471 jedinců s mírným až středně těžkým astmatem, kteří užívali léky každý den od 3 měsíců do 6- ti let. Množství léku s vyšší koncentrací glukokortikoidů bylo v průměru 400 µg/den. Jedinci byli zařazeni do 25 studií. 5128 jedinců užívalo inhalační kortikoidy a 3343 jedinců bylo bez indikace (Zhang, Priersch & Ducharme, 2014).

Výsledky studií zkoumající 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 ještě prozkoumat.

7. Závěr

Hlavními příčinami hyperkortikoismu jsou nejrůznější onemocněními jako je CAH, FGD, nebo nádory. Dalším důvodem vzniku může být léčba onemocnění, při níž jsou glukokortikoidy do těla dodávány (astma, alergie, lupénka aj.).

I když je léčba kortikoidy velmi účinná, přináší i řadu vedlejších účinků. Tyto negativní účinky zkoumá řada vědeckých studií, které se zaměřují na různé oblasti vlivu na lidský organizmus. Jedním směrem zkoumání je možný vliv kortikoidů na kostní tkáň, BMD, růst kostí a s tím spojenou výšku člověka. Od druhé poloviny 20. století bylo provedeno mnoho studií s různými výsledky. Většina odborníků se zaměřila na děti před začátkem puberty. Jednotlivé studie používaly různé množství indikovaného léku případně jiný typ léčivé látky, u jiných studií chyběly údaje o finální výšce pacientů po ukončení růstu.

Studie nedošly k jednoznačným závěrům. Převážná část odborníků však poukazuje na souvislost mezi růstem kostí, BMD a zvýšenou hladinou glukokortikoidů. U dětí s astmatem je růst ovlivněn již při nízkých až středně vysokých dávkách slabší glukokortikoidní léčebné látky v ICS. Většina studií poukazuje na vliv glukokortikoidů na růst (zpomalení, či zastavení) v době zvýšené hladiny. Negativní vliv na rychlost růstu se vždy musí posoudit s ohledem k jiným faktorům, které na jedince působí (kvalita života, zdravotní péče aj.). Stále však nebylo objasněno, zda glukokortikoidy ovlivňují finální výšku dítěte po ukončení růstu.

V poslední době se stále více mluví o vlivu vitamínu D na růst kostí. Ten pomáhá ukládat vápník do kostí a tím podporuje homeostázu v kosti. Studie provedené na toto téma doporučují lékařům předepisovat tento vitamín pacientům užívajícím kortikoidy. Ukázalo se totiž, že snížená hladina vitamínu D v těle, pozměňuje vztah mezi kortikoidy a kostní denzitou. Vitamín D možná bude v příštích letech dalším zázračným lékem. Doufejme, že se neprokáží závažné vedlejší účinky.

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*, stránky 1064-1069.
- Al-Tonbary, Y., El-Ziny, M. A., Elsharkawy, A., El-Hawary, A. K., El-Ashry, R. & Fouda, A. E. (2011). Bone mineral density in newly diagnosed children with neuroblastoma. *Pediatric Blood and Cancer*, 56(2), stránky 202-205.
- Arenberg, P. (2007). Terapie atopického ekzému: shrnutí pro praxi. *Lékařské Listy*.
- Armaiz-Pena, G. N., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W. & Sood, A. K. (Leden 2009). Neuroendocrine modulation of cancer progression. *Brain, Behavior, and Immunity*, stránky 10-15.
- Ashler, M. I. (2010). Recent perspective on global epidemiology of asthma in childhood. *Department of Pediatrics: Child and Youth Health, Faculty of Medical and Health Science, The University of Auckland, AUckland, New Zealand*.
- Azzoug, S., Boutekjdjiret, F. & Chentli, F. (2015). Allgrove syndrome. *Journal of Clinical Case Reports*, stránky 1-2.
- Bahceciler, N. N., Sezgin, G., Nursoy, M. A., Barlan, I. B. & Basaran, M. M. (2002). Inhaled Corticosteroids and Bone Density of Children with Asthma. *Department of Pediatrics*, stránky 151-157.
- Barnes, P. J. (2010). New therapies for asthma: is there any progress? *Trends in Pharmacological Sciences*(7), stránky 335-343.
- Bentes, C., Santos-Bento, M., de Sá, J., de Lurdes, M., Luís, S. & de Carvalho, M. (25. Únor 2001). Allgrove syndrome in adulthood. *Muscle and Nerve*, stránky 292-296.
- Bisgaard, H. & Bonnelykke, K. (2010). Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, stránky 187-197.
- Björnsdóttir, S., Sääf, M., Bensing, S., Kämpe, O., Michaëlsson, K. & Ludvigsson, J. F. (2011). Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. *Journal of internal medicine*(2), stránky 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 and metabolism*, stránky 1635-1639.
- Bonzani, I. C., George, J. H. & Stevens, M. M. (2006). Novel materials for bone and cartilage regeneration. *Current Opinion in Chemical Biology*, stránky 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*.
- Boul, M., Schraml, J., Sticová, E. & Derner, M. (2010). Adrenokortikální karcinom. *Urologie pro Praxi*, stránky 200-203.
- Boumpas, D. T., Chrousos, G. P., Wilder, R. L., Cupps, T. R. & Balow, J. E. (15. Prosinec 1993). Glucocorticoid Therapy for Immune-Mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates. *Conferences*, stránky 1198-1208.
- Callewaert, F., Sinnesael, M., Gielen, E., Boonen, S. & Vanderscgueren, D. (2010). Skeletal sexual dimorphism: relative contribution of sex steroids, GH-IGF1, and mechanical loading. *Journal of Endocrinology*, 207(2), stránky 127-134.
- Cameron, N., & Bogin, B. (2012). Human growth and development. *Academic Press*.
- Cupa, 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*(12).
- Čihák, R. (2013). *Anatomie 2*. Grada.
- ČIPA. (2015). *Česká iniciativa pro Astma*. Načteno z Česká iniciativa pro Astma: <http://www.cipa.cz/Astmatik>
- Endokrinní systém. (11. Listopad 2008). *Endokrinní systém*. Získáno 10. Červenec 2015, z Endokrinní systém: http://www.endokrinni-system.cz/nadledviny-odbornik?confirm_rules=1

- Eriksen, E. F. (11. Duben 2010). Cellular mechanisms of bone remodeling. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, stránky 219-227.
- Eugster, E. A., DiMeglio, L. A., Wright, J. C., Friedenberg, 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), stránky 26-32.
- Ferguson, A. C., Van Bever, H. P., Teper, A. M., Lasytsya, 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*(1), stránky 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. *Advance in Nutrition: An Internation Review Journal*, stránky 244-253.
- Fryšák, Z., Zát'ura, F. & Vrtal, R. (1 2012). Nádory nádledvin a sekundární hypertenze. *Urologie pro praxi*, stránky 6-8.
- Ganong. (2005). Přehled lékařské fyziologie, 20. vydání. V Ganong, *Přehled lékařské fyziologie, 20. vydání* (stránky 263 - 415). San Francisco: Galen.
- Gilio, Rezza, Conte & kolektiv, a. (Prosinec 2007). Case report of adult-onset Allgrove syndrome. *Neurological Sciences*, stránky 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
- Global asthma report. (2015). *The Global Asthma Report 2014*. Načteno z Global asthma report: <http://www.globalasthmareport.org/>
- Gorin, S. S. & McAuliffe, P. (2009). Implications of childhood cancer survivors in the classroom and the school. *Health Education*, 109(1), stránky 25-48.
- Hansdottir, S. & Monick, M. M. (2011). Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitamins and hormones*, stránky 217-237.

- Hausipie, C. S. & Fraser, A. (1976). A mixed longitudinal study of the growth in height and weight in asthmatic children. *Human biology*, stránky 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(11), stránky 44-47.
- Heuschkel, R., Salvestrini, C., Beattie, M., Hildebrand, H., Walters, T. & Griffiths, A. (2008). Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, stránky 839-849.
- Hoppmann, J., Wagner, I. V., Junghans, G., Wudy, S. A., Buchfelder, M., Hirsch, F. W., . . . Pfäffle, R. (Listopad 2014). How early can one diagnose Cushing's disease? An early diagnosis in case of prepubertal Cushing's disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*.
- Hyun-Ju. (2010). New understanding of glucocorticoid action in bone cells. *BMB reports*, stránky 524-529.
- Charmandari, E., Nicolaides, N. C. & Chrousos, G. P. (2014). Adrenal insufficiency. *The Lancet*, 383, stránky 2152-2167.
- Jana, S., Bezdíčková, M., Hejnarová, E., Kaduchová, P., Přivřelová, I., Ošťádalová, A., . . . Švecová, J. (2010). *Ošetřovatelství v chirurgii II*. Praha: Grada Publishing a.s.
- Jílek, P. (2008). Farmakoterapie poruch imunitního systému - tlumení nežádoucích reakcí. *Interní medicína*, 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. *Pediatric Endocrinology*, stránky 247-258.
- Kelly, W. H., Strunk, R. C., Donithan, M., Bloomberg, G. R., McWilliams, B. C. & Szefer, S. (březen 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*, stránky 286-291.

- Kimber, J., McLeane, B., Preveit, M., & Hammans, S. (2003). Allgrove or 4 "A" syndrome: an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, stránky 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>
- Ládová, K., Macek, K. & Malý Josef. (2013). Farmaceut jako aktivní člen týmu pečujícího o pacienty s osteoporózou- možnosti jeho intervencí. *Praktické lékárenství*, stránky 187-191.
- Langerová, P., Zapletalová, J, & Urbánek, K. (2011). Nežádoucí účinky léků specifické pro dětský věk. *Klinická Farmakologie*, 25(3), stránky 137-141.
- Langmeier, M. & a kolektiv. (2009). *Základy lékařské fyziologie*. GRADA Publishing.
- Lebl, J. (2004). *Dětská endokrinologie*. Galen .
- Lebl, J. & Krásničanová, H. (1996). *Růst dětí a jeho poruchy. 1. vydání*. Praha: Galén.
- Lincová, D., Hassan, F., & a kolektiv. (2007). *Základní a aplikovaná farmakologie, Druhé, doplněné a přepracované vydání*. GALEN.
- Linhartová, M., Štrajtová, L., Kubešová, B., Starý, K. & Munteanu, H. (2011). Hyperparatyreóza- diagnostika, léčba a šance pro pacienta z pohledu chirurga. *Bioinplantologie 2011*.
- Lipina, R., Matoušek, P., Krejčí, T., Hrbáč, T. & Komínek, P. (2013). Adenomy hypofýzy: výsledky operační léčby transnazální endoskopickou technikou. *Neurologie pro Praxi*, stránky 262-266.
- Lisá, L. (2001). *Vrozená adrenální hyperplazie*. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně.
- 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), stránky 1001-1005.
- Lovas, K., Gjesdal, C. G., Christensen, M., Wolff, A. B., Almas, B., Svartberg, J., . . . Husebye, E. S. (2009). Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *European Journal of Endocrinology*(6), stránky 993-1002.
- Lüllmann, H., Mohr K., & Hein, L. (2007). *Barevný atlas farmakologie*. Grada Publishing.
- Lüllmann-Rauch & Renate. (2009). *Histologie, překlad 3. vydání*. Grada Publishing.
- 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., Sävendahl, L., van Rijn, R. R., Fricke, O., . . . Ranke, M. B. (2011). The Use of Bone Age in Clinical Practice –. *Hormone Research in Paediatrics*, stránky 1-9.
- Mazur, A., Ostanski, M. & Kalina, M. (2007). Familial glucocorticoid deficiency. *Pediatr endocrinol diabetes metab*(13).
- 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., Miltrovic, K., Koehler, K. & Huebner, A. (2010). Triple A syndrome: 32 years experience of a single. *European journal of pediatrics*, stránky 2323-1328.
- Moore, P. S., Couch, R. M., Perry, Y. S., Schuckett, E. P. & Winter, J. S. (Únor 1991). Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrima. *Clinical Endocrinology*, stránky 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. *ATS Journals*, stránky 1253-1258.
- Munata & Carolia. (2007). *Pediatric, 4. zcela přepracované a aktualizované vydání*. GRADA
Publishing.
- Noorda, E. M., Somers, R., van Leeuwen, F. E., Vulsma, T. & Behrendt, H. (2001). Adult
height and age at menarche in childhood cancer survivors. *European Journal of
Cancer*, stránky 605-612.
- Novotná. (2012). *Vitamín D u onkologických pacientů*. Brno: Masarykova univerzita v Brně,
Lékařský fakulta.
- Ortega, V. E. & Wechsler, M. E. (2014). Farmakogenetika astmatu – odpověď na výzvu. *Curr
Opin Allergy Clin Immunol*, stránky 1-9.
- Park, J. R., Eggert, A. & Caron, H. (2010). Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and
Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(1), stránky 65-86.
- Pavelka, & kolektiv. (2005). *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Grada.
- Pavlátová, E. (2010). Pokroky v léčbě revmatismu. *Pacientské listy*.
- Peacock, M. (2010). Calcium metabolism in health and disease. *Clinical Journal of the
American Society of Nephrology*(5), stránky 23-30.
- Pereira, R. M., de Carvalho, J. F. & Canalis, E. (2010). Glucocorticoid-induced osteoporosis
in rheumatic diseases. *Rheumatology Division*.
- 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, Lundholm, Bergström, Kull & Almvist. (5. Květen 2005). The influence of
childhood asthma on puberty and height in Swedish adolescents. *Pediatr Allergy
Immunol*.
- Raggat, L. J. & Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone
remodeling. *Journal of Biological Chemistry*.

- Rachelefsky, G. (2009). Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment risk. *Pediatrics*, 123(1), stránky 353-366.
- Ruczaj, K., Kytnarová, J., Tesařová, M., Honzík, T., Hansíková, H. & Zeman, J. (2015). Hyperbilirubinémie jako projev endokrinního onemocnění. *Postgraduální medicína*.
- Salajka, F., Konštácký, S., Kašák, V. & Dindoš, J. (2005). *ASTHMA BRONCHIALE, Doporučený diagnostický léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství.
- Savage, O. M., Scommegna, S., Carroll, V. P., Ho, F. J., Monson, P. J., Besser, M. G. & Grossman, B. A. (2002). Growth in Disorders of Adrenal Hyperfunction. *Hormone Research in Pediatrics*, stránky 39-43.
- Scarone, S. (2015). Incidentaloma Suprarrenal. Načteno z <http://tuendocrinologo.com/site/endocrinologia/metabolismo/incidentaloma-suprarrenal.html>
- Seville, P. D. (1968). Changes in skeletal mass and fragility with castration in the rat: a model of osteoporosis. *Journal of the american geriatrics society*, stránky 25-26.
- Sharek, P. J., & Bergman, D. A. (2000). The Effect of Inhaled Steroids on the Linear Growth of Children With Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics*, stránky e8-e8.
- Sharp, S. E., Gelfand, M. J. & Schulkin, B. L. (Září 2011). Pediatrics: Diagnosis of Neuroblastoma. *Seminars in Nuclear Medicine*, stránky 345-353.
- Schett, G., Saag, K. G. & Bijlsma, J. W. (2010). *From bone biology to clinical outcome: state of the art and future perspective*.
- Schneinost, M., Skácelová, S., Šimková, G. & Pavelka, K. (2007). Sekundární osteoporóza při revmatických onemocněních. *Postgraduální medicína*(2).
- 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. (26. Březen 2007). File:DHEA1.svg. Získáno 3. Květen 2015, z <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DHEA1.svg>
- Štěpán, J. (2011). Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza. *Postgraduální medicína*(7).
- Štěrbá, Mazánek, Bajčiová, Štěrbá, J., Mazánek, P. & Bajčiová, V. (1. září 2004). Pokroky v diagnostice a léčbě neuroblastomu u dětí. www.zdravi.e15.cz.
- The global asthma nethwork. (2014). The Global Asthma Report 2014. V T. g. network, *The Global Asthma Report 2014*. Auckland.
- Tse, M. S., Kelly, W. H., Lintonjua, A. A., van Natta, M. L., Weiss, S. T. & Tantisira, K. G. (1 2012). Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: Effect modification by vitamin D. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, stránky 53-60.
- Vegiopoulos, A. & Herzig, S. (27. Únor 2007). Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Molecular and Cellular Endocrinology*, stránky 43-61.
- Volden, P. A. & Conzen, S. D. (15. Březen 2013). The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain, Behavior, and Immunity*, stránky S26-S31.
- von Mutius, E. & Vercelli, D. (2010). Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*, stránky 861-868.
- Yarousch. (2.. Květen 2005). *pediatrie - choroby nadledvin: Yarousch*. Získáno 10. Červenec 2015, z studium.yarousch - studijní materiály pro budoucí zdravotní sestřičky a nejen pro ně: 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., Priersch, S. O. & Ducharme, F. M. (Prosinec 2014). Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, stránky 829-930.