

HORMON RASTA: UPOTREBA I ZLOUPOTREBA

Aleksandar Ćirić

Savez američkog fudbala Srbije

Sažetak

Do sredine 80-tih, terapija hormonom rasta propisivana je samo za lečenje dece sa ozbiljnim nedostatkom hormona rasta. Danas se, međutim, terapija hormonom rasta koristi ne samo za lečenje dece, već i odraslih.

Jedan od osnovnih uzroka ometenosti u rastu i razvoju jeste upravo nedostatak hormona rasta. Mnogi drugi uslovi i bolesti su povezani sa usporenim rastom. Rast može biti ometen kod dece sa hroničnom bubrežnom bolešću, ili kao rezultat anomalija hromozoma, kao kod Tarnerovog sindroma. Adekvatnom terapijom deca sa ometenim rastom mogu da dostignu visinu u odraslom dobu, koja je bolja od one predviđene pre otpočinjanja tretmana.

Upotreba hormona rasta

Do sredine 80-tih godina, terapija hormonom rasta (GH) propisivana je samo za lečenje dece sa ozbiljnim nedostatkom hormona rasta. Danas se, međutim, terapija hormonom rasta koristi ne samo za lečenje dece, već i odraslih.

Jedan od osnovnih uzroka ometenosti u rastu i razvoju jeste upravo nedostatak hormona rasta. Međutim, to nije jedini problem. Mnogi drugi uslovi i bolesti su povezani sa usporenim rastom. Rast može biti ometen kod dece sa hroničnom bubrežnom bolešću, ili kao rezultat anomalija hromozoma, kao kod Tarnerovog sindroma. Adekvatnom terapijom deca sa ometenim rastom mogu da dostignu visinu u odraslom dobu, koja je bolja od one predviđene pre otpočinjanja tretmana.

Sa širom upotrebom hormona rasta, počinje i njegova zloupotreba u sportu, u svrhu dopinga. Iako je njegovo korišćenje sa svrhom poboljšanja fizičkih performansi i dalje pod znakom pitanja, hormon rasta se uglavnom koristi zbog potencijalnih anaboličkih efekata na rast mišića. Detekcija hormona rasta preko standardnih doping testova je veoma komplikovana. Brojni neželjeni efekti i komplikovane metode detekcije, glavni su razlozi što doping hormonom rasta danas predstavlja jedan od najvećih problema u borbi protiv dopinga.

Ključne reči: hormon rasta, terapija hormonom rasta, Tarnerov sindrom, doping u sportu

Devedesetih godina došlo se do još jednog bitnog saznanja. Utvrđeno je da hormon rasta igra veoma važnu metaboličku ulogu i u odraslom dobu, dugo vremena nakon završetka linearnog rasta. Stoga, on može pomoći odraslima sa nedostatkom istog da se vrate u normalan život uklanjanjem metaboličkog disbalansa.

Lučenje iz hipofizne žlezde

Glavni regulator postnatalnog rasta je hormon rasta, koji se pulsativno luči iz prednjeg režnja hipofize. Hormon se luči u malim količinama posebno noću, tokom treće faze sna, a posle buđenja nivo hormona rasta je veoma nizak i teško ga je otkriti. Lučenje je pod hipotalamičkom kontrolom, koje uglavnom regulišu neurotransmiteri iz viših kortikalnih centara.

Hipotalamički hormoni, hormon koji oslobađa hormon rasta (GHRH) i

somatostatin, svaki posebno stimulišu i inhibiraju lučenje hormona rasta. Pored toga, nedavno je otkriveno da grelin, hormon koji se luči u želucu, takođe stimuliše lučenje hormona rasta. Od ostalih važnijih supstanci, utvrđeno je da glukoza inhibira, a određene aminokiseline stimulišu lučenje GH.

Sprega GH-IGF

Hormon rasta ima ključnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima. Jedno od njegovih glavnih dejstava jeste regulacija transkripcije gena u ciljnim ćelijama. Glavni ciljni organ je jetra, gde postoji mnoštvo GH receptora. Hormon rasta indukuje proizvodnju više gena u hepatocitima, uključujući IGF (faktore rasta slične insulinu). IGF-1 reaguje na ciljnim organima (kao što je rastuća hrskavica) da bi indukovali rast, a takođe imaju i inhibitorski efekat na hipofizno lučenje hormona rasta.

Shodno tome, kod viška ili nedostatka hormona rasta, može se primetiti i promena nivoa IGF u krvi, tako da njihova analiza pomaže kliničarima u dijagnostikovanju oboljenja povezanih sa hormonom rasta.

Nedostatak hormona rasta kod dece

Nedostatak hormona rasta (GHD) je jedan od endokrinih uzroka niskog rasta dece. Delotvorno lečenje biosintetičkim hormonom rasta je dostupno, mada se mogućnost za sustizanje rasta (catch-up growth) smanjuje kako dete postaje starije. Zato je obavezno rano dijagnostikovanje poremećaja. Kod GHD u pitanju je ili poremećaj hipotalamičke kontrole lučenja ili nesposobnost same hipofize da luči hormon rasta. Poremećaj može biti izolovan ili u kombinaciji sa višestrukim hipofiznim nedostatkom hormona rasta. Incidenca niskog rasta povezanog sa ozbiljnim nedostatkom nalazi se u opsegu od 1:4000 do 1:10000 dece.

GHD se deli u dve velike podgrupe:

1) GHD poznatog porekla i 2) idiopatski GHD. Ukoliko su uzroci tumori hipotalamičko-hipofizne regije, kraniofaringeomi se izdvajaju kao najčešći.

Iako su kod dece sa GHD proporcije tela normalne, ona imaju male šake i stopala, više subkutane masti, posebno na trupu, tanku retku kosu i piskav glas. Kod muških pacijenata, mali penis na rođenju je bitan pokazatelj za dijagnostikovanje. Ostali rani simptomi su hipoglikemija, posebno sa pratećim nedostatkom hormona kore nadbubrega.

Dijagnostikovanje GHD u detinjstvu se prevashodno zasniva na auksološkim nalažima. Nizak rast je često jedina karakteristika. Podaci o rastu bi trebali da se izraze kao rezultat standardne devijacije (SD). Ozbiljno nizak rast se definiše kao više od 3 SD ispod prosečnog. Takođe se radi i procena starosti kostiju, a najčešće se koristi rentgenski snimak leve šake i zgloba. Nakon neonatalnog perioda, za dijagnostikovanje u širokoj primeni su i stimulacioni testovi za hormon rasta.

Kasnih 1950-tih izgledalo je da se hormonom rasta izolovanim iz ljudske hipofize može stimulisati rast kod dece sa GHD. Hormon je ubrizgavan intramuskularno dva do tri puta nedeljno. Zbog nedostatka takvog hormona, lečeni su samo vrlo ozbiljni pacijenti. Od 1985. godine, rekombinantni humani hormon rasta je na raspolaganju u neograničenim količinama.

Tretman hormonom rasta ima za cilj da se postigne normalna visina, normalna koštana masa i telesni sastav, kao i da se poboljša kvalitet života. Najefikasnije su potkožne injekcije, koje postižu veći terapijski efekat ako se ubrizgavaju uveče, svakoga dana. Humani hormon rasta se rutinski koristi u opsegu od 0,025 – 0,050 mg / kg dnevno.

Nedostatak hormona rasta kod odraslih

Ozbiljan nedostatak hormona rasta kod odraslih (GHDA) otkriven je kod osoba sa hipotalamičko-hipofiznom bolešću i prepoznat je veliki broj štetnih posledica takvog stanja. Terapija nadoknade hormona rasta znatno poboljšava mnoge znake i simptome poremećaja.

Nedostatak hormona rasta može biti prisutan kod odraslih pacijenata sa hipotalamičko-hipofiznom bolešću, kod osoba koje su prethodno bilo izložene kranijalnoj iradijaciji ili kod osoba lečenih u detinjstvu zbog GHD. Najčešće je u pitanju oštećenje hipofizne žlezde ili hipotalamusa usled tumora ili kao posledica operacije ili radioterapije korišćenje za lečenje tumora.

Hormon rasta je obično prvi hipofizni hormon na koji utiče organska hipofizna bolest. Procenjuje se da oko tri osobe na svakih 10,000 u odrasloj populaciji ima nedostatak hormona rasta.

Kliničke manifestacije nedostatka hormona rasta kod odraslih obuhvataju: pogoršanje kvaliteta života, koje se može manifestovati kao depresija, razdražljivost, nedostatak energije i fizičke snage; nepovoljne promene telesnog sastava (smanjenje mišićne mase tela i povećanje mase masti, posebno oko struka); dehidracija i smanjena tolerancija na fizičku aktivnost. Takođe dolazi do dvostrukog porasta kardiovaskularnog mortaliteta.

Terapija nadoknade GH se može preporučiti u cilju poboljšanja kvaliteta života i korekcije nepovoljnih kardiovaskularnih faktora rizika. Glavni cilj terapije je da se nadoknadi neadekvatno lučenje hormona rasta. Danas se preporučuje da se počne sa malom dozom (0,1-0,3 mg/dnevno). Doza se podešava tako da se minimiziraju neželjeni efekti, kao što su periferni edemi, artralgija i glavobolja, a da se nivo IGF-1 u serumu održi u normalnom opsegu. Dnevna doza održavanja je između 0,3 i 1,0 mg. Poboljšanje

kvaliteta života je evidentno ubrzo nakon otpočinjanja terapije hormonom rasta i održava se dugotrajnim lečenjem. Nadoknada hormona rasta ima povoljan efekat i na telesni sastav, što rezultira smanjenjem telesne masti, posebno masti na trupu i povećanjem mase nemasnog tkiva. Takođe se povećava snaga mišića i fizičke performanse. Poboljšava se i kardiovaskularni profil.

Tarnerov sindrom

Tarnerov sindrom je jedna od najčešćih prezentacija poremećaja rasta. Dijagnoza se može postaviti na rođenju ili u ranom detinjstvu, što omogućava terapiju podsticaja ranog rasta. Na žalost često se dijagnoza postavlja prekasno da bi se koristila terapija hormonom rasta, odnosno nakon srastanja epifiza za dijafize. Prevalenca Tarnerovog sindroma je oko 50 na 100,000 belih devojčica, što ovu bolest čini jednom od najčešćih poremećaja hromozoma.

Uzrok Tarnerovog sindroma je delimično nepoznat. Svim osobama nedostaje ceo ili deo polnog hromozoma.

Kliničke manifestacije variraju u zavisnosti od starosti pacijenta. Od tipičnih znakova dominiraju mikrognatija, zdepavost, nizak rasta, zadebljao vrat, limfedem šaka i stopala, nisko čelo.

Nizak rast je ključna karakteristika Tarnerovog sindroma. Obrazloženje za početak tretmana nije nedostatak lučenja hormona rasta, već pre svega smanjena konačna visina. Tretman se pokazao kao vrlo bezbedan i efikasan. Kod Tarnerovog sindroma koriste se suprafiziološke doze, zbog očigledne otpornosti na GH ili IGF prisutne kod Tarnerovog sindroma.

Ostali uzroci zaostatka u rastu

Zaostalost u rastu je jedna od manifestacija hronične renalne insuficijencije

(CRI) kod dece. Mada bubrežne bolest napreduje ka završnoj fazi i mada je transplant neophodan za ove pacijente, oni ipak mogu dostići normalnu visinu u odrasloj dobi ukoliko se faktori koji doprinose zaostalosti u rastu leče i ukoliko se koristi rekombinantni hormon rasta.

Oko 5% sve živorođene dece se rađa kao "malo za gestacionu dob" (SGA-small for gestational age). Mada većina SGA dece uspeva da sustigne rast (catch-up growth) i da se vrati u normalne okvire rasta tokom prve 2 godine života, 8-10% njih ostaju mala tokom detinjstva i adolescencije i postaju niske odrasle osobe. Dugotrajni tretman hormonom rasta kod niske SGA rođene dece bez znaka stalnog sustizanja rasta dovodi do normalizacije visine u odrasloj dobi.

Od ostalih uzroka izdvajaju se displazije skeleta, Prader-Labhart-Willi-ev sindrom i Nunanov sindrom.

Zloupotreba hormona rasta kroz doping u sportu

Rekombinantni humani hormon rasta se nalazi na listi zabranjenih supstanci od ranih 1990-tih. Iako je njegovo korišćenje sa svrhom poboljšanja fizičkih performansi i dalje pod znakom pitanja, hormon rasta se uglavnom koristi zbog potencijalnih anaboličkih efekata na rast mišića. Detekcija hormona rasta preko standardnih doping testova je veoma komplikovana zbog sličnosti između endogenog i rekombinantnog oblika i pulsativne sekrecije. Dva pristupa detekciji hormona rasta su poznata. Prvi je indirektna metoda, gde se meri nekoliko faktora koji se aktiviraju postepeno u kaskadi nastaloj nakon administracije hormona rasta. Druga metoda je direktna, a meri se razlika između cirkulirajućeg i rekombinantnog oblika hormona rasta. Doping hormonom rasta predstavlja danas jedan od glavnih problema u borbi protiv dopinga.

Počeci zloupotrebe hormona rasta

Sa počecima proizvodnje rekombinantnog hormona rasta, počela je i njegova zloupotreba u sportu zbog njegovih anaboličkih sposobnosti. Međunarodni Olimpijski Komitet je uvrstio humani hormon rasta na listu zabranjenih supstanci zvanično 1989. godine, kada je postalo očigledno da je napredak biotehnologije bazirane na rekombinantnoj DNA omogućio lakši pristup hormonu rasta i na regularnom, ali i crnom tržištu.

Na listi zabranjenih supstanci od 2006, hormon rasta je svrstan u S2 kategoriju hormona i sličnih supstanci. U istoj grupi se nalaze i eritropoetin, kortikotropin, insulin i IGF-1. Za vreme Olimpijade u Atini, 2004, po prvi put je korišćenja takozvana direktna metoda za detekciju hormona rasta. Ali zbog veoma kratkog "prozora za detekciju" i kratkog poluživota hormona rasta (oko 20 minuta) nijedan od uzoraka nije zvanično proglašen pozitivnim. Razne studije su pokazale da se koncentracija hormona rasta vraća na bazalnu 11-20 sati nakon subkutane injekcije.

Hormon rasta kao doping sredstvo

Atraktivnost hormona rasta kao sredstva za doping proizlazi iz nekoliko njegovih veoma bitnih karakteristika. Pre svega je efikasan, teško ga je detektovati na samom doping testu i ne postoje značajniji neželjeni efekti ako se adekvatno dozira.

Teško je pouzdano reći koje se doze standardno koriste za doping, ali se smatra da većina sportista uzima hormon rasta u dozama od 10-25 mIU/ dan, 3 do 4 puta nedeljno. Često se koristi u kombinaciji sa drugim doping sredstvima, kao što su anabolički steroidi u sportovima snage, ili eritropoetin u sportovima izdržljivosti.

Efikasnost hormona rasta u dopingu je i dalje pod velikim znakom pitanja. Ono što je sigurno je da povećava mišićnu masu. Smatra se da oko čak 5% srednjoškolskih sportista u Americi je koristilo ili koristi hormon rasta kao anaboličko sredstvo.

Postoji takođe uvek i problem cene samog proizvoda. Hormon rasta je na tržištu jedan od skupljih proizvoda, a veoma je teško nabaviti "čist hormon", tako da se na crnom tržištu često nalaze nečisti, jeftiniji oblici hormona rasta. Zbog velike cene hormon rasta u dopingu često ne daje željene rezultate i zbog subdoziranja.

Postoje studije koje govore o korišćenju hormona rasta u dopingu, ali samo u suprafiziološkim dozama. Naime, kada se ne koriste standardne "doping doze", hormon rasta ne dovodi do značajnog povećanja mišićne mase, već samo utiče na smanjenje slobodnih masnih kiselina u krvi uz smanjenje masnog tkiva generalno, posebno oko struka.

Neželjeni efekti hormona rasta u dopingu

Akromegalija, koja nastaje kao posledica patološkog povećanja endogene produkcije hormona rasta, je jedan od glavnih rizika kod preterane upotreba hormona rasta kao doping sredstva. Glavni simptomi su oticanje ruku i nogu, stomatološki problemi, artralgijske, zadržavanje tečnosti u organizmu i prekomerno znojenje. Akromegalični pacijenti takođe imaju veću šansu da razviju dijabetes melitus i hipertenziju. Takođe je povećan rizik oboljevanja od kardiomopatije, osteoporoze, poremećaja menstrualnog ciklusa i impotencije. Pošto se hormon rasta ubrizgava potkožno, uvek postoji i rizik od prenosa infekcija, najznačajnije HIV/AIDS i Hepatitis.

Otkrivanje dopinga hormonom rasta

Sve do Olimpijskih igara u Atini 2004, smatralo se da je nemoguće otkriti da li je

neko koristio hormon rasta kao doping sredstvo. Hormon rasta je peptid veoma kratkog poluvivota u krvi i male koncentracije u urinu. Peptidna struktura supstance je naterala naučnike da istražuju nove metode detekcije. Veliki problem je predstavljala identičnost rekombinantnog i prirodnog oblika hormona rasta, kao i pulsativna sekrecija. Takođe, dokazano je da stres, ishrana, fizička aktivnost i emocije dosta utiču na sekreciju hormona rasta.

Pošto su koncentracije hormona rasta u urinu 100 do 1000 puta manje nego u krvi, uzimanja uzoraka urina za detekciju hormona rasta, nije bila obećavajuća metoda. Međutim, postoji interesantna ideja da se uzorak urina koristi kao "out-of-competition" skrining u borbi protiv dopinga. U ovom slučaju test mora biti urađen ujutru, jer je tada najlakše otkriti hormon rasta u urinu.

Uzimanje uzoraka krvi se pokazalo kao pouzdanija metoda, koja obećava bolje rezultate. Prvi pristup je indirektna metoda, gde su uzima u obzir nekoliko hormon rasta-zavisnih faktora, od kojih je najbitiniji IGF-1. Prednost ove metode je da su ovi biološki faktori sigurno manje varijabilni i otporniji nego sam hormon rasta i imaju duži poluvivot u telu. Ovi faktori su pokazali male ali značajne promene posle treninga. Nažalost i dalje se ova metoda nije pokazala kao dovoljno pouzdana da bi se rutinski koristila, već bi pre mogla naći svoje mesto u planiranom skriningu sportista.

Direktna metoda detekcije hormona rasta koristi dva specifična imunoeseja, koji su razvijeni da bi kvantitativno mogao da se izmeri hormon rasta. Rekombinantni oblik hormona rasta ima samo jedan oblik, dok prirodni hormon rasta može biti prisutan u nekoliko oblika. Kada se ubrizga rekombinantni oblik, povećava se 22 kDa forma u poređenju sa svim drugim oblicima. Direktna metoda je prvi put korišćena na Olimpijadiama u Atini (2004) i u Torinu (2006). Analizom je ustanovljeno kod pozitivnih slučajeva signifikantno povećanje

22 kDa forme hormona rasta. Smatra se da je tzv. "prozor za detekciju", gde je moguće dobiti adekvatan nalaz 24 do 36 sati nakon zadnje injekcije. Međutim, da bi doping hormonom rasta bio efikasan, svakako su potrebne multiple injekcije.

Sa novim biotehnološkim proizvodima stalno prisutnim na doping tržištu, postaje sve teže i teže aktivno boriti se protiv dopinga u sportu. Celokupna borba se mora podići na viši nivo, a analitičke metode moraju stalno napredovati. Međutim sve metode će morati prvo da budu naučno dokazane i proverene, da bi se mogle adekvatno koristiti u globalnoj borbi protiv dopinga u sportu.

Reference

- Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. Clin Endocrinol 1999;50:703-13.
- Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocr Rev 2002;23:824-54.
- GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
- Heally ML, Russel Jones D. Growth hormone and sport: abuse, potential benefits and difficulties in detection. Br J Sports Med 1997;31:267-8
- Hindmarsh P, Smith PJ, Brook CG, Matthews DR. The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children. Clin Endocrinol 1987;27:581-91.
- Novo Nordisk nordiscience. Terapija hormonom rasta kod dece i odraslih. 2005
- Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3061-9.
- Saugy M, Robinson N, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P. Human growth hormone doping in sport. Br J Sports Med 2006;40:35-39
- Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res 2001;11:137-65.
- Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med 1999;341:1206-16.