

TERAPIA SOSTITUTIVA CON GH NEGLI ADULTI CON GHDA

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Il *deficit* dell'ormone della crescita nell'adulto (**GHDA**) è una **sindrome** con numerose complicanze cliniche sistemiche (1):

- aumento della massa grassa e riduzione della massa magra (2);
- incremento dei valori di colesterolo totale, LDL e apolipoproteina B per l'azione del GH sulla *clearance* delle LDL e delle VLDL;
- riduzione ecocardiografica della massa ventricolare sinistra con disfunzione ventricolare, riduzione della frazione di eiezione e riduzione della resistenza all'esercizio fisico aerobico (3);
- riduzione del *turn-over* osseo e deficit della mineralizzazione (4);
- incremento della mortalità da patologia cardio- e cerebro-vascolare evidenziato da studi osservazionali sull'ipopituitarismo, con eziologia certamente multi-fattoriale che contempla, oltre al GHDA, anche le alterazioni del metabolismo gluco-lipidico e il rischio di *over-treatment* dell'iposurrenalismo.

Tuttavia, la presenza nelle diverse esperienze cliniche di risultati controversi relativi all'efficacia del trattamento sostitutivo mantiene ancora vivo il dibattito su pro e contro della terapia con ormone della crescita (rhGH) nei GHDA (5).

Tra gli elementi **a supporto della terapia ormonale sostitutiva** con rhGH vengono riportati gli studi clinici caso-controllo con *placebo* e numerosi studi di sorveglianza *post-marketing*, con robusti dati sul miglioramento della composizione corporea, del metabolismo osseo, della contrattilità e funzione cardiaca. Non è stato dimostrato un incremento della mortalità nei pazienti trattati con rhGH (1).

Di **contro**, secondo alcuni le complicanze del GHDA sarebbero invece riconducibili agli altri *deficit* ormonali nei pazienti affetti da ipopituitarismo multiplo e all'*over-treatment* dell'iposurrenalismo secondario con la somministrazione di dosi sovra-fisiologiche di corticosteroidi. Inoltre, alcune evidenze dimostrerebbero che il miglioramento dell'assetto lipidico e del metabolismo osseo indotto dalla terapia con rhGH sarebbe solo moderato.

La discordanza tra i numerosi lavori presenti in letteratura sull'efficacia della terapia con rhGH potrebbe essere riconducibile a differenze di disegno degli studi, numerosità campionaria, durata della terapia e *follow-up*. Un limite da considerare è inoltre l'assenza di esiti clinici standardizzati, rimanendo la concentrazione di IGF-I ottenuta in corso di terapia con rhGH il principale determinante.

In accordo con le ultime linee guida dell'*Endocrine Society* (6), la **terapia con rhGH è raccomandata** ai pazienti con diagnosi certa di GHDA, avviandola a basse dosi (0.1-0.2 mg/die), da titolare poi progressivamente in relazione alla risposta terapeutica e alla tollerabilità farmacologica, mantenendo i livelli di IGF-I nel *range* di normalità per genere ed età (meglio intorno alla mediana).

La **risposta alla terapia** con rhGH è influenzata da diversi fattori confondenti, come l'età, il genere, le caratteristiche della patologia di base, la composizione corporea, la funzione gonadica residua, le interazioni con altre terapie (1). Per tale motivo, è necessario il buon compenso di tutte le terapie sostitutive ipofisarie per migliorare anche l'esito di quella con rhGH.

In accordo con la nostra esperienza e opinione, la terapia con rhGH trova indicazione nell'appropriato contesto clinico, identificando innanzitutto la causa eziologica del GHDA, le comorbilità e la presenza di fattori di rischio che precludano la sicurezza della terapia, quali il profilo glucidico, il rischio di recidiva o di ricrescita del residuo di patologia ipofisaria.

La terapia con rhGH non può avere come unico obiettivo la normalizzazione dei livelli sierici di IGF-I, ma deve mirare anche al miglioramento delle complicanze sistemiche dell'ipopituitarismo e della qualità di vita. Infatti, secondo le linee guida NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) la terapia con rhGH può essere prescritta solo in presenza di una compromissione documentata e chiara della qualità di vita e la terapia deve essere interrotta se dopo 6 mesi non c'è dimostrazione di miglioramento della QoL (7). Il miglioramento della fragilità scheletrica sembra il miglior esito terapeutico della terapia con rhGH, con riduzione del rischio fratturativo, anche in relazione all'aumento della BMD (8). Le evidenze sul miglioramento della composizione corporea (riduzione della massa grassa e aumento della massa magra) e dell'assetto lipidico sono documentate anche da



metanalisi (1).

In **conclusione**, la valutazione dei pro e contro della terapia con rhGH richiede un approccio personalizzato sulla base delle caratteristiche cliniche del singolo paziente e la valutazione in centri di riferimento per la patologia ipofisaria.

Bibliografia

1. Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol* [2013, 9: 335-45](#).
2. Carrol PV, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* [1998, 83: 382-95](#).
3. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* [2003, 108: 2648-52](#).
4. Mazziotti G, et al. Incidence of morphometric vertebral fractures in adult patients with growth hormone deficiency. *Endocrine* [2016, 52: 103-10](#).
5. Jorgensen JOL, et al. Should patients with adult GH deficiency receive GH replacement. *Eur J Endocrinol* [2021, 186: D1-15](#).
6. Fleseriu M, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3888-921](#).
7. National Institute for Clinical Excellence. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. *Technology Appraisal* [2006: 64](#).
8. Mormando M, Chiloiro S, et al. Growth hormone receptor isoforms and fracture risk in adult-onset growth hormone-deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2016, 85: 717-24](#).