

## IL TRATTAMENTO CRONICO CON GH NEI SOGGETTI ADULTI CON DEFICIT DI GH (GHDA). REVIEW SU EFFICACIA E SICUREZZA

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Il GHDA presenta un quadro clinico ben definito, caratterizzato da alterazioni della composizione corporea (riduzione dell'acqua totale, della massa magra e della massa ossea, aumento della massa grassa), aumento dei fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, insulino-resistenza), riduzione della qualità di vita e probabilmente aumento di mortalità, in particolare cardiovascolare. La terapia sostitutiva con GH ricombinante (rhGH, *recombinant human GH*) in studi randomizzati di breve durata (6-18 mesi) è risultata efficace su molte di queste alterazioni. Tuttavia, rimangono poco noti gli effetti a lungo termine della terapia in termini di efficacia e di sicurezza.

Un recente lavoro di un gruppo olandese (1) ha analizzato gli studi in cui il trattamento con GH si è prolungato per almeno 5 anni. Sono stati selezionati 23 lavori, in cui la durata media del trattamento era di 5 anni (8 studi), compresa fra 5 e 10 anni (14 studi), maggiore di 10 anni (9 studi). In questa analisi sono inclusi i due studi internazionali di monitoraggio della sicurezza nel lungo termine (HYPOCCS, Elly-Lilly; KIMS, Pfizer). I pazienti esaminati erano stati trattati con dosi fisiologiche sostitutive di rhGH sulla base della IGF-I. Il lavoro si presenta come una "Revisione Sistemática" e non come una "Meta-analisi", perché non esistono studi randomizzati controllati superiori a 5 anni, gli stessi pazienti sono riportati in più studi, le terapie concomitanti (in particolare anti-ipertensivi e anti-diabetici) spesso non sono note, non sono inclusi i pazienti in cui il trattamento era stato sospeso.

I risultati dello studio sono stati:

- a. rhGH non determina variazioni significative di **peso corporeo e BMI** a breve termine, osservazione confermata anche a lungo termine;
- b. l'effetto benefico sulla **composizione corporea** (aumento della massa magra e riduzione della massa grassa) osservato a breve termine, viene mantenuto anche a lungo termine;
- c. il **metabolismo lipidico** sembra essere influenzato positivamente anche a lungo termine, con riduzione di colesterolo totale e LDL e aumento di colesterolo HDL, anche se vi è un possibile *bias*, determinato dal mancato *report*, in diversi studi, dei pazienti che assumono statine;
- d. nonostante che il GH sia un ormone "diabetogeno" e che il paziente con GHDA presenti insulino-resistenza, i risultati a lungo termine dimostrano che vi è solo una moderata evidenza di aumento della **glicemia**, senza tuttavia variazioni della **resistenza insulinica**. Anche in questo caso vi è un *bias*, perché non sempre è stata riportata la terapia anti-diabetica negli studi esaminati;
- e. riguardo ai **parametri cardiovascolari**, i dati a lungo termine sono piuttosto limitati e non sembra che pressione arteriosa sistolica e massa ventricolare siano influenzate;
- f. la **forza muscolare** migliora dopo 5 anni di terapia, ma tale miglioramento non sembra essere più presente dopo 10 anni;
- g. nei primi mesi di terapia con rhGH si osserva un transitorio peggioramento della **densità ossea**, seguito però da un aumento che prosegue fino a 5 anni di terapia per poi stabilizzarsi;
- h. la **qualità di vita** è ridotta nel paziente GHDA e risulta nettamente migliorata dal trattamento a breve termine, specie in quei pazienti che hanno inizialmente una maggior compromissione. I dati a lungo termine sono decisamente scarsi e comunque il miglioramento più marcato si osserva nei primi anni di trattamento;
- i. l'aumento di **mortalità** dei pazienti con GHDA non sembra essere migliorato dal trattamento con GH, in particolare le femmine sembrano avere comunque un aumento di mortalità cardiovascolare;
- j. i dati sono rassicuranti rispetto al potenziale **rischio oncogenico** legato al sistema GH/IGF-I, escludendo un aumento del rischio di neoplasie. Va ricordato che i pazienti con neoplasia attiva o potenzialmente presente sono stati esclusi dagli studi clinici come altresì avviene nella pratica clinica. L'aumento di incidenza di neoplasie osservato nei pazienti pediatrici trattati con GH recentemente segnalata in Francia risultava essere associata a dosi elevate di GH.

In conclusione, questa revisione sistematica suggerisce che la terapia a lungo termine con rhGH nel paziente adulto ha molteplici effetti positivi. Tuttavia, non ha dimostrato di ridurre la mortalità cardiovascolare, verosimilmente perché altri fattori influenzano la mortalità, ad esempio la radioterapia negli adenomi ipofisari. Lo studio evidenzia un possibile peggioramento del metabolismo glucidico. Lo studio KIMS (2) indica che nel lungo termine vi è un aumento dell'incidenza di diabete, ma tale aumento risulta elevato soprattutto nei primi due anni di terapia e nei pazienti che hanno già fattori di rischio, in particolare il peso corporeo e la circonferenza vita, senza tuttavia essere influenzato dalla dose di GH. Anche i dati dell'HYPOCCS (3) mostrano l'importanza dell'obesità come fattore di rischio di sviluppo di diabete nei pazienti trattati con GH. Infine, alle dosi fisiologiche attualmente consigliate non vi è evidenza di un aumento di recidiva di neoplasia o di promozione di nuove neoplasie.

Pertanto, **il trattamento deve essere riservato a pazienti selezionati, con l'obiettivo di un miglioramento della composizione corporea, della densità ossea, della qualità di vita**, più che per normalizzare la speranza di vita. **La selezione dei pazienti riguarda anche aspetti di sicurezza**, specie per il rischio di diabete e di sviluppo/progressione di neoplasie, che devono essere escluse.

#### Bibliografia

1. Appelman-Dijkstra NM, Claessen K, Roelfsema F, et al. Long-term effects of recombinant human growth hormone replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: R1-14](#).
2. Luger A, Mattsson AF, Koitowska-Haggstrom M, et al. Incidence of diabetes mellitus and evolution of glucose parameters in growth hormone-deficient subjects during growth hormone replacement therapy. A long-term observational study. *Diabetes Care* [2012, 35: 57-62](#).
3. Attanasio AF, et al; HypoCCS International Advisory Board. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metabol* [2011, 96: 2255-61](#).