

IL DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA NELL'ADULTO COME SINDROME PLURIMETABOLICA

M. SCACCHI, A.I. PINCELLI, F. CAVAGNINI

Cattedra di Endocrinologia, Università degli Studi di Milano, Istituto Scientifico Ospedale San Luca, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano

Nel corso dell'ultimo decennio si è venuta delineando l'importanza della carenza di ormone della crescita (GH) in età adulta quale fattore di rischio per la malattia cardiovascolare. In particolare, sono trascorsi dodici anni dalla pubblicazione dei dati dei ricercatori svedesi Rosen e Bengtsson, relativi a una maggiore mortalità cardiovascolare in pazienti ipopituitarici sottoposti a terapia sostitutiva convenzionale e quindi non trattati con GH (1). Altri studi hanno poi confermato questa aumentata mortalità e hanno contribuito a definire gli aspetti fisiopatologici verosimilmente responsabili di tale fenomeno. Il deficit di GH dell'adulto, presente sin dall'età pediatrica o esordito in età adulta, dà luogo a una sindrome ben definita i cui cardini sono rappresentati da anomalie della composizione corporea, profilo lipidico sfavorevole, insulino-resistenza, alterazioni della funzione cardiorespiratoria, compromissione del benessere psico-fisico. Grazie alla sua proprietà lipolitica (scissione dei trigliceridi di deposito in glicerolo e acidi grassi liberi - FFA - mediante attivazione della lipasi ormono-sensibile) e protidoanabolica (stimolazione dell'uptake degli aminoacidi da parte del tessuto muscolare e dell'incorporazione degli aminoacidi stessi nelle proteine), il GH esercita un ruolo fondamentale nel controllo della composizione corporea. L'ormone è in grado di indirizzare le calorie provenienti dall'alimentazione verso la sintesi proteica piuttosto che verso la sintesi di lipidi; inoltre, mette a disposizione per la protidosintesi l'energia derivata dalle sue azioni lipolitica e favorente l'ossidazione lipidica. Nell'adulto affetto da deficit somatotropinico è stata descritta una riduzione media della massa magra, della componente muscolare e di acqua extracellulare, di circa il 7-8%; si osserva inoltre un incremento medio della massa grassa di circa il 7%. Il grasso in eccesso si accumula prevalentemente a livello addominale, a carico della componente viscerale (2). È noto come questa distribuzione centripeta dell'adipe si associ a un aumento del rischio di morte per malattia cardiovascolare: l'insuli-

no-resistenza e l'iperinsulinismo concomitanti rappresentano infatti fattori di rischio indipendenti per la coronaropatia. Numerosi studi hanno dimostrato come il trattamento sostitutivo con GH biosintetico sia in grado di correggere tali anomalie della composizione corporea, con sensibile riduzione proprio del grasso viscerale (3).

Come già accennato, il deficit somatotropinico dell'adulto si associa a un profilo lipidico sfavorevole. Al proposito, è noto come il GH sia in grado di influenzare in modo significativo il metabolismo delle lipoproteine. L'ormone favorisce infatti la secrezione di VLDL contenenti Apo B48 invece che Apo B100: le prime, caratterizzate da una minor emivita, vanno incontro a una più rapida clearance plasmatica; ne consegue che una minor parte di VLDL viene convertita a LDL, con conseguente riduzione della sintesi di queste ultime. Parallelamente il GH incrementa l'espressione dei recettori epatici per le LDL, accelerando così la clearance di queste lipoproteine. Nel deficit somatotropinico dell'adulto un aumento di colesterolo totale e LDL si osserva in circa il 40% dei casi, mentre meno frequente è l'ipertrigliceridemia (circa un quarto dei pazienti). Ridotte concentrazioni sieriche di colesterolo HDL sono frequentemente descritte sia nei pazienti con deficit somatotropinico insorto in età pediatrica (in poco più della metà dei casi) sia in quelli affetti da deficit acquisito in età adulta (in circa tre quarti dei casi). Secondo un recente studio epidemiologico, tale assetto lipidico rende in gran parte conto dell'aumentato rischio coronarico descritto in questi pazienti (4). A testimonianza del potenziale aterogeno di tali anomalie metaboliche, già nel 1992 sono stati descritti in adulti GH-privi asintomatici un aumento di spessore dell'intima-media carotidea e un maggior numero di placche ateromatose (5). Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico ha spesso fruttato risultati non univoci: la riduzione di colesterolo totale e LDL, così come l'aumento della frazione HDL, appaiono di entità compresa tra il

3 e il 26% a seconda delle casistiche. Ancora più incerto è l'effetto di tale terapia sulla trigliceridemia: la maggiore riduzione di tale parametro sembra comunque osservarsi in quei pazienti che presentino valori più elevati prima del trattamento. Negativo appare l'aumento della lipoproteina (a), frazione lipidica fortemente aterogena, pressoché costantemente osservato in adulti GH-privi trattati con GH, anche a basse dosi. Con l'eccezione di quest'ultimo rilievo, la terapia sostitutiva sembra determinare un discreto miglioramento del profilo lipidico in questi pazienti: resta da stabilire se, nel lungo termine, a tale miglioramento bioumorale possa far seguito una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare. In ogni caso, è possibile per ora affermare che la somministrazione dell'ormone si è rivelata in grado di normalizzare lo spessore dell'intima-media carotidea entro pochi mesi in pazienti con deficit insorto in età pediatrica o adulta (6).

All'aumentato rischio di malattia cardiovascolare dell'adulto GH-privato sembra contribuire anche una ridotta produzione di ossido nitrico (NO), legata a una disfunzione endoteliale verosimilmente conseguente alla carenza somatomedinica. È noto come l'NO sia in grado di favorire la vasodilatazione, di ridurre l'aggregazione piastrinica, di inibire la proliferazione e la migrazione delle fibrocellule muscolari lisce vasali e di ridurre l'attività lipossigenasica con conseguente diminuzione della quota di LDL ossidate disponibili per la captazione da parte dei macrofagi. La disfunzione endoteliale determinata dalla carenza somatotropinica-somatomedinica (ben documentata è la presenza di recettori per l'IGF-I sulle cellule endoteliali) dà quindi luogo a un assetto favorevole alla trombogenesi e all'aumento delle resistenze vascolari. In effetti una compromissione della produzione sistemica di NO, correggibile con la somministrazione di GH biosintetico, è ben documentata nell'adulto GH-privato (7). Altrettanto documentato in questi soggetti è un aumento dei radicali liberi, solo in parte corretto dalla terapia sostitutiva (8). Nella nostra esperienza il potenziale perossidativo del plasma di pazienti con deficit somatotropinico è apparso significativamente elevato rispetto alla popolazione di controllo (9): tali anomalie potrebbero contribuire a una accelerazione dei fenomeni aterogenetici. La carenza di GH, soprattutto se insorta in età pediatrica, dà inoltre luogo a una serie di anomalie strutturali e funzionali dell'apparato cardiovascolare: riduzione della massa ventricolare sinistra, della frequenza cardiaca, del riempimento diastolico, della frazione d'eiezione a riposo e in risposta all'esercizio fisico. Nei casi più gravi viene a configurarsi una sin-

drome ipocinetica, che condivide alcuni aspetti con la cardiomiopatia dilatativa idiopatica. La terapia sostitutiva con GH biosintetico appare in grado di incrementare la massa miocardica, aumentare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, migliorare il riempimento diastolico e la gittata pulsatoria, migliorando così capacità e durata dell'esercizio fisico. Inoltre, come già accennato, il trattamento aumenta la secrezione di NO da parte dell'endotelio e riduce le resistenze periferiche vascolari.

Fondamentale è il ruolo fisiologicamente svolto dal GH nel controllo del metabolismo glicidico. L'effetto prevalente dell'ormone si concretizza in una riduzione della sensibilità all'insulina con conseguenti aumento della produzione epatica post-prandiale di glucosio per stimolazione di gluconeogenesi e glicogenolisi e diminuzione della captazione insulinodipendente del glucosio stesso da parte dei tessuti. A tutto questo si somma una riduzione sia dell'ossidazione del glucosio sia del suo deposito sotto forma di glicogeno (per inibizione della glicogeno sintesi). Abbastanza sorprendentemente, sia l'eccesso che il deficit di GH appaiono caratterizzati da una riduzione della sensibilità all'insulina. In adulti GH-privi è stato dimostrato, mediante clamp euglicemico iperinsulinemico associato alla contemporanea esecuzione di biopsia muscolare, che la ridotta tolleranza glucidica è prevalentemente legata a una inibizione dell'attività della glicogeno sintesi e dunque del deposito di glucosio. È inoltre possibile che a tale insulino-resistenza possano contribuire gli elevati livelli circolanti di FFA che si osservano nell'obesità viscerale. In particolare, l'aumento dei livelli intracellulari di acetil coenzima A derivato dagli FFA contrasta l'azione stimolante esercitata dall'insulina nei confronti della glicogeno sintesi. Recentemente vari studi hanno delineato il possibile ruolo della citokina tumor necrosis factor- α (TNF- α), prodotta non solo da linfociti o da elementi della linea monocitico-macrofagica, ma anche dagli adipociti, quale mediatore dell'insulino-resistenza nell'obesità essenziale. È noto infatti che nell'uomo l'espressione di TNF- α da parte del tessuto adiposo è positivamente correlata con il grado di obesità e di iperinsulinemia, mentre portatori di polimorfismi genici associati ad accelerata trascrizione del TNF- α presentano elevati valori di massa grassa, di leptinemia e di insulinemia, nonché una ridotta sensibilità insulinica. D'altro canto, nella nostra esperienza le concentrazioni sieriche di TNF- α non si sono rivelate un indice affidabile del grado di insulino-resistenza in adulti con deficit somatotropinico (10). In ogni caso, tale osservazione non esclude che la citokina possa indurre insulino-resistenza a livello tissuta-

le anche nell'uomo così come accade nel roditore geneticamente obeso, in cui l'assenza del gene o dei recettori per il TNF- α , al pari della sua immunoneutralizzazione, migliora significativamente la sensibilità insulinica.

Al di fuori della sindrome da deficit somatotropinico, l'associazione fra obesità viscerale, insulino-resistenza e malattia coronarica è ben documentata. Stante il fatto che l'insulina promuove la vasodilatazione mediata dall'NO, la ridotta sensibilità insulinica osservata negli adulti GH-privi può contribuire a un incremento della disfunzione endoteliale e dello stress ossidativo. L'insulino-resistenza si associa sicuramente a una maggiore produzione di LDL piccole e dense, altamente aterogene, e può inoltre determinare una compromissione dei meccanismi difensivi antiossidanti con conseguente eccessiva generazione di radicali liberi.

Sul versante terapeutico, il trattamento con GH biosintetico a dosi superiori a 0,2 U/kg/settimana, considerate attualmente troppo elevate, determina solitamente un'ulteriore riduzione, peraltro transitoria, della sensibilità insulinica, che sembra non verificarsi a dosi più basse. Circa la possibilità che la terapia sostitutiva migliori nel lungo termine la sensibilità all'insulina, sono stati sinora raccolti risultati contrastanti (11, 12).

Un altro fattore di rischio per la malattia cardiovascolare ben documentato nell'adulto con deficit somatotropinico è rappresentato dagli elevati livelli circolanti di fibrinogeno e di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) (13); tale anomalia sembra correggibile da parte della terapia sostitutiva con GH a lungo termine (14).

Ancora più recentemente tale trattamento si è dimostrato in grado di ridurre, in un ampio gruppo di uomini con carenza di GH insorta in età adulta, i livelli circolanti di importanti marker di rischio cardiovascolare, sia infiammatori (proteina C reattiva, interleuchina-6) sia non infiammatori (omocisteina) (15, 16). Nelle donne ipopituitariche, tra l'altro, gli elevati livelli di proteina C reattiva e interleuchina-6 osservati prima della terapia sembrano dipendere non solo dal deficit somatotropinico, ma anche da quello androgenico (17).

Numerosi sono dunque gli aspetti tipici della sindrome da carenza di GH in età adulta che ne fanno una condizione predisponente alla malattia cardiovascolare: obesità viscerale, insulino-resistenza, iperinsulinismo, alterato profilo lipidico, disfunzione endoteliale, aumentata attività lipoperossidativa e ridotta attività fibrinolitica del plasma. Gran parte di queste anomalie fanno parte della cosiddetta sindrome metabo-

lica X, descritta per la prima volta da G.M. Reaven quasi quindici anni or sono e ormai considerata un coacervo di fattori di rischio per la malattia coronarica (18). Va aggiunto che la sindrome X è caratterizzata anche dalla presenza di ipertensione arteriosa, elemento clinico la cui appartenenza al quadro della sindrome da deficit di GH in età adulta è ancora argomento di discussione.

In ogni caso, le attuali conoscenze permettono di affermare che la terapia sostitutiva della carenza somatotropinica dell'adulto determina una riduzione dell'adipe viscerale associata a miglioramento del profilo lipidico, della performance cardiaca, della funzione endoteliale e dell'attività fibrinolitica del plasma; ben documentata è anche la riduzione dei livelli circolanti di vari marker di rischio cardiovascolare e, dal punto di vista morfologico, dello spessore miointimale carotideo. Finora non è stato invece ancora dimostrato con sicurezza un effetto positivo del GH sull'insulino-resistenza, aspetto non secondario della sindrome da deficit di GH in età adulta e addirittura centrale della sindrome metabolica X.

Solo l'attenta osservazione di un gran numero di pazienti GH-privi trattati per anni con GH biosintetico consentirà di stabilire se tale terapia è concretamente in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare di questi pazienti.

Bibliografia

1. Rosen T, Bengtsson BA: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* **336**, 285-288, 1990
2. Carrol PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sönksen PH, Tanaka T, Thorner M: Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 382-395, 1998
3. Conceição FL, Bojensen A, Jorgensen JOL, Christiansen JS: Growth hormone therapy in adults. *Front Neuroendocrinol* **22**, 213-246, 2001
4. Abdu TA, Neary R, Elhadd TA, Akber M, Clayton RN: Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol* **55**, 209-216, 2001
5. Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG: Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* **340**, 1188-1192, 1992
6. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN: Growth hormone (GH) treatment reverses

- early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 453-457, 1999
7. Christ ER, Chowienzyk PJ, Sönksen PH, Russel-Jones DL: Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency improves vascular reactivity. *Clin Endocrinol* **51**, 21-25, 1999
 8. Evans LM, Davis JS, Anderson RA, Ellis GR, Jackson SK, Lewis MJ, Frenneaux MP, Rees A, Scanlon MF: The effect of GH replacement therapy on endothelial function and oxidative stress in adult growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* **142**, 254-262, 2000
 9. Pincelli A, Cazzola R, Scacchi M, Viarengo R, Cestaro B, Cavagnini F: Increased plasma lipid peroxidation in adults with growth hormone deficiency. 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society. Abstract Book, abstract P3-330, 520, 2001
 10. Pincelli AI, Brunani A, Scacchi M, Dubini A, Borsotti R, Tibaldi A, Pasqualinotto L, Maestri E, Cavagnini F: The serum concentration of tumor necrosis factor alpha is not an index of growth hormone- or obesity-induced insulin resistance. *Horm Res* **55**, 57-64, 2001
 11. Hwu CM, Kwok CF, Lai TY, Shih KC, Lee TS, Hsiao LC, Lee SH, Fang VS, Ho LT: Growth hormone (GH) replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 3285-3292, 1997
 12. Christopher M, Hew FL, Oakley M, Rautzan C, Alford F: Defects of insulin action and skeletal muscle glucose metabolism in growth hormone-deficient adults persist after 24 months of recombinant human growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 1668-1681, 1998
 13. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosen T, Bengtsson BA: High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb* **14**, 434-437, 1994
 14. Johansson JO, Landin K, Johansson G, Tengborn L, Bengtsson BA: Long-term treatment with growth hormone decreases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator in growth hormone-deficient adults. *Thromb Haemost* **76**, 422-428, 1996
 15. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A: Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* **133**, 111-122, 2000
 16. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A: Effects of growth hormone (GH) administration on homocyst(e)ine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 1518-1524, 2001
 17. Sesmilo G, Miller KK, Hayden D, Klibanski A: Inflammatory cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 5774-5781, 2001
 18. Reaven G: Syndrome X. Current treatment options in cardiovascular medicine **3**, 323-332, 2001

*Corrispondenza a: Prof. Francesco Cavagnini, Chair of Endocrinology, Università di Milano, Istituto Scientifico Ospedale San Luca, Via Spagnoletto 3, 20140 Milano
e-mail: cavagnini@auxologico.it*

Pervenuto in Redazione il 12/5/2002 - Accettato per la pubblicazione il 29/5/2002