

GHD come predittore di sindrome metabolica

Alessandro Ciresi, Carla Giordano

Sezione di Malattie Cardio-Respiratorie ed Endocrino-Metaboliche, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.), Università degli Studi di Palermo

Introduzione

Il GH, la cui principale azione consiste nella stimolazione della crescita corporea, continua ad esercitare funzioni metaboliche in età adulta, per cui l'ormai riconosciuta "sindrome da deficit di GH (GHD) dell'adulto" configura un vero e proprio modello di sindrome metabolica (SM) [1,2]. La prevalenza di SM nel GHD è infatti significativamente più alta rispetto alla popolazione generale [3,4] anche se ad oggi sono ancora limitati gli studi prospettici di lunga durata che hanno analizzato specificatamente la prevalenza di SM e delle sue individuali componenti in soggetti GHD. Le azioni metaboliche del GH sono tessuto-specifiche, esplicandosi prevalentemente a livello di fegato, tessuto adiposo, muscolo e pancreas (*Tabella 1*). La mancanza di queste azioni determina di conseguenza le alterazioni metaboliche associate al GHD, che includono insulino-resistenza e vari gradi di alterazioni del metabolismo glucidico, obesità viscerale, profilo lipidico aterogenico. Sui valori pressori invece il GH agisce in modo bivalente, con azione vasodilatatrice tramite la produzione di ossido nitrico, ma anche con azione sodio-ritentiva e di aumento del volume extracellulare, per cui la mancanza di queste azioni potrebbe spiegare la non univocità dei dati sulla prevalenza di ipertensione arteriosa nel GHD [5-7].

Pratica clinica

La sindrome da GHD nell'adulto è caratterizzata da segni e sintomi aspecifici e talvolta sfumati o trascurabili se considerati singolarmente. Un graduale peggioramento della performance psico-fisica, della forza muscolare e della qualità di vita in generale, associati a tendenza all'aumento dell'adiposità centrale, possono talvolta essere le prime caratteristiche riferite o evidenziate dal paziente. Ne consegue l'utilità di fenotipizzare ogni paziente, determinando la presenza e l'eventuale severità del quadro metabolico associato. Queste valutazioni possono essere utili nell'influenzare la decisione del clinico di iniziare più o meno tempestivamente il trattamento con GH e in quali pazienti, valutando il rapporto costo-beneficio. Quindi, nonostante molti aspetti riguardanti il corretto management del GHD dell'adulto non siano pienamente definiti dalle linee guida, una valutazione dell'indicazione al trattamento con GH non deve prescindere, oltre che dai parametri ormonali richiesti per la formulazione della diagnosi, da un'appropriata valutazione clinica e metabolica (**Tabella 2**). Un'attenta valutazione clinica deve includere, oltre a tutti i dati anamnestici e alla sintomatologia riferita dal paziente, la misurazione di BMI, circonferenza vita e pressione arteriosa. Lo studio metabolico dovrebbe invece comprendere, oltre all'assetto lipidico completo, la valutazione di glicemia e insulinemia a digiuno, da cui ricavare iniziali indicazioni sull'eventuale presenza di una condizione di alterata glicemia a digiuno e, tramite il calcolo di indici surrogati come Homa-IR o QUICKI, sulla presenza di insulino-resistenza. Il dosaggio di HbA1c potrà approfondire tale valutazione. In presenza di fattori di rischio clinici o anamnestici, così come nella popolazione generale, può essere indicata l'esecuzione di OGTT per valutare in modo più esaustivo l'eventuale presenza di alterazioni del metabolismo glucidico misconosciute, dal semplice iperinsulinismo alla presenza di intolleranza agli idrati di carbonio o diabete mellito conclamato. Lo studio della composizione corporea può avvalersi di un esame impedenziometrico,

semplice e poco dispendioso, e idealmente di un esame densitometrico, utile per valutare la densità minerale ossea e per una stima della distribuzione totale e periferica di grasso. Queste valutazioni, effettuate al *baseline*, potranno diventare importanti targets durante il successivo trattamento con GH. In aggiunta, bisogna considerare che un paziente con GHD è frequentemente affetto anche da altri deficit ipofisari (che vanno sempre tutti analizzati al *baseline*) per i quali riceve un trattamento sostitutivo che potrebbe incidere sul profilo metabolico del paziente. Ne deriva la necessità di monitorare attentamente anche l'adeguatezza posologica degli altri trattamenti sostitutivi praticati prima di fenotipizzare metabolicamente un paziente GHD, poiché sia un sovra sia un sotto-dosaggio delle suddette terapie potrebbe alterare significativamente un profilo metabolico già precario. Non deve infine essere trascurata la necessità di eseguire in questi pazienti un attento follow-up metabolico anche stimolando una modifica dello stile di vita, con correzione delle abitudini alimentari e incentivazione dell'attività fisica, soprattutto nei pazienti che mostrano già le alterazioni metaboliche tipiche del GHD conclamato.

Bibliografia

1. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA (1995) Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 16(1):63-86
2. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM et al (2010) Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 95(1):74-81
3. Rosén T, Edén S, Larson G et al (1993) Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129(3):195-200

4. Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S et al (2015) Individual risk factors of the metabolic syndrome in adult patients with growth hormone deficiency--a cross-sectional case-control study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 123(1):39-43
5. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A et al (2011) Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol* 165(6):881-889
6. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ et al (2007) The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol* 156(4):455-462
7. Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Pereira AM et al (2013) Abnormal metabolic phenotype in middle-aged GH-deficient adults despite long-term recombinant human GH replacement. *Eur J Endocrinol* 170(2):263-272

Letture consigliate:

1. Aimaretti G , Corneli G, Grottoli S et al (2001) Deficit di GH nell'adulto e nell'anziano. *L'Endocrinologo* 2(4): 132-139
2. Jørgensen JO, Vestergaard E, Gormsen L et al (2005) Metabolic consequences of GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 28(5 Suppl):47-51.
3. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF et al (2012) The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 35(11):1021-1029