



EXPLORING GROWTH

PERIODICO SEMESTRALE DI AGGIORNAMENTO

SUI DISTURBI DELLA CRESCITA

VOLUME 3 - N. 1 - Gennaio - Giugno 2013

**TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA:
ASPETTI METABOLICI**

Editoriale

G. Bona

Effetti della terapia con GH

sul metabolismo lipidico e proteico

A. Ficcadenti, G. Del Balco

Trattamento con GH

e metabolismo glucidico

A. Ciresi, C. Giordano

EDIZIONI MINERVA MEDICA

Trattamento con GH e metabolismo glucidico

A. Ciresi, C. Giordano

*Sezione di Endocrinologia – Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.).
Università degli Studi di Palermo*

Si definisce GHD (Growth Hormone Deficiency) dell'età pediatrica quella condizione clinica caratterizzata da una combinazione di parametri di tipo auxologico, biochimico e metabolico determinati da un'alterata secrezione di GH. Poiché bassa statura e ridotta velocità di crescita sono le più comuni manifestazioni cliniche del GHD del bambino, l'obiettivo primario della terapia sostitutiva è stato, tradizionalmente, il raggiungimento di un'adeguata statura finale, considerando l'incremento strutturale come unico parametro da monitorare nel follow-up di tali pazienti.

Sono ampiamente riconosciuti gli effetti benefici del trattamento sostitutivo con GH nei bambini affetti da GHD e, se la terapia è iniziata in tempo utile continuata per un periodo sufficientemente lungo, questi pazienti riescono a raggiungere un'altezza da adulto che si colloca entro il range di normalità. Frequentemente però la terapia con GH viene interrotta quando si ritiene completata la crescita lineare in altezza, trascurando gli effetti benefici che il GH possiede sulla composizione corporea¹, sul picco di massa ossea² e su molteplici parametri metabolici anche in età infantile-adolescenziale. I fattori ormonali determinanti la futura composizione corporea nell'adulto risultano infatti già chiaramente presenti in età adolescenziale, se non anche in quella infantile e un'alterazione di questi, determinata da una condizione più o meno severa di GHD, può predisporre fin dalla più tenera età ad un incrementato rischio cardiovascolare. È noto come il deficit di GH nell'adulto determini infatti un caratteristico quadro clinico, caratterizzato da aumento della massa grassa, diminuzione della massa magra e della densità minerale ossea, alterazione del metabolismo glucidico, diminuzione della sensibilità insulinica, alterazione del metabolismo proteico e lipidico, aumentata mortalità cardiovascolare, minore resistenza all'esercizio fisico, alterazioni strutturali e funzionali cardiache e ridotta qualità di vita in generale. Dalla conoscenza della sindrome clinica del GHD

dell'età adulta deriva quindi l'evidenza che la terapia sostitutiva con GH in età pediatrica possa essere necessaria ed utile anche su parametri diversi da quelli auxologici. Per tali motivi, negli ultimi anni un'attenzione crescente è stata riservata anche in età pediatrica alle possibili modificazioni della composizione corporea e di alcuni parametri metabolici conseguenti al deficit di GH e si è iniziato a considerare come importante obiettivo della terapia sostitutiva, oltre i dati auxologici, anche la normalizzazione di alcuni fattori clinico-metabolici, quali composizione corporea globale, rapporto tra massa grassa e massa magra, profilo delle adipocitochine, metabolismo glucidico, omeostasi insulinica e metabolismo lipidico.

Azioni del GH sul metabolismo glucidico

Il GH svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi glucidica e insulinemica. Il GH è infatti considerato essere un ormone ad azione "controinsulare", con effetti opposti a quelli fisiologicamente svolti dall'insulina. Gli effetti insulino-antagonisti del GH sembrano essere dovuti, almeno in parte, alla sua azione lipolitica con conseguente mobilitazione degli acidi grassi liberi: si è ipotizzato che ciò possa condurre da un lato ad un aumentato substrato per l'induzione della gluconeogenesi epatica, con conseguente iperglicemia, dall'altro ad una competizione tra substrati glucidici ed acidi grassi nella metabolizzazione periferica, con una conseguente incrementata secrezione insulinica ed un relativo iperinsulinismo compensatorio³.

Il metabolismo glucidico non sembra risentire in modo negativo del deficit ormonale; infatti, contrariamente all'adulto GHD che mostra un più o meno severo stato di insulino-resistenza, dovuto primariamente ad accumulo cronico di grasso viscerale, il bambino affetto da GHD frequentemente va incontro a ipoglicemie, proba-

bilmente dovute alla maggiore insulino-sensibilità per il mancato effetto anti-insulare del GH.

Iperglicemia e iperinsulinismo sono invece le potenziali conseguenze sul versante glicometabolico degli effetti biologici del GH. È noto infatti come la patologia da eccesso di GH (gigantismo in età pediatrica, acromegalia in età adulta) sia caratterizzata da un'elevata prevalenza di alterazioni del metabolismo glucidico, dall'intolleranza agli idrati di carbonio, all'iperinsulinismo, al diabete mellito conclamato. Ma se ciò è acclarato e dimostrato nelle condizioni di eccesso patologico di GH, sono ancora contrastanti in letteratura i dati circa eventuali ripercussioni sul metabolismo glucidico di una terapia con GH praticata a scopo sostitutivo in bambini con GHD. Una delle questioni aperte è infatti comprendere con precisione i meccanismi tramite i quali il GH agisce sul metabolismo glucidico, se direttamente, indirettamente tramite la mediazione di IGF-1, o semplicemente tramite la sua intrinseca azione insulino-antagonista.

Terapia con GH e metabolismo glucidico

Numerosi studi hanno valutato gli effetti della terapia sostitutiva con GH sui livelli glicemici e insulinemici basali in bambini GHD. La maggior parte di questi ha evidenziato una tendenza alla riduzione dell'insulino-sensibilità con una compensatoria risposta iperinsulinemica e un'aumentata risposta insulinemica glucosio-indotta che, probabilmente priva di conseguenze glicometaboliche, si pensa possa esercitare il ruolo positivo di amplificare gli effetti anabolici sul metabolismo proteico propri dell'insulina durante la fase puberale e di prolungare quindi il fisiologico stato di insulino-resistenza tipico dell'età puberale^{4,5}. Sia in bambini affetti da GHD di grado severo, inteso come picco di GH dopo test di stimolo < 5 µg/l, sia parziale, inteso come picco di GH tra 5 e 9.5 µg/l, è stato dimostrato infatti un lieve incremento dei livelli insulinemici e dell'indice di insulino-resistenza Homa-IR durante terapia sostitutiva con GH (Fig. 1).

A favore di questi dati, un altro studio effettuato su 24 adolescenti al termine della crescita staturale, con confermato severo GHD secondo i valori cut-off dell'adulto, ha dimostrato già dopo sei mesi dalla sospensione della terapia sostitutiva una netta riduzione dei livelli di IGF-1 e un incremento significativo dell'insulino-sensibilità, valutata tramite ITT⁷ ad indicare la reversibilità delle alterazioni metaboliche che si verificano durante terapia con GH alla sospensione della stessa.

Altri studi non hanno invece evidenziato alcuna influenza della terapia con GH sui livelli insulinemici e sul grado di insulino-sensibilità: tramite clamp euglicemico sono stati studiati durante "età di transizione" 18 soggetti con confermata diagnosi di GHD in uno studio parallelo placebo-controllato⁸. Nel gruppo randomizzato a placebo è stato interrotto il trattamento con GH per un periodo di 12 mesi e reinserito alla fine del suddetto periodo per altri 12 mesi. Mentre nel gruppo randomizzato a

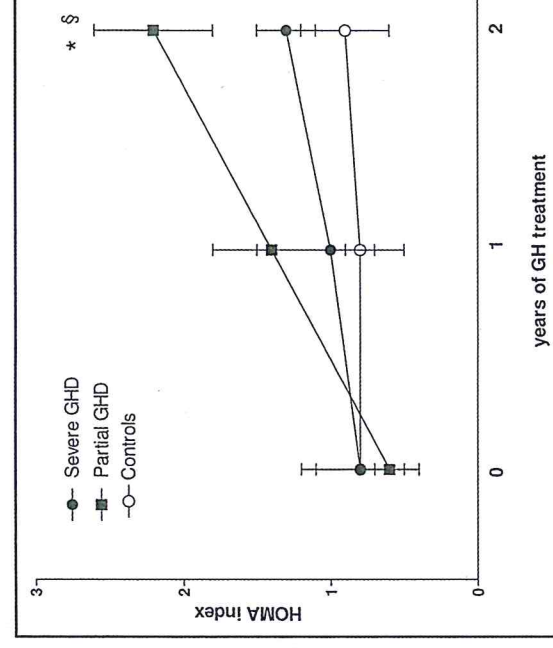


Figura 1. Livelli di Homa-IR in pazienti affetti da GHD severo e parziale durante 2 anni di terapia sostitutiva con GH. M. Salerno *et al.*⁶

continuare il trattamento sostitutivo (GH 0.018 ± 0.001 mg/kg/die) non si è manifestata alcuna modifica dei parametri ormonali e metabolici durante tutto lo studio, si è evidenziata invece una tendenza all'incremento della massa grassa, un decremento dell'entità di ossidazione lipidica e un incremento della glucosio-ossidazione nel gruppo randomizzato a placebo. Il reinserimento di terapia sostitutiva in questi soggetti (0.016 mg/kg/die), per un analogo periodo di 12 mesi, ha determinato perdita di massa grassa con incremento di massa magra, senza alcun effetto sui livelli insulinemici e sul metabolismo glucidico in generale. Questi dati indicano che l'interruzione del trattamento sostitutivo per 12 mesi in adolescenti con GHD determina incremento di massa grassa, pur in assenza di importanti alterazioni dell'insulino-sensibilità, e che i benefici effetti di un trattamento sostitutivo continuativo si osservano in termini di riduzione di massa grassa e incremento di massa magra, senza avere alcuna ripercussione negativa sull'insulino-sensibilità.

In linea con questi dati, qualche anno addietro abbiamo dimostrato l'assenza di effetti metabolicamente sfavorevoli di 12 mesi di terapia sostitutiva con GH in 34 bambini affetti da GHD idiopatico isolato⁹. In tutti i bambini, seppur si verificasse un lieve incremento dei livelli di insulineremia durante la terapia, con ovvia ripercussione sui livelli di Homa-IR, gli invariati livelli di adiponectinemia dimostravano la assenza di reali effetti sfavorevoli sull'insulino-sensibilità (Tab. 1).

Ruolo della adipocitochine

Tra i parametri biochimici che negli ultimi anni sono stati analizzati nei pazienti affetti da GHD, strettamente connessi al metabolismo glucidico e insulinemico, par-

Tabella 1. Parametri metabolici in bambini affetti da GHD alla diagnosi e dopo 12 mesi di terapia sostitutiva con GH.

	Gruppo deficit di GH n. 34 (pre-terapia)	Gruppo deficit di GH n. 34 (dopo un anno)	p
	Media \pm DS	Media \pm DS	
Glicemia (mg/dl)	84,23 \pm 10,52	86,94 \pm 6,18	0,221
Colesterolo tot. (mg/dl)	163,08 \pm 32,67	155,20 \pm 34,86	0,001*
HDL colesterolo (mg/dl)	47,08 \pm 13,63	52,73 \pm 12,45	0,020*
Trigliceridi (mg/dl)	99,20 \pm 45,04	90,82 \pm 41,18	0,081
LDL colesterolo (mg/dl)	96,15 \pm 34,32	84,30 \pm 34,61	0,002*
GOT	22,47 \pm 5,98	23,61 \pm 8,29	0,415
GPT	16,17 \pm 6,41	15,61 \pm 4,48	0,642
Insulinemia (μ U/ml)	7,50 \pm 5,77	17,47 \pm 11,29	<0,001*
Homa IR	1,58 \pm 1,26	3,72 \pm 2,39	<0,001*
Leptinemia (ng/ml)	6,22 \pm 8	3,47 \pm 5,91	<0,001*
Adiponectinemia (ng/ml)	14,43 \pm 7,27	14,98 \pm 6,02	0,556

Ciresi et al. EJE, 2007⁹

icolare attenzione è stata rivolta infatti ai livelli sierici di alcune adipocitochine, tra cui leptina, adiponectina e resistina, ben rispecchianti i cambiamenti metabolici che si riscontrano nel deficit di GH e durante adeguata terapia sostitutiva.

Fisiologicamente i livelli sierici di leptina aumentano esponenzialmente con l'incremento della massa grassa e riflettono non solo i depositi corporei di grasso, ma il bilancio energetico globale. L'adiponectina è invece considerata un'importante insulino-sensibilizzante: fisiologicamente, incrementa l'insulino-sensibilità tramite una riduzione della concentrazione di trigliceridi e di TNF- α e una maggiore metabolizzazione di acidi grassi liberi, motivo per cui viene considerata un ormone anti-diabetogeno e anti-aterogeno.

È noto come il deficit di GH sia associato ad un aumento del grasso viscerale e incrementati livelli di leptina. È stata evidenziata una differenza significativa tra livelli di leptina di bambini GHD con quelli di altrettanti bambini sani, con valori più elevati nei bambini con deficit di GH e progressiva riduzione durante il trattamento sostitutivo, proporzionalmente alla riduzione della massa grassa⁹. Il trattamento con GH è quindi probabile che interferisca sui livelli di leptina sia direttamente, con un effetto di downregulation, che indirettamente, tramite le modificazioni della composizione corporea, meccanismi dimostrati tra loro indipendenti. Invece i livelli di adiponectina, che nella quasi totalità degli studi esistenti in letteratura risultano invariati o addirittura incrementati dalla terapia, possono essere interpretati come confer-

ma che la terapia sostitutiva con GH non altera l'insulino-sensibilità di tali pazienti⁹. I livelli di resistina, citochina indice di ridotta insulino-sensibilità sembrano invece subire un lieve decremento durante i primi mesi di terapia con GH, probabilmente come risultato dell'effetto insulino-simile che il GH determina in brevi periodi di tempo¹⁰, ma che diventa poi un effetto anti-insulina per lunghi periodi di trattamento, con conseguente significativo aumento dei livelli di resistina¹¹.

La nostra esperienza

Alla luce del fatto che la maggior parte degli studi esistenti in letteratura sul metabolismo glucidico durante GH-terapia nei bambini sono limitati a follow-up osservazionali abbastanza brevi (in media di 12 mesi) e su piccole popolazioni di pazienti, col fine di valutare le influenze "long-term" della terapia con GH, abbiamo retrospettivamente esaminato i parametri metabolici di tutti i bambini prepuberi affetti da GHD idiopatico seguiti ambulatorialmente c/o la nostra Divisione negli ultimi anni. Sono stati analizzati i dati di 194 bambini (150 M, 44 F; età media 10.85 \pm 2.77 anni) nei quali sia in baseline che annualmente per almeno 36 mesi di terapia sono stati valutati una serie di parametri metabolici basali, con particolare riguardo a quelli inerenti il metabolismo glucidico e insulinemico. Un sottogruppo di 34 pazienti (28 M, 8 F) è stato sottoposto anche a curva da carico orale di glucosio (OGTT) con valutazione di alcuni

indici dinamici di insulino-sensibilità e secrezione, quali ISI-Matsuda (ISI), Insulinogenic Index (InsIn) e Oral Disposition Index (DIO).

Nessun bambino ha manifestato durante il follow-up alterazioni di qualsiasi grado della tolleranza glucidica. Rispetto ai valori di baseline, i livelli di glicemia (88.24 ± 9.09 vs. 82.52 ± 9.00 mg/dl; $p < 0.001$), insulinemia (7.41 ± 4.40 vs. 4.96 ± 4.20 mg/dl; $p < 0.047$) e Hba1c (5.07 ± 0.43 vs. 4.78 ± 0.52 %; $p < 0.001$) sono risultati significativamente più elevati dopo 1 anno di terapia, nonostante rimanessero sempre entro il range di normalità e senza un ulteriore incremento dopo il secondo e terzo anno di terapia. L'Homa IR ha evidenziato una tendenza all'incremento dopo il primo anno di terapia (5.07 ± 0.43 vs. 1.03 ± 1.01 ; $p < 0.001$), con una successiva riduzione significativa dopo il secondo anno di terapia (2.36 ± 1.64 ; $p = 0.020$) e nessun ulteriore significativo cambiamento dopo il terzo anno. Nel sottogruppo di 34 bambini sottoposti a valutazione metabolica più completa con il calcolo degli indici derivati dall'OGTT, nessun indice (ISI, InsI, Dio) ha mostrato modificazioni significative durante i 3 anni di trattamento con GH. Le conclusioni di questo studio indicano come, sebbene durante il primo anno di terapia con GH sembrerebbe verificarsi un apparente deterioramento del compenso glicemico, evidenziato dall'incremento dei livelli di insulinemia e Homa IR, con ritorno comunque alla norma durante i mesi successivi, in realtà ciò non si accompagna ad un peggioramento dell'insulino-sensibilità, come dimostrato fondamentalmente da indici più attendibili di insulino-sensibilità, come i valori di ISI¹².

Conclusioni

Analogamente a ciò che si riscontra nell'età adulta, il deficit di GH in età pediatrica è caratterizzato dall'alterazione di alcuni parametri metabolici che, se non trattati, possono condurre ad un incrementato rischio cardiovascolare e ad una scadente qualità di vita futura. Da qualche anno perciò l'attenzione si è spostata su una serie di parametri metabolici che risentono del deficit ormonale e che pertanto possono beneficiare di un'adeguata terapia sostitutiva, in modo similare a ciò che si verifica nel GHD dell'adulto, e tra questi su alcuni indici glicometabolici e di insulino-sensibilità.

Il metabolismo glucidico, nello specifico, non subisce alcuna modificazione negativa durante la terapia; è stato riportato da diversi autori un lieve incremento dei livelli insulinemici durante il trattamento sostitutivo, considerato comunque privo di ripercussioni sull'omeostasi glucidica e solo come una conseguenza compensatoria della terapia con GH, ormone ad azione controregolatoria e anti-insulare. L'iperinsulinismo relativo che si determina è stato addirittura considerato come un fattore

positivo per i processi anabolici che nei pazienti pediatrici affetti da GHD devono essere particolarmente attivi e il fatto che in letteratura nessuno studio clinico abbia mai evidenziato una riduzione dei livelli sierici di adiponectina sembrerebbe confermare che nei bambini GHD l'aumento dei livelli insulinemici che si verifica durante la terapia non è espressione di una reale riduzione del grado di insulino-sensibilità.

In conclusione quindi, da una revisione dei lavori esistenti in letteratura, la terapia sostitutiva con GH nei bambini GHD non sembra avere alcuna ripercussione negativa sull'omeostasi glucidica globale¹².

Bibliografia

1. G.M. Leong, G. Johannsson. Growth hormone deficiency: strategies and indications to continue growth hormone therapy in transition from adolescence to adult life. *Hormone Research*, 2003; 60 (suppl. 1): 78-85.
2. G.I. Baroncelli, S. Bertelloni, F. Sodini, G. Saggese. Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003; 16: 327-335.
3. J.O. Jorgensen, H. Norrelund, N. Vahl, A. Juul, N.E. Skakkebaek, J.S. Christiansen. Continuation of growth hormone therapy versus placebo in transition-phase patients with growth hormone deficiency: impact on body composition, insulin sensitivity and Thyroid function. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002; 15: 1355-1360.
4. P. Saenger. Metabolic consequences of growth hormone treatment in paediatric practice. *Horm Res*, 2000; 53 Suppl 1: 60-69.
5. R. A. Heptulla, S. D. Bouliware, S. Caprio, D. Silver, R. S. Sheerwin and W. V. Tamborlane. Decreased Insulin Sensitivity and Compensatory Hyperinsulinemia after Hormone Treatment in Children with Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82 (10): 3234-3238.
6. M. Salerno, V. Esposito, V. Farina, G. Radetti, A. Umbaldo, D. Capalbo, L. Spinelli, S. Muzzica, G. Lombardi, A. Colao. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr; 91(4): 1288-95.
7. P.V. Carroll, W.M. Drake, K.T. Maher, K. Metcalfe, N.J. Shaw, D.B. Dunger, T.D. Cheeram, C. Camacho-Hubner, M.O. Savage, J.P. Monson. Comparison of continuation or cessation of growth hormone (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH deficiency at completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89 (8): 3890-3895.
8. R. Kuromaru, H. Kohno, N. Ueyama, H. M. S. Hassan, S. Honda and T. Hara. Long-Term Prospective Study of Body Composition and Lipid Profiles during and after Growth Hormone (GH) Treatment in Children with GH Deficiency: Gender-Specific Metabolism Effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(11): 3890-3896.
9. A. Giresi, M.C. Amato, A. Criscimanna, A. Mattina, C. Vetro, A. Galluzzo, G. D'Acquisto and C. Giordano. Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*, 2007; 156: 353-360.
10. J.P. López-Siguero, L.F. López-Canti, R. Espino et al. Effect of recombinant growth hormone on leptin, adiponectin, resistin, IL-6, TNF- α and ghrelin levels in growth hormone deficient children. *J Endocrinol Invest* 2011 Apr;34(4):300-6.
11. H. Nozue, T. Kamoda, A. Matsui. Serum resistin concentrations in growth hormone-deficient children during growth hormone replacement therapy. *Metabolism* 2007; 56:1514-1517.
12. Dati personali on press.