

Smjernice Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju za dijagnostiku i liječenje nedostatka hormona rasta u odraslih

Uvod

Sindrom nedostatka hormona rasta (HR) u odraslih osoba obilježavaju promjene sastava tijela koje se očituju povećanjem masnog tkiva s karakterističnom centralnom raspodjelom, smanjenjem mišićne mase i mineralne gustoće kostiju (BMD, prema engl. Bone Mineral Density), umorom, slabijom koncentracijom i dislipidemijom (1-3). Pored toga, bolesnici s nedostatkom hormona rasta imaju veću incidenciju kardiovaskularnih bolesti i veći mortalitet (4-6). Nadomjesna primjena HR povoljno utječe na sastav tijela, mišićnu snagu, fizičku kondiciju, integritet skeleta i kvalitetu života (7,8) te na parametre kardiovaskularnog rizika (funkcija endotela, čimbenici upale, metabolizam lipoproteina, debljina intime-medije karotidnih arterija) i pokazatelje funkcije miokarda (masa lijeve klijetke, udarni volumen i volumen lijeve klijetke na kraju dijastole) (9,10).

Zbog važnosti jasnog definiranja dijagnostičkih kriterija i načina liječenja ovih bolesnika Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju oformilo je radnu skupinu koju su sačinjavali vodeći hrvatski stručnjaci za bolesti hipofize. Radna skupina je proučila relevantnu znanstvenu literaturu te donijela ove smjernice za dijagnostiku i liječenje nedostatka hormona rasta u odraslih osoba.

Uzroci nedostatka hormona rasta

Najčešći uzroci nedostatka HR prikazani su u tablici 1.

U djetinjstvu nedostatak HR je najčešće idiopatski, no najveći dio tih bolesnika kada dođe u odraslu dob ima normalan porast HR u stimulacijskim testovima (11,12). Stoga je svim bolesnicima s idiopatskim nedostatkom HR u djetinjstvu, prije odluke o nastavku nadomjesne primjene HR, potrebno ponovno testirati rezervu ovog hormona u odrasloj dobi (kada je postignuto 97% očekivane visine ili kada je u zadnjoj godini rast bio manji od 3 cm/godinu). Idiopatski nedostatak HR u odrasloj dobi je vrlo rijedak.

Najčešći uzrok nedostatka HR u odraslih osoba su tumori selarne regije. Vjerojatnost nedostatka HR u tih bolesnika obično je u korelaciji sa stupnjem insu-

ficijencije drugih hormona prednjeg režnja hipofize dok je vjerojatnost oporavka funkcije somatotropnih stanica nakon operacije tumora značajno manja u usporedbi s drugim stanicama prednjeg režnja hipofize (13). Zračenje (konvencionalno ili stereotaksijsko) može dovesti do insuficijencije hormona hipofize i više od 10 godina nakon njegove primjene (14). Traumatska ozljeda mozga i subarahnoidalno krvarenje povezuju se s nedostatkom HR i raznim stupnjevima prolaznog ili trajnog hipopituitarizma u više od 25% bolesnika (15).

Preporuka radne skupine je da se rezerva HR procijeni u svih osoba sa strukturnom bolesti hipotalamo-hipofizne regije, osoba u kojih je provedena operacija ili zračenje u navedenom području te osoba u kojih je dokazan nedostatak nekog drugog hormona hipofize (npr. nakon traumatske ozljede mozga).

Kod sumnje na idiopatski nedostatak HR u odrasloj dobi, imajući u vidu nespecifične simptome i mogućnost da je neki od stimulacijskih testova lažno pozitivan, dijagnozu je potrebno potvrditi s dva testa.

Bolesnicima s nedostatkom HR u djetinjstvu potrebno je u odrasloj dobi ponovno testirati rezervu HR, osim u slučaju dokazanih mutacija ili kongenitalnih anomalija koje uzrokuju hipopituitarizam, ili ireverzibilnih strukturnih lezija/oštećenja hipotalamo-hipofizne regije.

Testovi za dokazivanje nedostatka HR u odraslih

Testovi najveće specifičnosti i osjetljivosti su test inzulinske hipoglikemije (ITT), kombinirani GH-RH (engl. growth-hormone releasing hormone)-argininski test i glukagonski test (16). Sintetski GHRH nije dostupan na našem tržištu.

Porast HR $<3 \mu\text{g/L}$ u ITT i glukagonskom testu koristi se kao kriterij za dijagnozu nedostatka HR u odraslih osoba (1-3, 17).

Normalna razina IGF-1 ne isključuje nedostatak HR, no niska koncentracija ovog hormona govori u prilog nedostatka HR (izuzetak su osobe koje uzimaju oralne

pripravke estrogena, imaju insuficijenciju jetre ili loše reguliranu šećernu bolest) (1,18,19). Stoga je u osoba s ireverzibilnim manjkom HR od djetinjstva zbog strukturalnih lezija ili genetskih uzroka, kao i u osoba s nedostatkom tri ili više drugih hormona hipofize, niska koncentracija IGF-1 (određena najmanje mjesec dana nakon prekida terapije HR, ako ga bolesnik već uzima) dovoljna za dijagnozu nedostatka HR bez dodatnih stimulacijskih testova (1,2,20,21).

Važno je naglasiti da prije testiranja rezerve HR, ako je potrebno, treba provesti odgovarajuću supstituciju drugih hormona (1).

Preporuka radne skupine je da se za dijagnosticiranje nedostatka HR koristi ITT, a u slučaju kontraindikacije za provođenje ITT –a glukagonski test.

Određivanje koncentracije IGF-1 (najmanje mjesec dana nakon prekida terapije HR, ako ga bolesnik uzima) dovoljno je za postavljanje dijagnoze nedostatka hormona rasta u odraslih osoba s ireverzibilnim manjkom HR od djetinjstva uslijed strukturalnih lezija ili genetskih poremećaja, kao i u slučaju kada, uz nedostatak HR, postoji dokazani nedostatak tri ili više hormona hipofize.

Liječenje nedostatka HR

Nadomjesna primjena HR najčešće se započinje u dozama od 0,6-0,9 IU/dan (0,2-0,3 mg/dan). Dnevnu dozu u početku treba prilagođavati svakih 1-2 mjeseca, ovisno o kliničkom odgovoru, nuspojavama i koncentraciji IGF-1 za koju je poželjno da bude u gornjoj polovini referentnog intervala za dob. Doza održavanja rijetko prelazi 3,0 IU/dan (1,0 mg/dan) (2). Uobičajeno, doza održavanja je manja u starijih osoba, a veća u fazi tranzicije (razdoblje nakon završetka rasta do postizanja pune zrelosti koštanog sustava, oko 25. godine života). Više doze HR potrebne su u žena koje primaju oralne preparate estrogena (22).

U početku primjene HR, klinički odgovor, nuspojave i koncentraciju IGF-1 treba kontrolirati unutar prva 3 mjeseca, a kasnije svakih 6 mjeseci. Profil lipida i glukoze u plazmi preporučuje se kontrolirati jednom godišnje. Densitometriju kosti i masnog tkiva potrebno je učiniti prije početka primjene HR i, ako rezultati odstupaju od normale, ponoviti ih nakon 1-2 godine. Procjena kvalitete života također je važan modalitet terapijskog odgovora (2). U svrhu procjene kvalitete života koristi se upitnik AGHDA (prema engl. 'Adult Growth Hormone Deficiency Assessment'). Preporuča se da bolesnici ispune ovaj upitnik prije početka primjene HR, nakon 9 mjeseci terapije (prva 3 mjeseca raz-

doblja titracije i 6 mjeseci terapijskog učinka lijeka (31), te potom jednom godišnje.

HR se primjenjuje supkutano u područje natkoljenice, trbuha ili stražnjice, svaku večer neposredno prije spavanja. Na taj način oponaša se fiziološki porast HR tijekom non-REM faze sna.

Preporuka radne skupine je da se primjena HR započne u dozi od 0,2-0,3 mg/dan, odnosno u dozi od 0,5 mg u bolesnika u fazi tranzicije i žena koje primaju oralne preparate estrogena. U početku liječenja dozu treba prilagođavati svakih 1-2 mjeseca ovisno o kliničkom odgovoru, nuspojavama i koncentraciji IGF-1. Nakon postizanja doze održavanja, koncentraciju IGF-1 trebalo bi kontrolirati svakih 6 mjeseci.

U cilju procjene učinka nadomjesne primjene HR na kvalitetu života bolesnici trebaju ispuniti upitnik AGHDA prije početka primjene HR, nakon 3 mjeseca terapije, a nakon toga jednom godišnje.

Preporuka radne skupine je da se nadomjesna terapija hormonom rasta primjenjuje u svih bolesnika u fazi tranzicije, a u ostalih samo ako uz manjak hormona rasta imaju insuficijenciju još dvije osovine hipotalamus-hipofiza-ciljne žlijezde, budući da te skupine bolesnika imaju najveću korist od terapije.

Nuspojave i rizici povezani s nadomjesnom primjenom HR

Najčešće nuspojave, koje se javljaju u 5-18% bolesnika, povezane su s retencijom tekućine i uključuju periferne edeme, parestezije, artralgijske i mijalgije. Sindrom karpalnog kanala javlja se u približno 2% bolesnika. Nuspojave se češće javljaju u starijih i pretelih osoba te u žena, a ovisno o dozi HR (23). Obično spontano nestaju nakon 1-2 mjeseca bez prekida primjene HR. Ako ipak ne dođe do njihove regresije, dozu HR treba smanjiti. Nuspojave se rijetko javljaju ako se liječenje započinje s nižom dozom HR uz postepenu titraciju doze (32).

U bolesnika sa šećernom bolesti ponekad je potrebno prilagoditi dozu hipoglikemika budući da nadomjesna primjena HR može dovesti do povećanja koncentracije glukoze (24). U placebo kontroliranom istraživanju primjena HR dovela je do intolerancije glukoze u 13% ispitanika, a šećerne bolesti u 4% ispitanika (25). Primjena HR povezuje se i s povećanjem inzulinske rezistencije (26).

Primjena HR je kontraindicirana u bolesnika s aktivnom malignom bolesti. U kliničkim istraživanjima nije utvrđena veća učestalost intrakranijalnih i ekstrakranijalnih neoplazmi (27), kao ni veća učestalost recidiva

odnosno porasta veličine rezidualnog tumora hipofize.

Tijekom primjene HR treba kontrolirati funkciju štitnjače i nadbubrežnih žlijezda. Nadomjesna primjena HR u nekih osoba smanjuje koncentraciju ukupnog i slobodnog T4 i konverziju kortizona u kortizol (28). Zbog navedenog, ranije neprepoznate subkliničke insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde i štitnjače mogu postati manifestne, što prvenstveno vrijedi za osobe s organskim manjkom GH (29). Prije početka nadomjesnog liječenja HR preporučuje evaluirati osovину hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde (30).

Tijekom trudnoće preporučuje se prekinuti terapiju HR, posebno od dvadesetog tjedna jer je tada stvaranje placentalnog HR dovoljno za održavanje normalnih razina IGF-1 (z)

Dužina primjene HR

Dužina primjene HR nije definirana. Prevladava mišljenje da terapiju ne treba prekidati ako postoji klinička korist za bolesnika. S druge strane, ako nakon godine dana primjene HR nema objektivnih koristi liječenja (poboljšanje kvalitete života, smanjenje visceralne masti, povećanje BMD), preporučuje se prekid terapije (1).

Preporuka radne skupine je da se nadomjesna primjena HR provodi sve dok postoji klinička korist za bolesnika. Ne postoji dovoljan broj dokaza o sigurnosti i učinkovitosti primjene HR nakon 65. godine života.

Tablica 1. Uzroci nedostatka hormona rasta (1, 33)

KONGENITALNI
a. Genetski
Poremećaj gena za transkripcijske faktore (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX- 1, PITX-2, SOX2)
Poremećaji gena za G protein-vezani receptor (PROKR2, GPR 161)
Poremećaj gena za HR
Poremećaj gena za receptor HR (Laronov sindrom)
Poremećaj gena za GHRH receptor
b. Povezani sa strukturnim defektima mozga
Ageneza korpus kalozuma
Septo-optička displazija
Sindrom prazne sele
Holoprozencefalija
Encefalokela
Hidrocefalus
Arahnoidalna cista
c. Povezani s defektima srednje linije
Rascjep usne/nepca
Jedan sjekutić

STEČENI
a. Traumatska ozljeda mozga
Perinatalna
Postnatalna
b. Infekcije središnjeg živčanog sustava
c. Tumori hipotalamo-hipofizne regije
Adenom hipofize
Kraniofaringeom
Rathkeova cista
Gliom/astrocitom
Germinom
Metastaza
d. Infiltrativne/granulomatozne lezije
Histiocitoza Langerhansovih stanica
Sarkoidoza
Tuberkuloza
Hipofizitis
e. Zračenje glave
f. Operacije hipotalamo-hipofizne regije
g. Infarkt
Spontani
Sheehanov sindrom
h. Idiopatski

Literatura

1. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6):1587-1609.
2. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S i sur. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1621-1634.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society (GHRS) workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:379-381.
4. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995; 16:63-86.
5. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T i sur. Mortality and GH deficiency: A nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:9-18.
6. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P. Excess mortality in women with pituitary disease: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:693-697.
7. Al-Shoumer KA, Page B, Thomas E, Murphy M, Beshyah SA, Johnston DG. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on body composition in GH deficient hypopituitary adults. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:559-567.
8. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4413-4417.
9. Colao A, di Soma C, Cuocolo A i sur. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 122 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1874-1881.
10. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108:2648-2652.
11. Leger J, Danner S, Simon D, Garel C, Czernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:650-656.
12. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:352-356.
13. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:348-354.
14. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg* 2002; 97:415-421.
15. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoidal hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:1429-1438.
16. Biller BM, Samuels MH, Zagar A i sur. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2067-2079.
17. Berg C, Meinel T, Lahner H, Yucee A, Mann K, Petersenn S. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:477-482.
18. Hilding A, Hall K, Wivall-Helleryd IL, Saaf M, Melin AL, Thoren M. Serum levels of insulin-like growth factor I in 152 patients with growth hormone deficiency, aged 19-82 years, in relation to those in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2013-2019.
19. Brabant G, Krogh Rasmussen A, Biller BM i sur. Clinical implications of residual growth hormone (GH) response to provocative testing in adults with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2604-2609.
20. Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1195-1201.
21. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 511-516.
22. Cook DM, Ludlam WH, Cook MB. Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3956-3960.
23. Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side-effects of growth hormone replacement? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:143-149.
24. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2192-2199.
25. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J i sur. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2048-2056.
26. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009; 30:152-177.
27. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:167-177.
28. Losa M, Scavini M, Gatti E i sur. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on thyroid function in adults with growth hormone deficiency. *Thyroid* 2008; 18:1249-1254.
29. Giavoli C, Porretti S, Ferrante E, Cappiello V, Ronchi CL, Travaglini P, Epaminonda P, Arosio M, Beck-Peccoz P. Recombinant hGH replacement therapy and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in children with GH deficiency: when should we be concerned about the occurrence of central hypothyroidism? *Clin Endocrinol* 2003; 59:806-10.
30. Giavoli C, Libe R, Corbetta S i sur. Effect of recombinant growth hormone (GH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5397-5401.
31. NICE Guidance executive Review of TA64, Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency, review update in May 2012 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta64>
32. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M i sur. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *European Journal of Endocrinology* 2016; 174, P1-P9
33. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A i sur. An update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency. *European Journal of Endocrinology* 2016; 174: R239- R247