A felnőttkori növekedésihormon-hiány szív- és érrendszeri szövődményei

Ratku Balázs[1, 2, 3] ▪ Sebestyén Veronika dr.[2, 3]
Szelesné Árokszállási Andrea dr.[1] ▪ Erdei Annamária dr.[4]
Berta Eszter dr.[4] ▪ Szabó Zoltán dr.[2] ▪ Bodor Miklós dr.[4]
Nagy V. Endre dr.[4] ▪ Somodi Sándor dr.[2, 4]

[1]Debreceni Egyetem, Egészségtudományi Kar, Sürgősségi és Oxiológiai Tanszék, Nyíregyháza
[2]Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sürgősségi Orvostani Tanszék, Debrecen
[3]Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Egészségtudományok Doktori Iskola, Debrecen
[4]Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológiai Részleg, Debrecen

A növekedési hormon–inzulinszerű növekedési faktor-1 (GH–IGF-1-) tengely jelentős szerepet tölt be a cardiovascularis rendszer fiziológiás működésének fenntartásában. Az elmúlt évtizedek kutatási eredményei alapján a GH–IGF-1-tengely részt vesz a perifériás ellenállás szabályozásában, és hozzájárul a normális szívizomtömeg és balkamrafunkció megtartásához. A GH–IGF-1-tengely érfalprotektív funkciói az atherosclerosis ellenében hatnak. Ellentétben a gyermekkori GH-hiánnyal, amelynél a betegség egyértelmű biológiai következménye a gyermek növekedésbeli visszamaradása, a felnőttkori növekedésihormon-hiánynak (adult growth hormone deficiency – AGHD) nincsenek specifikus tünetei. Az AGHD klinikai megjelenését a cardiovascularis rizikótényezők halmozódása jellemzi, amely miatt a klinikai kép leginkább a metabolicus szindrómához hasonlítható. Újabb kutatások AGHD esetében a tradicionális rizikótényezők mellett krónikus kisfokú gyulladás, prothromboticus állapot és oxidatív stressz jelenlétére is rámutattak, amelyek szintén közrejátszhatnak a fokozott kardiometabolikus rizikó kialakulásában. A tartós GH-szubsztitúció AGHD-betegek esetében a lipidprofil jelentős javulását eredményezi, és kedvező hatással van a testösszetételre, a szívizomtömegre, az endothelfunkcióra, valamint az újonnan felismert, nem tradicionális rizikótényezőkre is. A betegséggel összefüggő fokozott mortalitás a mai felfogás szerint multikauzális, és nem vezethető vissza csupán a GH hiányára. A kedvezőtlen mortalitásért az etiológia, az alkalmazott kezelés és az egyéb hypophysishormon-hiányok kezelésének nehézsége is felelős lehet. Mindazonáltal hypopituitarismus esetében optimális, a GH-pótlást is magában foglaló hormonszubsztitúcióval az átlagpopulációéhoz közelítő mortalitás érhető el.
Orv Hetil. 2023; 164(41): 1616–1627.

Kulcsszavak: növekedési hormon, atherosclerosis, növekedésihormon-hiány, hypopituitarismus, cardiovascularis kockázat

Unfavourable cardiovascular consequences of adult growth hormone deficiency

The growth hormone–insulin-like growth factor-1 (GH–IGF-1) axis plays a crucial role in maintaining the normal function of the cardiovascular system. Results of the last decades demonstrated that GH–IGF-1 takes part in regulating peripheral resistance and contributes to preserving physiological cardiac mass and left ventricular function. Vasculoprotective functions of the GH–IGF-1 axis are believed to counteract atherosclerosis. Unlike in childhood, when GH-deficiency results in growth retardation, GH deficiency does not cause specific symptoms in adults. Adult growth hormone deficiency (AGHD) is characterized by a clustering of cardiometabolic risk factors resulting in a clinical picture similar to the metabolic syndrome. Besides visceral obesity, dyslipidemia and insulin resistance, novel cardiovascular risk factors, such as chronic low-grade inflammation, oxidative stress and prothrombotic state have also been reported in AGHD and may contribute to the increased cardiometabolic risk. Based on a growing body of evidence, long-term GH-replacement improves lipid profile significantly and has a favorable impact on body composition, endothelial function, left ventricular mass as well as the novel, non-traditional cardiometabolic risk factors. Increased mortality associated with the disease is now considered to be multicausal and as such cannot be solely attributed to the GH-deficiency. The etiology of GH-deficiency, treatment of the underlying pathology as well as the inadequate treatment of coexisting hormonal deficiencies might also be responsible for the increased mortality. Nevertheless, in hypopituitarism, adequate replacement therapy including GH-substitution may result in a mortality that is comparable to the general population.

Keywords: growth hormone, atherosclerosis, growth hormone deficiency, hypopituitarism, cardiovascular risk

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

Ratku B, Sebestyén V, Szelesné Árokszállási A, Erdei A, Berta E, Szabó Z, Bodor M, Nagy V. E, Somodi S. [Unfavourable cardiovascular consequences of adult growth hormone deficiency]. Orv Hetil. 2023; 164(41): 1616–1627.

(Beérkezett: 2023. július 17.; elfogadva: 2023. augusztus 14.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotropic hormone) adrenokortikotrop hormon; ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; AGHD = (adult growth hormone deficiency) felnőttkori növekedésihormon-hiány; AoGHD = (adult-onset growth hormone deficiency) felnőttkori kezdetű növekedésihormon-hiány; BMI = (body mass index) testtömegindex; BNP = B-típusú natriureticus peptid; CIMT = (carotid intima-media thickness) carotis intima-media vastagság; CoGHD = (childhood-onset growth hormone deficiency) gyermekkori kezdetű növekedésihormon-hiány; CRP = C-reaktív protein; ECW = (extracellular water) extracelluláris víztérfogat; ESE = (European Society of Endocrinology) Európai Endokrin Társaság; FM = (fat mass) testzsírtömeg; GH = (growth hormone) növekedési hormon; GHD = (growth hormone deficiency) növekedésihormon-hiány; GHRH = (growth hormone releasing hormone) növekedésihormon-felszabadító hormon; HDL-C = (high density lipoprotein cholesterol) nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin; $HgbA_{1C}$ = hemoglobin-A_{1C}; IGF-1 = (insulin-like-growth factor-1) inzulinszerű növekedési faktor-1; IGFB4 = (insulin-like growth factor binding protein-4) inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-4; IGHD = (isolated growth hormone deficiency) izolált növekedésihormon-hiány; IL6 = interleukin-6; ITT = inzulintolerancia-teszt; LAGH = (long acting growth hormone) hosszú hatású növekedési hormon; LBM = (lean body mass) zsírmentes testtömeg; LCAT = (lecithin–cholesterol acyltransferase) lecitin–koleszterin-aciltranszferáz; LDL-C = (low density lipoprotein cholesterol) kis sűrűségű lipoprotein-koleszterin; LVEF = (left ventricular ejection fraction) bal kamrai ejekciós frakció; LVMi = (left ventricular mass index) bal kamrai szívizomtömeg-index; MANF = (mesencephalic astrocyta-derived neurotrophic factor) mesencephalicus astrocyta eredetű neurotrofikus faktor; MPHD = (multiple pituitary hormone deficiency) többszörös hypophysishormon-hiány; MR = mágneses rezonancia; Na-K/ATP-áz = nátrium-kálium adenozin-trifoszfatáz; NO = (nitric oxide) nitrogén-monoxid; NOS = (nitric oxide synthase) nitrogén-monoxid-szintáz; PAI1 = plazminogénaktivátor inhibitor-1; PAPP-A = (pregnancy-associated plasma protein-A) terhességgel társult plazma-protein-A; SMR = (standardized mortality rate) standardizált mortalitási arányszám; TC = (total cholesterol) összkoleszterin; TG = triglicerid; TKP-EGA = Tématerületi Kiválósági Program–Egészség alprogram; TNFα = tumornekrózisfaktor-alfa; WC = (waist circumference) csípőkörfogat

A felnőttkori növekedésihormon-hiány (AGHD) az Európai Endokrin Társaság (ESE) nemrég közzétett becslése szerint Magyarországon kb. 1750 beteget érint [1]. Az AGHD amellett, hogy ritka, meglehetősen heterogén kórkép is, amely jelentősen megnehezíti a kórképpel kapcsolatos tudás- és tapasztalatszerzést. Felnőttkorban a betegség két alapvető klinikai típusát különíthetjük el, ezek egyike az összes beteg kb. 20%-át kitevő, gyermekkorban kezdődő, de felnőttkorban is perzisztáló CoGHD (childhood-onset growth hormone deficiency), a másik gyakoribb típus pedig a felnőttkorban kialakuló AoGHD (adult-onset growth hormone deficiency) [2]. A nagy nemzetközi tanulmányok adataival összhangban az európai betegpopulációban is a hormonálisan inaktív hypophysisadenoma és a craniopharyngeoma szerepel a leggyakoribb kiváltó okként, amelyek együttesen az összes betegség több mint egyharmadáért felelősek [1]. A koponyatraumát követő hypophysisdiszfunkciót, infiltratív hypophysisbetegségeket, subarachnoidealis vérzést, Sheehan-szindrómát, empty sella szindrómát és az egyéb malignus betegség miatti besugárzást általában a ritkább okok közé sorolják [3]. Megjegyzendő azonban, hogy újabb kutatási eredmények alapján egyes, ún. nem klasszikus okok (kiváltképpen a koponyatraumát követő hypophysisdiszfunkció) gyakoribbak, mint korábban gondoltuk [4]. Több vizsgálatban meglepően nagy számban találtak hypopituitarismust ischaemiás stroke-ot követően is, az egyik, súlyos ischaemiás stroke-on átesett betegeket vizsgáló tanulmányban a betegek 54%-ában izolált GH-hiány (IGHD) igazolódott [5, 6].

A növekedési hormon (GH) rövid felezési ideje és a hormonszekréció epizodikus jellege miatt a GH-hiány (GHD) diagnosztizálása kevés kivételtől eltekintve provokációs tesztekkel történik, amelyek közül a mai napig „arany standardként" számontartott inzulintolerancia-teszt (ITT) az egyik legelterjedtebb és leghatékonyabb [7]. A kórkép komplexitását és heterogenitását tovább fokozza, hogy a GHD jellemzően egyéb hypophysishormonok hiányához társultan, többszörös hypophysishormon-hiány (multiple pituitary hormone deficiency – MPHD), más néven panhypopituitarismus részeként fordul elő. Az IGHD előfordulását vélhetően jelentősen alábecsülik. Az említett tanulmányban (n = 2139) az összes beteg csupán 4%-ában állt fenn IGHD [1].

Ellentétben a gyermekkori GHD-val, amelynek egyértelmű biológiai következménye a gyermek növekedésben való elmaradása, az AGHD-nak nincsenek specifikus tünetei [8]. A romló életminőség és a csökkent csontsűrűség mellett megfigyelhető ugyanakkor a cardiovascularis kockázati tényezők jellegzetes halmozódása, amely miatt a kialakult klinikai kép a metabolikus szindrómához hasonlít [9]. Az elmúlt évtized kutatásai az AGHD esetében észlelt tradicionális rizikótényezők – mint a visceralis obesitas, a dyslipidaemia, az inzulinrezisztencia – jelenléte mellett újabban felfedezett cardiovascularis rizikótényezők jelenlétét is igazolták, amelyek szintén szerepet játszhatnak a korai atherosclerosis kialakulásában [10]. Retrospektív vizsgálatok eredményei alapján a

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

GH-szubsztitúcióban nem részesülő hypopituitaer betegek mortalitása az átlagpopulációnál észlelt mortalitás kétszerese is lehet, ami elsősorban cardiovascularis és cerebrovascularis megbetegedéseknek tulajdonítható [11, 12]. A már több mint 25 éve elérhető GH-szubsztitúciót a randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményei alapján biztonságosnak tartjuk, amely kétségkívül nem képes valamennyi cardiovascularis rizikótényezőt eliminálni, de többségüket kedvezően befolyásolja, és szerepe lehet a GHD-ra jellemző nagyobb mortalitás csökkentésében [8, 13]. A GH-szubsztitúció kedvező hatásait igazoló számos bizonyíték ellenére Európában a kezelést jelenleg is heterogenitás és egyes országok esetében kihasználatlanság is jellemzi, amit részben a kezelés jótékony hatásaival kapcsolatos ismeretek hiányával magyaráznak [14]. A betegek cardiovascularis szűrésével és követésével kapcsolatban az irányelvek csupán általános ajánlásokat fogalmaznak meg, a betegség során észlelhető fokozott szív- és érrendszeri kockázatot látszólag figyelmen kívül hagyják. A kezelés hatékonyságának megítélésében a cardiovascularis kockázati tényezők értékelése továbbra sem általános [1].

Hangsúlyozva a rendszeres cardiovascularis rizikóbecslés fontosságát, közleményünkben a növekedési hormon–inzulinszerű növekedési faktor-1 (GH–IGF-1-) tengely cardiovascularis rendszerre gyakorolt hatását, az AGHD cardiovascularis szövődményeit, valamint a kezelt és kezeletlen betegek cardiovascularis mortalitásával kapcsolatos tudományos eredményeket kívánjuk összefoglalni.

A GH-szekréció és szabályozása

A GH 191 aminosavból álló polipeptid hormon, amely a hypophysis mellső lebenyének szomatotrop sejtjeiben termelődik. A szekréciót elsődlegesen a hypothalamicus eredetű, serkentő hatású növekedésihormon-felszabadító hormon (GHRH) és a gátló szomatosztatin irányítja, a komplex neuroendokrin szabályozásban azonban jelentős szerepe van magának a GH-nak is, amely az IGF-1-szintézis fokozásával, negatív visszacsatolás révén saját maga is modulálja az elválasztását [15, 16]. A hormontermelés szabályozásának nemrég felfedezett szereplői az intestinalis eredetű, GHRH-val szinergista hatású ghrelin és a klotho fehérje, mely utóbbi gátolja az IGF-1 okozta negatív 'feedback' mechanizmust, és GHD-betegekben jellemzően alacsony értékeket mutat [7, 16].

A GH-szekréció epizodikus jellegű, a napi szekréció több mint 85%-a szekréciós epizódok, úgynevezett pulzusok formájában történik. A főként az éjszakai órákban detektálható pulzusok kiváltásában elsődlegesen a GHRH-nak, az amplitúdó szabályozásában pedig a szomatosztatinnak tulajdonítanak szerepet. Az epizodikus, más néven pulzatalis szekréció klinikai következménye, hogy a pulzusok közötti időszakban GH-szekréció egyáltalán nem vagy csak igen nagy érzékenységű tesztekkel detektálható [15, 16].

A GH elválasztását számos külső és belső tényező is befolyásolja. A vérplazma emelkedett glükóz- és szabadzsírsav-tartalma gátolja, a hypoglykaemia, a fizikai aktivitás, az éhezés és egyes aminosavak (arginin, leucin) intravénás adása pedig serkenti az elválasztást [16, 17]. A hormonszekrécióban és a GH iránti szöveti érzékenységben nemi különbségek is megfigyelhetők: nőknél a bazális hormonszekréció és az egy pulzus alkalmával felszabaduló GH mennyisége is nagyobb, esetükben ugyanakkor csökkent GH-érzékenység áll fenn [18].

A szecernált GH mennyisége – vélhetően a GHRH-szekréció csökkenése miatt – az életkorral jelentősen visszaesik [19]. A hormonmennyiség a pubertás során éri el maximumát, majd ezt követően évtizedenként kb. 14%-kal csökken [20]. Az öregedésnél is jelentősebb azonban az elhízásnak (különösen az abdominalis elhízásnak) a GH-szekrécióra kifejtett negatív hatása. Míg öregedés során az egy-egy pulzus alkalmával felszabaduló GH mennyisége mérséklődik, úgy elhízás esetén a csökkent szekréció mellett fokozott GH-clearance is megfigyelhető [8, 21]. A testtömegindex (BMI) egységnyi növekedése a napi GH-szekrécióban 6%-os visszaesést idéz elő [22].

A GH hatásai

A GH a hatásait részben saját receptorának aktiválásával, részben pedig a proinzulinnal szerkezeti homológiát mutató IGF-1-képződés fokozásával fejti ki [17]. A GH-receptor a citokinreceptorok családjába tartozik, és a szervezet valamennyi szövetében megtalálható [16]. A keringő IGF-1 döntően, de nem kizárólagosan GH-stimuláció hatására termelődik a májban [23].

A GH–IGF-1-tengelynek a nevéből adódó és egyben legjelentősebb élettani hatása a csontok hosszirányú növekedése, amely hatás döntően az IGF-1-nek tulajdonítható [24, 25]. A GH-kezelés során nyert adatok alapján a csontrendszerre gyakorolt hatás bifázisos jellegű: a GH kezdetben fokozza a csontreszorpciót, a hosszan tartó kezelés viszont a csonttömeg tartós növekedését eredményezi [26]. A GH–IGF-1-tengelynek kiemelt szerepe van a normális testösszetétel fenntartásában is. Az izomfehérje-szintézis fokozásával a GH hatására nő a vázizomtömeg, a fokozott lipolízis eredményeként pedig csökken a zsírtömeg, amit elsősorban a nagy lipolitikus aktivitású zsigeri zsírtömeg csökkenése eredményez. A GH inzulinantagonista hatású hormon, gátolja a glükózfelvételt, és fokozza a glükoneogenezist [27].

A GH cardiovascularis hatásai

A GH–IGF-1-tengely fontos szerepet játszik a cardiovascularis rendszer fejlődésében és a fiziológiás működés fenntartásában is. Az IGF-1 érrendszerre kifejtett legfontosabb hatása a perifériás ellenállás csökkentése. Kísérleti körülmények között az intravénásan beadott IGF-1 rövid időn belül csökkentette az artériás közép-

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

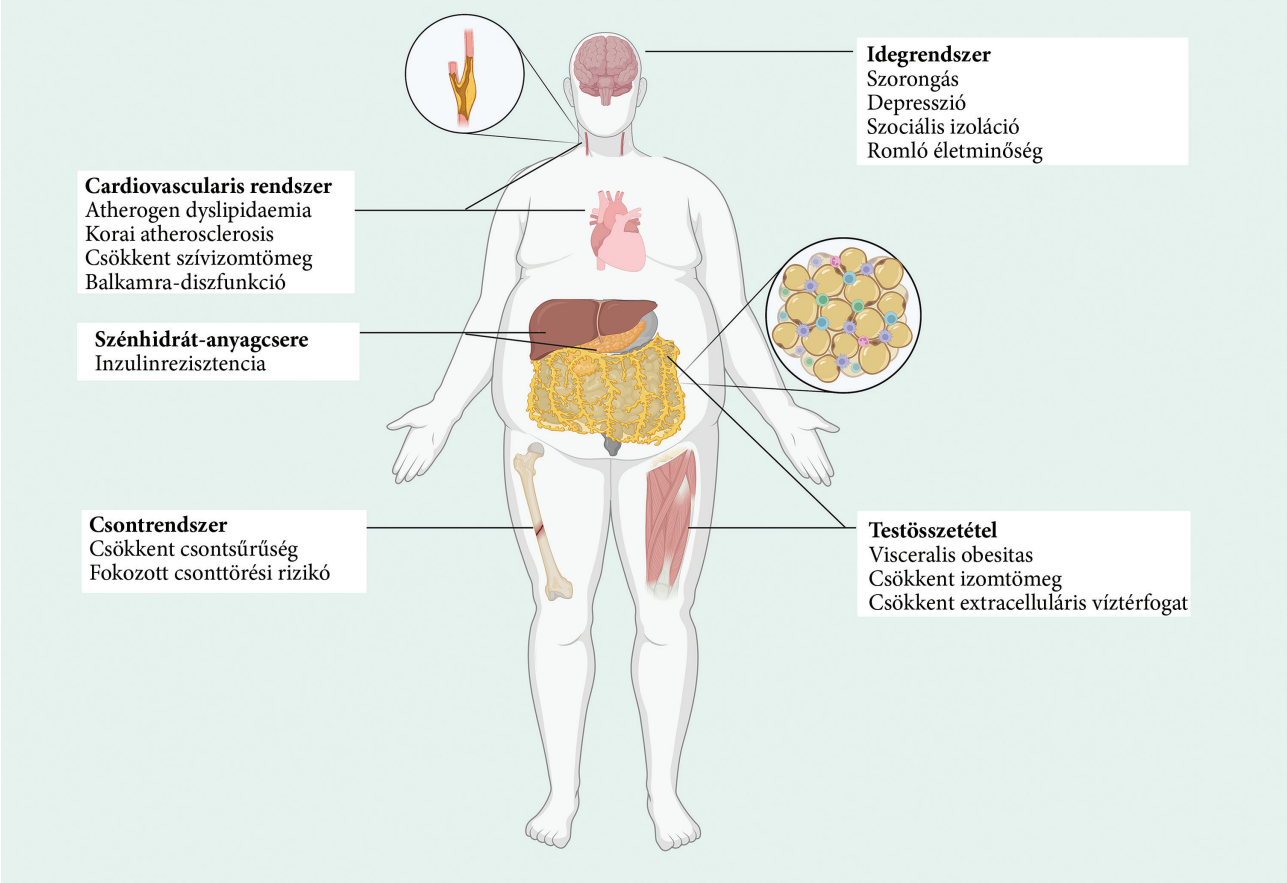
nyomást, ez a hatás azonban nitrogén-monoxid-szintáz (NOS)-gátló előzetes adásával kivédhetőnek bizonyult, amivel igazolást nyert, hogy az IGF-1 döntően az endothelialis nitrogén-monoxid (NO)-felszabadulás fokozásával vált ki vasodilatatiót [28]. A GHD-felnőttekben észlelt érrendszeri anomáliák szempontjából kiemelendő, hogy az NO az értónus szabályozása mellett számos érfalprotektív hatással is rendelkezik: gátolja a thrombocytaadhaesiót, a simaizomsejtek proliferációját és a lipidperoxidációt, amivel protektív funkciót tölt be az atherosclerosissal szemben [29, 30]. A GH indukálta perifériás ellenállás csökkenésének hátterében az NO hatásán kívül egyéb lehetséges mechanizmusok, így a vascularis simaizomsejtekben lévő Na-K/ATP-áz pumpa aktivitásának fokozása és az eikozanoidok szerepe is felmerült. Ezeken túlmenően valószínű, hogy a GH centrálisan, a szimpatikus tónust befolyásolva is csökkenti a perifériás ellenállást [31].

A GH–IGF-1-tengely a szívizomsejtek anyagcseréjét, fejlődését és az extracelluláris mátrix szerkezetét is befolyásolja. Az IGF-1 fokozza a szívizomsejtek aminosavfelvételét és a fehérjeszintézist, gátolja az apoptózist, serkenti a szívizomsejtek növekedését, stimulálja a kollagénszintézist, a GH pedig elősegíti a kollagén lerakódását az extracelluláris mátrixban [29]. A GH–IGF-1-tengely a szívizomtömeg megtartását, növekedését elősegítő hatásai mellett fokozza a kontraktilitást, és csökkenti a falfeszülést. A fokozott kontraktilitás mögött az intracelluláris Ca^{2+} nagyobb csúcskoncentrációját és a myofilamentumok fokozott Ca^{2+}-érzékenységét feltételezik [31]. Preklinikai vizsgálatok eredményei alapján a GH a kontrakciók energiaigényét is kedvezően befolyásolja azáltal, hogy hatására nő a myocardiumban a kisebb ATPáz-aktivitással bíró, V_3 jelű izomiozin jelenléte [32].

Az AGHD hatása a cardiovascularis veszélyeztetettségre

AGHD-betegekben a cardiovascularis megbetegedések miatti halálozás kockázata kétszerese is lehet az egészséges kontrollszemélyeknél megfigyelhetőnek [33]. Ennek oka részben a GH–IGF-1-tengely endothelre és myocardiumra kifejtett védőhatásainak kiesése, emellett azonban AGHD esetében a cardiovascularis rizikótényezők jellegzetes konstellációja is megfigyelhető, amely miatt a metabolikus szindrómához hasonló klinikai kép („GHD-szindróma”) alakul ki [29, 32]. Az AGHD főbb klinikai jellemzőit az *1. ábra* foglalja össze.

A következő alfejezetekben az AGHD során megfigyelt cardiovascularis rendellenességeket, rizikótényezőket és az optimális GH-szubsztitúció ezekre kifejtett hatását elemezzük.



1. ábra | A felnőttkori növekedésihormon-hiány főbb klinikai jellemzői

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

A cardiovascularis rendszer strukturális és funkcionális változásai

A GH szívizomzatra kifejtett anabolikus hatásából kiindulva a fokozott GH-termeléssel járó acromegalia esetében a szívizomzat hipertrófiája, míg GHD esetében ennek éppen az ellenkezője, atrófia, azaz csökkent szívizomtömeg várható. AGHD esetében azonban a tanulmányok a szívizomtömeg és a balkamra-funkció vonatkozásában nem minden esetben hoztak konzekvens eredményeket, AoGHD esetében több vizsgálat sem mutatott eltérést a betegek és a kontrollszemélyek szívizomtömege között. A jelenlegi tudományos eredmények alapján kis szívizomtömeg a leggyakrabban CoGHD-betegekben figyelhető meg, hasonlóan az ún. hipokinetikus szindrómához, amely csökkent systolés balkamra-funkcióval, kis szívfrekvenciával és fokozott perifériás ellenállással jár, és csaknem kizárólag CoGHD-betegek esetében tapasztalható [31, 32, 34]. Az ellentmondásos eredmények okaként több szerző is megemlíti a vizsgálatok többségében alkalmazott konvencionális echokardiográfia szubklinikus eltérésekkel szembeni kis érzékenységét, ezért néhány esetben sor került érzékenyebb vizsgálómódszerek alkalmazására is. Elsőként *Longobardi és mtsai* végeztek vizsgálatokat ekvilibrium radionuklid angiográfia alkalmazásával, amelynek során fiatal GHD-betegekben a korban és nemben illesztett kontrollcsoporthoz képest 17%-kal alacsonyabb nyugalmi ejekciós frakciót detektáltak, és nem tapasztaltak érdemi különbséget a CoGHD és az AoGHD között [35]. Említésre méltó eredményt hozott a *Mihaila és mtsai* által 'speckle-tracking' echokardiográfia alkalmazásával végzett vizsgálat is, amelynek során olyan AGHD-betegek esetében is szubklinikus systolés diszfunkciót találtak, akiknél a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) konvencionális echokardiográfiával megtartott volt [36]. AGHD esetében az egészséges kontrollokhoz képest kisebb bal kamrai szívizomtömeg-indexet (LVMi) tapasztaltak mágneses rezonancia (MR) alkalmazásával végzett klinikai tanulmány során is, és az egy éven át tartó GH-pótlás LVMi-re kifejtett pozitív hatását is egyértelműen igazolták [34]. Egy 2020-ban publikált, a GH-pótlás szív- és érrendszeri hatásait összegző metaanalízisben pedig bizonyították, hogy az optimális GH-szubsztitúció pozitív hatással van a balkamra-hátsófal és az interventricularis septum vastagságára és a bal kamra systolés funkciójára is [37].

Az AGHD vascularis szövődményei közül kiemelendő a carotis intima-media vastagság (CIMT) növekedése, amelyet az atherosclerosis igen korai markereként tartanak számon. Számos követéses vizsgálat beszámolt ugyanakkor a CIMT 12–24 hónapos GH-pótlást követő jelentős csökkenéséről, ami azt igazolja, hogy a GH-pótlás a CIMT-re és vélhetően az atheroscleroticus folyamatra is jótékony hatással van [29, 34]. AoGHD esetében valamelyest nagyobb a hypertonia prevalenciája is. Egyes vizsgálatokban a diastolés vérnyomás az egészséges kontrollokhoz viszonyítva kb. 10 Hgmm-rel magasabbnak bizonyult [9, 33, 34]. GH-szubsztitúciót követően – valószínűleg a szimpatikus tónus csökkenése, az NO-szintézis helyreállása és a javuló endothelfunkció miatt – a diastolés vérnyomás csökkenését regisztrálták [9].

Dyslipidaemia

Az AGHD-betegekben gyakran előforduló dyslipidaemia összefüggést mutat a betegség súlyosságával és a fennállás időtartamával is, emellett a kedvezőtlen szív- és érrendszeri rizikóprofil legjelentősebb tényezőjeként tartjuk számon [29, 38]. Az IGF-1 és az LDL-C értéke között szignifikáns inverz kapcsolat tapasztalható [33]. Egy nagy elemszámú vizsgálat során férfiakban és nőkben egyaránt emelkedett LDL-C- és triglicerid (TG)-szinteket, valamint emelkedett összkoleszterin (TC)/HDL-C arányt tapasztaltak, míg csökkent HDL-C a leginkább csak nőkben volt megfigyelhető [10]. Optimális GH-szubsztitúció hatására a lipidprofil jelentős javulását tapasztalták, amit elsősorban a GH direkt hepaticus hatásainak tulajdonítanak. A GH ugyanis fokozza az LDL-receptorok expresszióját, stimulálja a lipolízist és a VLDL szintézisét a májban, emellett fokozza a lecitin–koleszterin-transzferáz (LCAT) plazmakoncentrációját és a lipidtranszfer proteinek aktivitását is, ami magyarázhatja a GH-szubsztitúció HDL-C-re gyakorolt kedvező hatását is [9]. Bár a TG csökkenését hosszú távú követéses vizsgálatok sem tudták igazolni, egy 15 éves követés során hormonszubsztitúció hatására a TC 20%-os és az LDL-C 36%-os csökkenését detektálták. Figyelembe véve, hogy az átlagpopulációban a koleszterinszintek 10%-os redukciója a cardiovascularis mortalitás 15%-os csökkenését eredményezi, jelenleg széles körű konszenzus van abban, hogy a tartós GH-szubsztitúció lipidszintekre kifejtett pozitív hatása a legjelentősebb tényező az AGHD-betegek rizikóprofiljának javításában [39].

Kóros testösszetétel

Kezeletlen AGHD esetében a testzsírtömegnek (FM), kiváltképp a visceralis kompartmentnek a növekedése és a zsírmentes testtömegnek (LBM) a csökkenése figyelhető meg. Jellemző eltérés továbbá az extracelluláris víztérfogat (ECW) csökkenése is, amely az előterhelés csökkenéséhez (Starling-effektus) vezet, és szerepe lehet a betegek csökkent terhelhetőségében [17]. GH-szubsztitúció hatására a testösszetétel jelentős és relatíve gyors javulása tapasztalható. Egy 22 klinikai vizsgálat eredményeit összegző metaanalízisben, 6 hónapos hormonszubsztitúció hatására, az LBM átlagosan 2,61 kg-mal nőtt, míg az FM 2,19 kg-mal csökkent, ugyanakkor az ellentétes irányú változásoknak köszönhetően nem észleltek szignifikáns változást a betegek BMI-jében és testsúlyában sem. Férfiaknál és nagyobb dózisok esetében a testösszetétel markánsabb javulását detektálták [40].

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

A Na^+ tubularis reabszorpciójának fokozása, a fokozott plazmarenin-aktivitás és a B-típusú natriureticus peptid (BNP) csökkent szekréciója miatt a GH-szubsztitúcióban részesülő betegeknél az ECW növekedése is megfigyelhető [38].

A testösszetételben GH-szubsztitúció hatására bekövetkező kedvező változás a Framingham-pontrendszer alapján már önmagában is kb. 3–4%-kal csökkenti a coronariabetegség 10 évre vetített rizikóját [33], nem teljesen tisztázott azonban, hogy a kedvező változások hosszan tartó kezelés esetében is fennállnak-e, vagy csupán átmeneti jellegűek. *Götherström és mtsai* egy 10 éves, prospektív vizsgálat során az FM gyors, de csupán átmeneti csökkenését figyelték meg [41], hasonlóan *Gibney és mtsai* vizsgálatához, amelyben 10 év elteltével már nem észleltek szignifikáns csökkenést az abszolút értékben vett testzsírtömegben [42]. Egy nagyobb elemszámú, 15 éves prospektív vizsgálatában az FM az első évben 9%-kal csökkent, 10 év elteltével még mindig a kiindulási érték alatt volt, 15 év után azonban már nem tért el szignifikánsan a kezdeti értéktől [43]. Bár ezek alapján hosszan tartó kezelés esetében megkérdőjelezhető a GH-szubsztitúció testzsírtömegre kifejtett hatása, a cardiovascularis kockázat szempontjából meg kell említeni, hogy az említett vizsgálatok közül kettő is beszámolt az LBM tartós növekedéséről, a lipidprofil tartós javulását pedig mindhárom vizsgálat alátámasztotta [41–43].

Fontos hangsúlyozni, hogy a testösszetétel kedvező alakulása folyamatos GH-szubsztitúcióval érhető el. Ezt támasztja alá az a vizsgálat is, amelyben legalább 3 éve tartósan kezelt GHD-felnőtteknél 4 hónapos GH-megvonást alkalmazva a csípőkörfogat (WC) 1,4 cm-es növekedését tapasztalták, ami a cardiovascularis kockázatot kb. 3%-kal növeli. Nem hanyagolható el továbbá, hogy a rövid megvonás hatására a TC, az LDL-C és a CRP (C-reaktív protein) értéke is emelkedett [44].

Inzulinrezisztencia és diabetes

AGHD-betegekben az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes nagyobb prevalenciája figyelhető meg [45]. Tekintve, hogy AGHD esetében a szénhidrátanyagcserezavar döntően a kóros testösszetétel következménye, GH-szubsztitúció hatására az inzulinérzékenység javulására számíthatunk, ehelyett azonban GH-pótlás elindítását követően az inzulinérzékenység romlik. Ennek magyarázata, hogy a GH-szubsztitúció szénhidrátanyagcserére kifejtett hatása a csontrendszerre gyakorolt hatáshoz hasonlóan bifázisos jellegű. Rövid távon (<1 év) a kezelés rontja az inzulinérzékenységet, a tartós, kis dózisú kezelés (>1 év) ugyanakkor a glükóztolerancia javulását, a kezdetben emelkedő glükóz-, inzulin- és $HgbA_{1C}$-értékek csökkenését eredményezi [10].

Összességében tehát a tartós (>1 év), kis dózisú GH-szubsztitúció szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatása neutrálisnak mondható, a kezeletlen GHD azonban a nagyobb BMI és visceralis obesitas miatt számottevően fokozhatja a 2-es típusú cukorbetegség kockázatát.

Újabb, nem tradicionális cardiovascularis rizikótényezők

A klinikai gyakorlatban rutinszerűen vizsgált CRP emelkedése egyre nagyobb számú bizonyíték alapján fokozott cardiovascularis veszélyeztetettséget jelez [46]. A heveny gyulladásos kórképeknél észlelt emelkedéshez viszonyítva kismértékű, de tartós CRP-emelkedés vélhetően kis fokú gyulladásos folyamat eredménye, amelynek szerepe lehet az atherosclerosis patogenezisében [10, 47].

AGHD-betegekben a CRP az átlagpopulációhoz viszonyítva 4–5-szörös emelkedést mutat [34]. Számos klinikai vizsgálat eredményei alapján a tartós GH-szubsztitúció kedvezően befolyásolja a CRP értékét [10]. A *Deepak és mtsai* által végzett vizsgálatban 6 hónapos GH-pótlást követően a CRP kimagaslóan nagy, közel 94%-os csökkenését észlelték. A vizsgálatban az AGHD-betegek CRP-je a BMI szerint illesztett kontrollcsoporthoz képest is jelentősen magasabb volt, emellett GH-szubsztitúció hatására a CRP a testösszetétel érdemi változása nélkül is csökkent, ami arra utal, hogy a gyulladás nem az obesitas, hanem a GHD direkt következménye [47]. Néhány vizsgálatban a proinflammatorikus citokinek közül az IL6 (interleukin-6) és a TNFα (tumornekrózisfaktor-alfa) értékének alakulását is vizsgálták, és emelkedésüket összefüggésbe hozták a GHD során kifejlődő endotheldiszfunkcióval. A GH-szubsztitúcióra bekövetkező változásokkal kapcsolatban ellentmondásos eredmények is születtek, a TNFα csökkenését serdülőkben, míg az IL6 jelentős csökkenését inkább tartósabb (6–18 hónapos) GH-pótlást követően észlelték [47].

Li és mtsai AGHD-betegekben emelkedett CRP mellett jelentősen emelkedett PAPP-A- (terhességgel asszociált plazmaprotein-A) szinteket is tapasztaltak. A PAPP-A nem várandós nőkben, sőt férfiakban is detektálható, és direkt kapcsolatban áll a GH–IGF-1-tengely működésével azáltal, hogy az IGFB4 (inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-4) degradációjával növeli a szabad IGF-1 elérhetőségét [10, 48]. Jelenleg nem teljesen tisztázott okokból, rupturált vagy erodált atheromás plakkokban a PAPP-A expressziója nagymértékben fokozódik, ami megmagyarázza, hogy az emelkedett PAPP-A-szintek az akut coronariaszindróma és az ischaemiás stroke nagyobb kockázatát, sőt egyes vizsgálatok szerint rosszabb prognózisát is jelzik [48, 49]. A GH-szubsztitúció PAPP-A-szintekre gyakorolt hatását elsőként *Joaquin és mtsai* vizsgálták. A kis elemszámú (n = 14) vizsgálat során AoGHD-betegekben egyéves GH-szubsztitúciót követően a PAPP-A-szintek szignifikáns (P = 0,03) csökkenését tapasztalták, amiből a vascu-

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

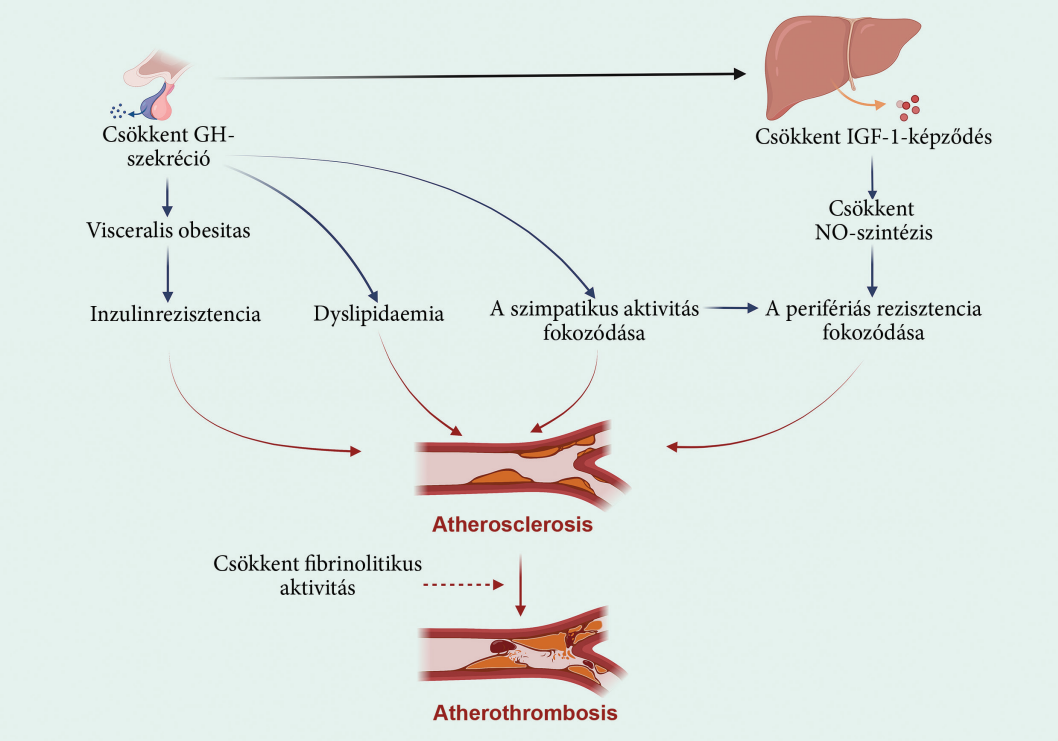
laris rizikó GH-pótlással összefüggő csökkenésére következtettek [49].

A betegség során kifejlődő endotheldiszfunkció hátterében a krónikus kis fokú gyulladás mellett az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szerepét is felvetették. Az ADMA az endotheldiszfunkció és az oxidatív stressz jól ismert biomarkere, amely a plazmában fiziológiásan is jelen van, fokozott koncentrációban viszont gátolja az NOS működését, és ezzel az antiatherogen NO csökkent szekrécióját idézi elő [10, 30]. AGHD-betegekben emelkedett ADMA-koncentrációt is találtak, 6 hónapos GH-szubsztitúciót követően azonban az ADMA számottevő csökkenését és ezzel együtt az endothelfunkció javulását is megfigyelték [50].

Az atherothromboticus események (myocardialis infarktus, ischaemiás stroke) AGHD esetében észlelt fokozott kockázata mögött több tanulmány a koaguláció és a fibrinolízis egyensúlyának megbomlását is igazolta [51]. AGHD-betegekben emelkedett PAI1 (plazminogénaktivátor inhibitor-1)-szinteket észleltek, ami a fibrinolízis gátlásával a thromboemboliás kockázat fokozódásához vezet [51]. *Miljic és mtsai* vizsgálataik során stimuláció (vénás okklúzió) hatására is csökkent fibrinolitikus aktivitást igazoltak, míg más vizsgálatokban egyéb thrombogen eltéréseket – így például csökkent protein-S-aktivitást is – detektáltak, amelyek GH-pótlást követően normalizálódtak [10, 51]. Bár az elvégzett klinikai vizsgálatok száma meglehetősen limitált, ezek alapján úgy tűnik, hogy a gyulladás és a prothromboticus állapot AoGHD-betegek esetében markánsabban jelen van, mint CoGHD-betegekben [34].

A zsírszövet által számottevő mennyiségben termelt, endokrin, autokrin és parakrin hatásokkal rendelkező peptideket adipokineknek nevezzük [10]. Ezek közül a két leggyakrabban vizsgált adipokin a gyulladáscsökkentő és antiatherogen tulajdonságairól ismert adiponektin és a fokozott koncentrációban atherogen hatású leptin [10]. GHD esetében kedvezőtlen adipokinprofilt és az adipocyták nagyobb átmérőjét figyelték meg, ami a fehér zsírszövet esetében nagyobb kitettséget jelent a hypoxiás károsodással szemben, és az adipocyták diszfunkciójához vezetve közreműködhet a perzisztáló gyulladás kialakulásában [34]. GHD esetében a leptinnel és adiponektinnel ez idáig elvégzett klinikai vizsgálatok nem hoztak konzekvens eredményeket, a nemrégiben felfedezett adipokinekkel pedig csupán kisszámú vizsgálat történt [34].

Egy, a közelmúltban publikált klinikai vizsgálatban *Ren és mtsai* a MANF (mesencephalicus astrocyta eredetű neurotrofikus faktor) nevű stresszfehérje koncentrációját vizsgálták AGHD-betegekben. A MANF egy elsődlegesen a dopaminerg neuronok szelektív védelméért felelős stresszfehérje, az elmúlt évek tudományos eredményei alapján azonban jelentős szerepe van az anyagcsere szabályozásában, és protektív szerepet tölt be egyes neurodegeneratív betegségekkel, valamint a cukorbetegséggel és az ischaemiás szívbetegséggel szemben is [7]. Több vizsgálat demonstrálta a MANF számottevő kardioprotektív hatását is, miszerint myocardialis infarktus okozta lokális ischaemia esetében a MANF nagy mennyiségben szekretálódva gátolja a szívizomsérülés kialakulását [52]. A 101 AGHD-beteget és 100 egészséges kontrollszemélyt magában foglaló vizsgálat során az



2. ábra | Az atherosclerosis és az atherothrombosis patogenezise felnőttkori növekedésihormon-hiány esetében

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

AGHD-betegek esetében jelentősen kisebb (p<0,0001) MANF-koncentrációt detektáltak. A legkisebb MANF-koncentrációval rendelkező betegek esetében a Framingham-pontrendszer alapján lényegesen nagyobb cardiovascularis rizikót igazoltak, amely alapján feltételezték, hogy a MANF meghatározásának szerepe lehet a nagyobb cardiovascularis veszélyeztetettségnek kitett AGHD-betegek azonosításában is [7, 52].

Az AGHD talaján kialakuló atherosclerosis és atherothrombosis patogenezisét a *2. ábra* szemlélteti.

Cardiovascularis mortalitás

Az AGHD-betegek cardiovascularis mortalitásával kapcsolatos első tanulmány *Rosén és Bengtsson* nevéhez fűződik, akik mérföldkőnek számító eredményeiket 1990-ben a *Lancet* folyóiratban publikálták. Retrospektív vizsgálatukba olyan hypopituitaer betegeket (n = 333) vontak be, akik ún. „konvencionális" hormonszubsztitúcióban részesültek, amely nem terjedt ki a GH pótlására. A betegek körében az átlagpopulációhoz viszonyítva jelentősen nagyobb mortalitást tapasztaltak, a legjelentősebb a cardiovascularis betegséghez köthető halálozás volt (60 megfigyelt *vs.* 30,8 várt haláleset, p<0,001). Tekintve, hogy a többi adenohypophysis-hormont a korabeli irányelveknek megfelelően pótolták, a többlethalálozást a GH-szubsztitúció hiányának tulajdonították [12]. *Bates és mtsai* vizsgálatukban szintén jelentősen nagyobb mortalitást tapasztaltak GH-szubsztitúcióban nem részesülő hypopituitaer betegek esetében (standardizált mortalitási arányszám – SMR: 1,73), és a standardizált halálozási arányszámokban tapasztalt nemi különbségekre is felhívták a figyelmet, amelyek szerint a nők esetében a mortalitás nagyobbnak bizonyult (2,93 *vs.* 1,91) [53]. *Bülow és mtsai* a nagyobb mortalitás mögött elsődlegesen a cerebrovascularis betegségekhez köthető mortalitás emelkedését találták. A nők mortalitási rizikója cerebrovascularis megbetegedések vonatkozásában a férfiakénál nagyobb volt (SMR: 4,91 *vs.* 2,64) [11]. Egy másik, nagyobb elemszámú (n = 1014) vizsgálatban a nagyobb mortalitást elsődlegesen cardiovascularis és légzőszervi megbetegedésekre vezették vissza, emellett a beteg életkorát (a kórisme felállításakor), a női nemet, a craniopharyngeomát és a kezeletlen hypogonadismust a mortalitás független prediktoraként azonosították [54]. A szerzők a kezeletlen hypogonadismust vélték az egyetlen olyan endokrin tényezőnek, amely a kedvezőtlen prognózisban szerepet játszik, a GHD esetleges szerepét megalapozatlannak vélték [54, 55].

Annak ellenére, hogy a korai vizsgálatok eredményei alapján nyilvánvalónak tűnik, hogy a kezeletlen AGHD fokozott mortalitáshoz vezet, a következtetések levonását számos tényező nehezíti. Az említett eredmények interpretálása során figyelembe kell venni, hogy a korai vizsgálatok többségében a hypopituitaer betegeknél nem végeztek provokációs teszteket a GHD igazolásához, azaz mai felfogás szerint az AGHD nem volt megfelelően diagnosztizálva [55]. Mégis az eredmények elfogadása mellett szól az a megfigyelés, hogy hypopituitarismusban gyakran a GH–IGF-1-tengely működése károsodik elsőként [8, 55], így bár nem zárható ki, de valószínűtlen, hogy a bevont panhypopituitaer betegek között olyan arányban voltak nem GHD-betegek, hogy az az eredményeket érdemben befolyásolta volna [55, 56].

A GH mortalitásra kifejtett hatását taglaló közleményekben napjainkban is gyakran említett kritika, hogy preklinikai vizsgálatokban egyetlen állatmodell esetében sem igazolták, hogy a GHD csökkentené az élettartamot [57]. Sőt a különböző, a GH bioszintézisét, hatáskifejtését vagy az IGF-1-szenzitivitást károsító spontán és kísérleti úton indukált mutációk az állatmodellekben jellemzően hosszabb élettartamot eredményeztek [58]. Kérdéses azonban, hogy ezekből az eredményekből mennyire, vagy lehet-e egyáltalán következtetni a humán GHD patofiziológiájára. A legszembetűnőbb különbség ugyanis éppen az, hogy míg az állatmodellek esetében a hosszabb élettartam mellett késői öregedést detektáltak, addig emberben a kezeletlen GHD mind a testösszetételben, mind pedig a cardiovascularis rendszerben az öregedéshez hasonló eltéréseket okoz [58, 59]. Végső soron ezek a megfigyelések vezettek a GH illegális, „fiatalítószerként" történő alkalmazásához is [58].

Egy másik kritika, hogy a nemrégiben publikált tanulmányok, amelyekben a GHD-t már megfelelően alátámasztották, nem minden esetben igazolták, hogy a GH-pótlásban részesülő betegek mortalitása a nem kezelt betegekénél kedvezőbb lenne. Az egyik ilyen prospektív, obszervációs vizsgálatban 442 kezeletlen és 1988 kezelt GHD-felnőtt adatait hasonlították össze, és nem találtak eltérést a halálozás, a cardiovascularis események és a diabetes kialakulásának gyakoriságában sem [60]. Ennek a vizsgálatnak a korai vizsgálatokkal szemben nyilvánvaló erőssége, hogy a GHD fennállását megfelelően megerősítették, gyengesége ugyanakkor, hogy az átlagos követési időtartam mindössze 2,3 év volt, ami miatt nem alkalmas arra, hogy a hosszú távú hatásokkal kapcsolatban következtetéseket vonjunk le [31, 60].

Svensson és mtsai vizsgálatuk során a korai vizsgálatokhoz hasonlóan fokozott mortalitást igazoltak megfelelően diagnosztizált GHD-betegek esetében, amit a GH-pótlás elmaradásával magyaráztak. Ebben a vizsgálatban már GH-kezelt betegcsoport adatait is elemezték, és megállapították, hogy GH-pótlás esetében az akut myocardialis infarktus kockázata nemcsak a kezeletlen GHD esetében észlelt kockázatnál, de az átlagpopulációénál is kisebb. Eredményeikből arra következtettek, hogy a GH-szubsztitúció egyfajta védelmet nyújthat a myocardialis infarktussal szemben [61]. Egy másik, a GH-szubsztitúciónak a mortalitásra kifejtett hatását vizsgáló tanulmányban kizárólag nők esetében észleltek fokozott halálozást (SMR: 1,27), a mortalitás GH-pótlásban részesülő férfiak esetében az átlagpopulációénak megfelelő volt [62]. *Gaillard és mtsai* egy igen nagy elemszámú (n = 13 983) vizsgálatban, GH-kezelt betegek

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

esetében az átlagpopulációhoz viszonyítva mérsékelten fokozott mortalitást figyeltek meg. A GH-szubsztituált betegek halálozása az átlagpopulációhoz viszonyítva 13%-kal volt nagyobb. Vizsgálatukban a női nem, a fiatal életkor (a kórisme felállításakor), az etiológia és az alacsony IGF-1 összefüggést mutatott a fokozott mortalitással [63]. Egy 2013-ban publikált vizsgálatban szintén fokozott halálozást (SMR: 1,42) tapasztaltak GH-kezelt betegekben, itt azonban a többlethalálozás hátterében nem cardiovascularis megbetegedéseket, hanem elsősorban infekciókat és újonnan kialakult központi idegrendszeri tumort találtak [64]. Valamennyi, fertőzésben elhunyt beteg esetében ACTH-hiány is fennállt, ezért a halálesetek hátterében a kortizol nem megfelelő pótlásának lehetősége is felmerült [64].

Tekintve, hogy AGHD-betegek esetében a mortalitást a GH-pótlás mellett a betegség hátterében álló ok is befolyásolhatja, *Olsson és mtsai* olyan vizsgálatot végeztek, amelyben a GHD etiológiája minden bevont beteg esetében azonos volt. A vizsgálat a GH-kezelésben részesülő betegek esetében kisebb mortalitást igazolt a nem kezelt betegekhez viszonyítva. A GH-pótlásban részesülő csoportban a malignus betegséghez kapcsolódó mortalitás is kisebb volt, amiből a tartós GH-szubsztitúció biztonságosságára is következtettek [65].

Számos szerző hangsúlyozza, hogy a hosszú távú prospektív, randomizált vizsgálatok hiánya nagyban megnehezíti az AGHD és a GH-szubsztitúció mortalitásra kifejtett hatásának elemzését. Ilyen vizsgálat azonban a GHD ritkaságából adódó betegbevonási nehézségek [16] és a GH tartós megvonásával kapcsolatban felmerülő etikai aggályok miatt valószínűleg a jövőben sem fog történni [55].

Bár a fent említett vizsgálatok számos, módszertanilag kifogásolható elemet tartalmaznak, jelenleg egyetértés van abban, hogy a hypopituitaer betegek többlethalálozásában jelentős szerepet játszik a GHD. Abban is konszenzus látszik kirajzolódni, hogy AGHD-betegek esetében a fokozott mortalitás multifaktoriális, és nem vezethető vissza csupán a GHD-ra. A halálozásban nyilvánvaló szerepe van a betegség hátterében álló oknak és kezelésének is (például a sugárkezelés fokozza egyes tumorok kialakulását), amit önmagában a GH-szubsztitúció nem képes befolyásolni [55]. Részben ez a már a betegség kezdetén fennálló fokozott mortalitás magyarázhatja, hogy egyes vizsgálatokban GH-szubsztitúció hatására javult ugyan a mortalitás, de az átlagpopulációhoz viszonyítva továbbra is nagyobb maradt [3, 10, 55]. Bár a rendelkezésre álló adatok e tekintetben limitáltak, nem alaptalan az a felvetés sem, hogy a GHD során észlelt fokozott mortalitásban az egyéb fennálló hypophysishormon-hiányok inadekvát kezelése is közrejátszik [64]. Ezzel összefüggésben megemlítendő a *Filipsson és mtsai* által végzett vizsgálat, amelyben hypopituitarismusban a szuboptimális tiroxinszubsztitúció gyakoriságáról és annak kedvezőtlen cardiovascularis hatásairól számoltak be [66]. Figyelemre méltó továbbá, hogy hormonálisan inaktív hypophysisadenoma talaján kialakult hypopituitarismus esetében a napi 20 mg-ot meghaladó hidrokortizon-szubsztitúciónak a mortalitásra kifejtett kedvezőtlen hatását két vizsgálatban is alátámasztották [57, 67, 68].

Következtetés

Számos tudományos bizonyíték igazolja, hogy felnőttkorban a GH–IGF-1-tengely intakt működésének komoly szerepe van a cardiovascularis rendszer integritásának fenntartásában [31]. Az AGHD esetében kialakuló endotheldiszfunkció a halmozódó cardiovascularis rizikótényezőkkel együtt korai atherosclerosishoz vezet, amely hozzájárul a betegség során tapasztalt fokozott cardiovascularis halálozáshoz [9, 33]. Az adekvát GH-szubsztitúció, bár önmagában nyilvánvalóan nem képes valamennyi cardiovascularis rizikótényező eliminálására [13], többségüket hosszú távon is kedvezően befolyásolja, és vélhetően szerepe van a GHD-ra jellemző nagyobb mortalitás csökkentésében is [10, 55]. Bár vitathatatlan, hogy a GH-szubsztitúció hatékonyságával kapcsolatban ellentmondásos eredmények is napvilágot láttak, diagnosztikus tesztekkel megfelelően alátámasztott GHD esetében a GH-szubsztitúció a jelenleg elérhető adatok alapján indokoltnak tartható [8, 57]. Bizonyított kedvező hatásai és elmaradásának igazolt kockázatai ellenére Európában a GH-szubsztitúciót továbbra is nagy fokú heterogenitás és egyes országok vonatkozásában kihasználatlanság is jellemzi [1, 14]. Mindez elsősorban a kezeléssel kapcsolatos ismeretek hiányára és a diagnosztika nehézségeire vezethető vissza [1, 69]. A GH-szubsztitúcióval kapcsolatos korábbi feltételezések, amelyek szerint az növeli a malignus betegségek kockázatát, és felgyorsíthatja a hypophysisadenoma növekedését, nem igazolódtak be [60]. Valószínűsíthető ellenben, hogy nem csupán a GH-szubsztitúció elmaradása, de a kezelés néhány hónapos elhagyása is fokozza a cardiovascularis veszélyeztetettséget [44]. A kimenetel javítása érdekében ezeknek a tudományos adatoknak az orvosképzésben, a szakdolgozók képzésében és megfelelő formában a betegoktatásban is meg kell jelenniük. A kedvezőtlen kimenetelnek az ellátórendszertől részben független tényezője lehet a betegek esetében gyakran észlelt nem megfelelő adherencia is. Ennek javítását célozzák a jelenleg még csak korlátozottan hozzáférhető, hosszú hatású növekedési hormon (LAGH-) analógok, amelyek a napi GH-szubsztitúcióval megegyezően jól tolerálhatók, és ahhoz hasonlóan javítják a testösszetételt is [70]. Az AGHD diagnosztikájában a dinamikus tesztek közül jelenleg az ITT széles körben elfogadott és hozzáférhető, a beteg számára azonban kellemetlen, és potenciális veszélyei miatt orvosi jelenlétet is igényel, ami akadályozhatja a betegség korai felismerését és ezáltal a kezelés megkezdését is [69]. Az ITT további hátrányai közé tartozik, hogy elvégzése többek között szív- és érrendszeri betegségek esetében is ellenjavallt, ami tekintve, hogy az

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

AGHD fokozott cardiovascularis kockázattal járó megbetegedés, a gyakorlatban nehezen kezelhető kontraindikáció. Bizakodásra adhat okot, hogy az elmúlt években kedvező eredményekről számoltak be az orális macimorelintesztt kapcsolatban, amely az ITT-hez hasonló pontosság és hatékonyság mellett ahhoz viszonyítva egyszerűen kivitelezhető, biztonságosabb, és bizonytalan eredmény esetében könnyebben reprodukálható is [69].

Összefoglalva tehát, az AGHD kezelésével kapcsolatos jövőbeli perspektívák pozitívan befolyásolhatják a betegség felismerését, kezelését és ezzel együtt a kimenetelét is. A GH-szubsztitúció előnyeinek megismertetésében azonban az oktatás, a kutatás és a gyógyítás szakembereire továbbra is nagy feladat hárul. Bár belátható, hogy ritka betegség lévén az ilyen vizsgálatok kivitelezése különösen nehéz, a GH-szubsztitúció hatékonyságával és mortalitásra gyakorolt hatásával kapcsolatos ellentmondások feloldásához továbbra is nagy szükség lenne a hosszú távú, véletlen besorolásos vizsgálatokra. A kezelt betegek rizikóprofiljának javításához pedig olyan, endokrinológus által koordinált gondozás szükséges, amely kiterjed a cardiovascularis rizikótényezők vizsgálatára és a követésére is.

Anyagi támogatás: A TKP 2021-EGA-19. számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a TKP 2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Szerzői munkamegosztás: S. S., N. V. E., B. M.: A koncepció kidolgozása. R. B., S. V., E. A.: Irodalomkutatás. R. B.: A kézirat megszövegezése. R. B., S. V., B. E.: Az ábrák elkészítése. Sz. Z., S. S., Sz. Á. A., N. V. E.: A kézirat véglegesítése. A kézirat végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

[1] Martel-Duguech LM, Jorgensen JO, Korbonits M, et al. ESE audit on management of adult growth hormone deficiency in clinical practice. Eur J Endocrinol. 2021; 184: 321–332.
[2] Lissett CA, Shalet SM. Childhood-onset growth hormone (GH) deficiency in adult life. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002; 16: 209–224.
[3] Prete A, Salvatori R. Management of adults with childhood-onset growth hormone deficiency. In: Radovick S, Misra M. (eds.) Pediatric endocrinology: A Practical Clinical Guide. 3rd ed. Springer International Publishing, Cham, 2018; pp. 145–174.
[4] Tanriverdi F, Kelestimur F. Classical and non-classical causes of GH deficiency in adults. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017; 31: 3–11.
[5] Lillicrap T, Garcia-Esperon C, Walker FR, et al. Growth hormone deficiency is frequent after recent stroke. Front Neurol. 2018; 9: 713.
[6] Bondanelli M, Ambrosio MR, Carli A, et al. Predictors of pituitary dysfunction in patients surviving ischemic stroke. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 4660–4668.
[7] Mancini A, Arosio M, Kreitschmann-Andermahr I, et al. New insights and controversies in diagnosis and treatment of adult growth hormone deficiency. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 12: 819527.
[8] Johannsson G, Ragnarsson O. Growth hormone deficiency in adults with hypopituitarism. What are the risks and can they be eliminated by therapy? J Intern Med. 2021; 290: 1180–1193.
[9] Kopchick JJ, Basu R, Berryman DE, et al. Covert actions of growth hormone: fibrosis, cardiovascular diseases and cancer. Nat Rev Endocrinol. 2022; 18: 558–573.
[10] Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH. An update. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 18–29.
[11] Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, et al. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. Clin Endocrinol. (Oxf) 1997; 46: 75–81.
[12] Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet 1990; 336: 285–288.
[13] Ratku B, Sebestyén V, Erdei A, et al. Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile. Pituitary 2022; 25: 211–228.
[14] Yuen KC. Adult growth hormone deficiency guidelines: more difficult than it seems to incorporate into clinical practice universally. Eur J Endocrinol. 2021; 184: C5–C7.
[15] Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. Horm Res. 1993; 40: 37–47.
[16] Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. N Engl J Med. 2019; 380: 2551–2562.
[17] Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9: 335–345.
[18] Van den Berg G, Veldhuis JD, Frölich M, et al. An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of growth hormone (GH) secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 2460–2467.
[19] Russell-Aulet M, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, et al. In vivo semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: evidence for relative GHRH deficiency in aging. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 3490–3497.
[20] Sattler FR. Growth hormone in the aging male. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27: 541–555.
[21] Veldhuis JD, Iranmanesh A. Physiological regulation of the human growth hormone (GH)-insulin-like growth factor type I (IGF-I) axis: predominant impact of age, obesity, gonadal function, and sleep. Sleep 1996; 19(10 Suppl): S221–S224.
[22] Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73: 1081–1088.
[23] Halmos T, Suba I. The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors. [A növekedési hormon és az inzulinszerű növekedési faktorok élettani szerepe.] Orv Hetil. 2019; 160: 1774–1783. [Hungarian]
[24] Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple effects of growth hormone in the body: is it really the hormone for growth? Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2016; 9: 47–71.
[25] Halmos T, Suba I. Role of endocrinological factors and metabolic processes in regulating life-span. [Endokrinológiai tényezők és metabolikus folyamatok szerepe az élettartam szabályozásában.] Orv Hetil. 2021; 162: 1318–1327. [Hungarian]
[26] Andreassen TT, Oxlund H. The effects of growth hormone on cortical and cancellous bone. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2001; 2: 49–58.

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

[27] Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev. 2009; 30: 152–177.
[28] Pete G, Hu Y, Walsh M, et al. Insulin-like growth factor-I decreases mean blood pressure and selectively increases regional blood flow in normal rats. Proc Soc Exp Biol Med. 1996; 213: 187–192.
[29] Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, et al. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. J Endocrinol Invest. 2012; 35: 1021–1029.
[30] Kovács K, Karvaly GB, Farkas R, et al. Clinical and diagnostic relevance of asymmetric and symmetric dimethyl arginine (ADMA/SDMA). [Az aszimmetrikus és a szimmetrikus dimetilált arginin (ADMA/SDMA) klinikai és diagnosztikai jelentősége.] Orv Hetil. 2022; 163: 500–505.
[31] Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, et al. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. Endocrine 2015; 48: 25–35.
[32] Castellano G, Affuso F, Conza PD, et al. The GH/IGF-1 axis and heart failure. Curr Cardiol Rev. 2009; 5: 203–215.
[33] Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69: 347–358.
[34] Di Somma C, Scarano E, Savastano S, et al. Cardiovascular alterations in adult GH deficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017; 31: 25–34.
[35] Longobardi S, Cuocolo A, Merola B, et al. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48: 137–143.
[36] Mihaila S, Mincu RI, Rimbas RC, et al. Growth hormone deficiency in adults impacts left ventricular mechanics: a two-dimensional speckle-tracking study. Can J Cardiol. 2015; 31: 752–759.
[37] Zhang S, Li Z, Lv Y, et al. Cardiovascular effects of growth hormone (GH) treatment on GH-deficient adults: a meta-analysis update. Pituitary 2020; 23: 467–475.
[38] Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: benefits and risks. Int J Mol Sci. 2018; 19: 893.
[39] Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DM, et al. Metabolic profile in growth hormone-deficient (GHD) adults after long-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 352–361.
[40] Newman CB, Carmichael JD, Kleinberg DL. Effects of low dose versus high dose human growth hormone on body composition and lipids in adults with GH deficiency: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Pituitary 2015; 18: 297–305.
[41] Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, et al. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1442–1445.
[42] Gibney J, Wallace JD, Spinks T, et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 2596–2602.
[43] Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, et al. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. Eur J Endocrinol. 2013; 168: 745–753.
[44] Filipsson Nyström H, Barbosa EJ, Nilsson AG, et al. Discontinuing long-term GH replacement therapy – a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 3185–3195.
[45] Abs R, Mattsson AF, Thunander M, et al. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. Eur J Endocrinol. 2013; 168: 297–305.
[46] Rietzschel E, De Buyzere M. High-sensitive C-reactive protein: universal prognostic and causative biomarker in heart disease? Biomark Med. 2012; 6: 19–34.
[47] Deepak D, Daousi C, Javadpour M, et al. The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2010; 20: 220–225.
[48] Li L, Ren W, Li J, et al. Increase in serum pregnancy-associated plasma protein-A is correlated with increase in cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. Endocrine 2012; 42: 375–381.
[49] Joaquin C, Aguilera E, Granada ML, et al. Effects of GH treatment in GH-deficient adults on adiponectin, leptin and pregnancy-associated plasma protein-A. Eur J Endocrinol. 2008; 158: 483–490.
[50] Setola E, Monti LD, Lanzi R, et al. Effects of growth hormone treatment on arginine to asymmetric dimethylarginine ratio and endothelial function in patients with growth hormone deficiency. Metabolism 2008; 57: 1685–1690.
[51] Miljic D, Miljic P, Doknic M, et al. Growth hormone replacement normalizes impaired fibrinolysis: new insights into endothelial dysfunction in patients with hypopituitarism and growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2013; 23: 243–248.
[52] Ren Z, Wang Y, Chen Q, et al. Correlation of significantly decreased serum circulating mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor level with an increased risk of future cardiovascular disease in adult patients with growth hormone deficiency. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 671126.
[53] Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, et al. The effect of hypopituitarism on life expectancy. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 1169–1172.
[54] Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet 2001; 357: 425–431.
[55] Van Bunderen CC, Olsson DS. Growth hormone deficiency and replacement therapy in adults: impact on survival. Rev Endocr Metab Disord. 2021; 22: 125–133.
[56] Cook DM. Shouldn't adults with growth hormone deficiency be offered growth hormone replacement therapy? Ann Intern Med. 2002; 137: 197–201.
[57] Jørgensen JO, Johannsson G, Barkan A. Should patients with adult GH deficiency receive GH replacement? Eur J Endocrinol. 2021; 186: D1–D15.
[58] Bartke A. Minireview: role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. Endocrinology 2005; 146: 3718–3723.
[59] Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin resistance, and leukocyte telomere length as determinants of arterial aging in subjects free of cardiovascular diseases. Front Genet. 2017; 8: 198.
[60] Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, et al. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 980–988.
[61] Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T, et al. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 3306–3312.
[62] Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert LI, et al. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 3151–3159.
[63] Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. Eur J Endocrinol. 2012; 166: 1069–1077.
[64] Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1466–1475.

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC

[65] Olsson DS, Trimpou P, Hallén T, et al. Life expectancy in patients with pituitary adenoma receiving growth hormone replacement. Eur J Endocrinol. 2017; 176: 67–75.
[66] Filipsson Nyström H, Feldt-Rasmussen U, Kourides I, et al. The metabolic consequences of thyroxine replacement in adult hypopituitary patients. Pituitary 2012; 15: 495–504.
[67] Hammarstrand C, Ragnarsson O, Hallén T, et al. Higher glucocorticoid replacement doses are associated with increased mortality in patients with pituitary adenoma. Eur J Endocrinol. 2017; 177: 251–256.
[68] Zueger T, Kirchner P, Herren C, et al. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: E1938–E1942.
[69] Garcia JM, Biller BM, Korbonits M, et al. Macimorelin as a diagnostic test for adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103: 3083–3093.
[70] Dutta D, Mahajan K, Kumar M, et al. Efficacy and safety of long-acting growth hormone in adult growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2022; 16: 102421.

(Somodi Sándor dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: somodi@belklinika.com)

„Quod hodie non est, cras erit." (Petronius)
(Ami nincs ma meg, meglesz holnap.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)

Unauthenticated | Downloaded 10/15/23 12:50 PM UTC