

STUDIO TRASVERSALE E PROSPETTICO CIRCA GLI EFFETTI DELLA TERAPIA CON GH SUL QUADRO METABOLICO E SULLA COMPOSIZIONE CORPOREA IN BAMBINI GHD

Coordinatori dello studio : Prof. Filippo De Luca, Dott.ssa Malgorzata Wasniewska

Dipartimento Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche

Policlinico Universitario di Messina

e-mail: wasniewska@yahoo.it ; malgorzata.wasniewska@unime.it

Background

L'aumento del rischio di malattie cardiovascolari dopo la sospensione della terapia con GH nei soggetti adulti ed adolescenti GHD è ben conosciuto.

I dati della letteratura rilevano effetti positivi della terapia con GH nei bambini GHD non solo sulla crescita staturale, ma anche sulla mineralizzazione ossea, composizione corporea, metabolismo lipidico e performance cardiaca (1-7). Non sempre i bambini GHD presentano alterazioni del metabolismo lipidico alla diagnosi (2). Ma è stata documentata la diminuzione di: colesterolo, omocisteina, AI (indice aterogenico) durante 12-24 mesi di terapia con GH nei bambini GHD (2,6,8) che può far pensare che la terapia sostitutiva con GH può diminuire il rischio di sviluppo di aterosclerosi in futuro. Anche il benefico ruolo di GH sulla composizione corporea con normalizzazione della massa grassa ed aumento della massa magra è stato messo in evidenza in bambini GHD (3,6).

Oltre le funzioni lipolitica ed anabolica, il GH induce un aumento della secrezione insulinica e contribuisce allo sviluppo della insulino-resistenza che può aumentare il rischio cardiovascolare. È stato rilevato in letteratura, che l'aumento di insulino-resistenza durante la terapia con GH in GHD pediatrici potrebbe essere dose-dipendente (2, 9).

Il grado di protezione del GHD nei confronti delle complicanze metaboliche in età pediatrica potrebbe dipendere dall'equilibrio complessivo tra azione metabolica protettiva del GH (influenza positiva sul profilo lipidico, omocisteina, indici infiammatori) e quella meno desiderata collegata con l'aumento dell'insulino-resistenza.

Obbiettivi dello studio

1. Valutare se in bambini con GHD idiopatico, non ancora in terapia, esistano già rispetto ad una popolazione di controlli sani coetanei alterazioni del quadro metabolico e della composizione corporea.
2. Valutare se l'esistenza e la severità di eventuali alterazioni di questo tipo siano condizionate da:
 - a) Sesso
 - b) Età alla diagnosi di GHD
 - c) Deficit staturale alla diagnosi
 - d) Gravità del GHD
 - e) Estensione e natura dell'insufficienza ipofisaria
3. Valutare se il trattamento con GH a dosi sostitutive sia in grado di determinare nel tempo qualche significativo effetto sul quadro metabolico e sulla composizione corporea.
4. Valutare se eventuali effetti della terapia in termini metabolici e di composizione corporea siano o meno influenzati da fattori quali:
 - a) Sesso
 - b) Età alla diagnosi di GHD
 - c) Deficit staturale alla diagnosi
 - d) Gravità del GHD
 - e) Estensione e natura dell'insufficienza ipofisaria.

Popolazione dello studio

1. **GRUPPO A** – Pazienti pediatriche di bassa statura causata da GHD, identificati come soggetti IGHD idiopatici, seguiti presso i Centri di Endocrinologia Pediatrica Italiani che sono disposti a partecipare nello studio (hanno firmato il consenso informato per la partecipazione allo studio).
2. **GRUPPO B** - Casi pediatriche di controllo apparentemente sani, iposomici non GHD (definizione di bassa statura idiopatica secondo i criteri di Wit et al., Growth Horm IGF Res 2008), sovrapponibili per sesso, età e provenienza al gruppo IGHD e disposti a partecipare nello studio (hanno firmato il consenso informato per la partecipazione a questo studio).

Criteria di inclusione nello studio

La definizione del GHD idiopatico:

- altezza e velocità di crescita (GV) (secondo le indicazioni della nota 39 dell'AIFA)
 - altezza < - 3 SDS per età e sesso, rispetto agli standard di riferimento della popolazione sana ;
 - altezza < - 2 SDS e GV/anno < - 1 SDS per età e sesso, rispetto agli standard di riferimento della popolazione sana
 - GV/anno < - 2 SDS per età e sesso (rispetto agli standard di riferimento della popolazione sana), anche in assenza di bassa statura
 - GV/anno < - 1.5 SDS per età e sesso (rispetto agli standard di riferimento della popolazione sana) per 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura
- picco di GH ai test di stimolo (secondo le indicazioni della nota 39 dell'AIFA)
 1. secrezione patologica di GH (GH <10 ng/mL) ad almeno due differenti test di stimolo eseguiti in giorni diversi (arginina, levodopa, e clonidina)
 2. secrezione patologica di GH (GH <20 ng/mL) ad almeno un test di stimolo combinato (GHRH + arginina e GHRH + piridostigmina)
 - Età ossea ritardata di almeno 1 anno in confronto con età cronologica
 - Valori sierici di IGF 1 e/o IGFBP3 <-2 DS per età cronologica.
 - Esclusione di una patologia organica a carico della regione ipotalamo-ipofisaria tramite la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

Criteria di esclusione

- Verranno esclusi dallo studio i pazienti che presentano le seguenti condizioni:
- malnutrizione
- malattie cardiovascolari (per es. patologia cardiache congenite)
- malattie renali (per es. acidosi renale tubulare, insufficienza renale cronica)
- malattie respiratorie (per es. fibrosi cistica, asma)
- malattie gastrointestinali (per es. infiammazione cronica intestinale, malattia celiaca, malattie epatiche)
- malattie neurologiche (per es. tumori cerebrali, difetti congeniti della linea mediana)
- problemi psicosociali (per es. anoressia nervosa, abuso nell'infanzia)
- malattie endocrine (per es. diabete mellito, ipotiroidismo, deficit di gonadotropine, deficit di ACTH, deficit di PRL)
- patologie cromosomiche e genetiche caratterizzate da GHD (per es. sindrome di Turner, sindrome di Down, displasia scheletrica, sindrome di Prader-Willi ed altre patologie genetiche croniche o sindromi)

METODI

- ✓ Valutazione anamnestica familiare relativa al rischio di SM.
- ✓ Valutazione antropometrica standard usando le curve di crescita italiane (Cacciari et al. 2006); il rapporto vita / fianchi usando la metodologia descritta da Lasca et al 1985; il rapporto vita / statura (index della obesità centrale) usando la metodologia descritta da Parikh et al. 2006.

- ✓ PA sarà considerata la media delle 3 misurazioni in diverse occasioni nel periodo di 6 mesi eseguita dallo stesso team medico selezionato per questo studio.
- ✓ Valutazione laboratoristica standard dei parametri metabolici (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi) eseguita in Laboratorio Centralizzato con i test commerciali normalmente utilizzati; valutazione del IA (index aterogenico = il rapporto colesterolo totale / colesterolo HDL usando la metodologia descritta da Boot et al. 1997).
- ✓ Carico orale di glucosio (OGTT) standard con la valutazione della tolleranza glucidica e della secrezione insulinica con la valutazione delle aree glicemiche ed insulinemiche.
- ✓ Insulinoresistenza (IR) usando HOMA-IR model (Haffner et al. 1986)
- ✓ Index di sensitività di insulina (ISI) con la formula derivata dall' OGTT : $IRI = 10.000 / \text{radice quadrata di (glicemia a digiuno} \times \text{insulina a digiuno)} \times (\text{media glicemia} \times \text{media insulina durante OGTT})$ (De Fronzo et al 1999).
- ✓ Valutazione della composizione corporea tramite la bioimpedenza BIA (massa magra, massa grassa e percentuale della massa grassa).

Disegno e durata dello studio

Studio multicentrico che coinvolge almeno 3 Centri Italiani di Endocrinologia pediatrica

Studio trasversale :

Tutti i pazienti pediatrici GHD classificati per lo studio, all' entrata eseguono una valutazione clinico-auxologica, laboratoristica ed impedenziometrica (vedi scheda allegata).

I pazienti del Gruppo di controllo eseguono lo stesso tipo di valutazione escludendo solo la valutazione della tolleranza glucidica tramite OGTT (vedi scheda allegata).

Studio prospettico :

Nel Gruppo A, i bambini con GHD (suddivisi in 2 sottogruppi : con GHD classica (picco GH < 5 ng/ml in 2 test) e parziale picco GH > 5 < 10 ng /ml) sottoposti al trattamento sostitutivo con GH alla dose di 30 µg/kg/die sarà eseguita una valutazione clinico-auxologica, laboratoristica ed impedenziometrica a dopo 12 e 24 mesi dall'inizio del trattamento con GH (vedi scheda allegata).

Durata dello studio : 24 mesi

End-points

1. Stabilire la frequenza delle alterazioni metaboliche e della composizione corporea alla diagnosi di GHD in età pediatrica.
2. Confermare l'eventuale ruolo protettivo "metabolico" della terapia con GH in GHD pediatrici e stabilire i fattori auxologici e laboratoristici che giocano un ruolo in una eventuale diminuzione del rischio cardio-vascolare.
3. Stabilire se la risposta "metabolica" della terapia con GH in GHD pediatrici è influenzata dal sesso e dalla gravità del GHD.

Bibliografia

1. Ciresi A, et al. Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. Eur J Endocrinol 2007; 156: 353-360.
2. Salerno M, et al. 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; 91: 1288-1295.
3. van der Sluis IM, et al. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficiency children: a 6-year follow-up study. Horm Res 2002; 58: 207-214.
4. Kuromaru R, et al. Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1890-3896.

5. Saggese G, et al. The effect of long-term growth hormone treatment on bone mineral density in children with GH deficiency in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3077-3083.
6. Boot AM, et al. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2423-2428.
7. Saggese G, et al. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993; 122: 37-45.
8. Esposito V, et al. Serum homocysteine concentrations in children with growth hormone (GH) deficiency before and after 12 months GH replacement.
9. Radetti G, et al. Medium-term cardiovascular effects of high-dose growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Horm Res* 1999; 52: 247-252.