

## Deficit di ormone della crescita nell'adulto: curiosità accademica o vero dilemma clinico per l'internista?

### *Adult growth hormone deficiency: academic extravagance or real clinical entity for the internist?*

Giovanni Scanelli<sup>1</sup> \*, Luca Catapano<sup>1</sup>, Beatrice Traverso<sup>1</sup>, Claudia Aimoni<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOC Medicina Interna Ospedaliera, AOU "Arcispedale Sant'Anna", Ferrara

<sup>2</sup> UO Audiologia; AOU "Arcispedale Sant'Anna", Ferrara

#### KEY WORDS

Adult growth hormone deficiency

**Summary** The Growth Hormone (GH) continues to act lifelong: it has been described, in fact, an Adult Growth Hormone Deficiency (AGHD) syndrome, involving several organs and functions, whose clinical aspects greatly improve with the administration of human recombinant GH. The authors describe, evaluating the most recent data from the literature, the clinical picture, the pathophysiologic mechanisms, the diagnostic tools and the therapy of AGHD.

#### Introduzione

L'ormone somatotropo (GH), la cui principale azione consiste nell'accrescimento corporeo attraverso la mediazione del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1), non esaurisce i suoi compiti biologici al termine dell'accrescimento, ma continua a esercitare importanti funzioni metaboliche e strutturali anche nell'adulto, influenzando la qualità di vita; da oltre 10 anni è riconosciuta una "sindrome da deficit dell'ormone della crescita dell'adulto" (AGHD), in cui sono evidenti alterazioni metaboliche e funzionali di vari organi e apparati [1-3]. È importante ricordare che la secrezione fisiologica di GH mostra una progressiva riduzione età-dipendente e, quindi, soggetti anziani normali e pazienti adulti con GHD evidenziano forti similitudini in termini di profilo metabolico e funzioni strutturali, anche se è stato dimostrato che anziani affetti da GHD presentano anomalie metaboliche e strutturali tali da renderli senz'altro suscettibili di miglioramento quando trattati con GH [4,5].

Molte delle alterazioni caratteristiche del GHD vengono corrette dalla somministrazione di GH biosintetico; fino al 1995 l'unica indicazione al trattamento con GH era costituita dai bambini di bassa statura e con deficit di GH dimostrato. Attualmente la terapia con GH è approvata dalla Food and Drug Administration e da altre agenzie nazionali

per il trattamento della bassa statura da cause diverse dal GHD, quali la sindrome di Turner, l'insufficienza renale, la sindrome di Prader Willi, gli *small size for gestational age* e, più recentemente, la bassa statura idiopatica e, anche, l'AGHD.

L'AGHD è un'entità clinica definita e di non raro riscontro nella pratica endocrinologica e internistica; a essa sono connessi problemi di metodo diagnostico e terapeutico.

L'uso terapeutico del GH nell'AGHD è stato da anni approvato anche dal Ministero della Salute italiano e la sua prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale è regolata dalla Nota 39 della Commissione Unica del Farmaco [6]. Recentissime evidenze [7] hanno, inoltre, definitivamente stabilito che la terapia con GH nei soggetti anziani "sani" al solo scopo di migliorare le performance fisiche (terapia "anti-aging") è da bandire.

#### Caratteri clinici del deficit di ormone della crescita nell'adulto

Non esiste un quadro clinico definito e specifico, diversamente da quanto avviene quando il GHD compare in età pediatrica. I sintomi e i segni sono sfumati e si riesce raramente a considerarli nel loro insieme come dipendenti da deficit di GH.

#### Sintomi

- Stato di malessere psicologico; ridotta vitalità e ridotta qualità di vita.

\* Corrispondenza:

Giovanni Scanelli, UOC Medicina Interna Ospedaliera, AOU Arcispedale Sant'Anna, c.so della Giovecca 203, 44100 Ferrara, e-mail: g.scanelli@ospfe.it

- Riduzione della forza muscolare; ridotta capacità di svolgere uno sforzo fisico (facile affaticabilità); scarso interesse per l'attività sessuale [8,9]; maggiore labilità emotiva.
- Sensazione di isolamento sociale [10,11] (Tab. 1).  
È verosimile che i disturbi lamentati dipendano di per sé dal GHD, in quanto è stato dimostrato che i soggetti panipopituitarici trattati con terapia convenzionale miglioravano clinicamente sotto questi aspetti quando alla terapia veniva aggiunto GH [12,13].

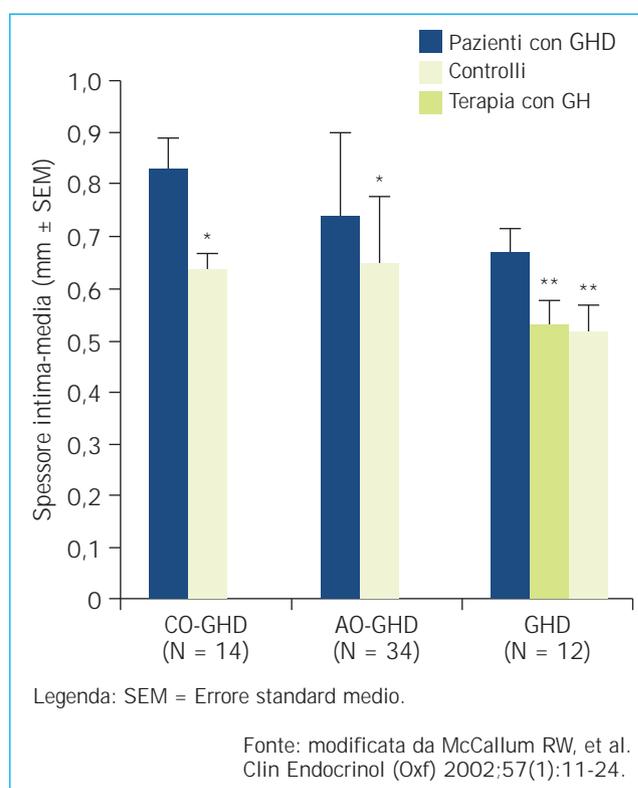
## Segni

- Aumento dell'adiposità centrale (non necessariamente obesità, ma disposizione dell'adipe a livello addominale, con aumento del rapporto circonferenza vita/fianchi); riduzione della massa magra, riduzione dell'acqua corporea totale e deplezione di sodio. In questi pazienti, tuttavia, è presente una prevalenza di ipertensione e di aumentato rischio cardiovascolare (si veda sotto).
- Ipotrofia della cute e degli annessi cutanei.
- Ridotta performance fisica durante esercizio;
- Anomalie morfologiche cardiache e ridotta performance cardiaca, in particolare sotto sforzo [14]; alterazione del profilo glucidico con relativa insulino-resistenza e tendenza all'*Impaired Glucose Tolerance* (IGT) e al diabete mellito di tipo 2, sia nei pazienti con GHD obesi sia in quelli con GHD non obesi, ma con aumento dell'adiposità addominale; alterazione in senso aterogeno del profilo del metabolismo lipidico (aumento di colesterolo totale e LDL, riduzione del colesterolo HDL); aumento del fibrinogeno e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1), con ipercoagulabilità ematica, similmente a quanto osservato nei pazienti con sindrome metabolica (è stato osservato un conseguente incremento del rischio cardiovascolare e della mortalità per malattie vascolari) [15-18].
- Aumentata suscettibilità alle pneumopatie e alle neoplasie [19].
- In questi pazienti è stata documentata una riduzione dell'ossido nitrico: è possibile che ciò determini un aumento delle resistenze vascolari periferiche. L'insulino-resistenza, poi, favorisce la dislipidemia e il conseguente aumento della massa grassa, con più spiccata tendenza all'aterogenesi e all'aumento dello spessore medio-intimale nelle arterie. È stata documentata, inoltre, un'aumentata formazione di placche nelle grandi arterie (Fig. 1 e Tab. 2).

**Tabella 1** Sintomi di deficit di ormone della crescita

- Aumento dei disturbi del sonno
- Isolamento sociale
- Problemi relativi all'attività fisica
- Irritabilità
- Depressione, ansia, disturbi di personalità
- Labilità emotiva
- Ridotto vigore/energia
- Ridotta autostima
- Scarso appagamento dalla vita
- Ridotte aperture mentale e capacità di farsi valere
- Ridotta soddisfazione dalla vita sessuale
- Riduzione delle prestazioni lavorative
- Riduzione della memoria e della capacità di concentrarsi

Fonte: modificata da Hull KL, et al. J Endocrinol 2003;179(3): 311-33.



**Figura 1** Spessore intima-media in pazienti con deficit di ormone della crescita (GHD) e nei controlli. Lo spessore intima-media è più elevato nei pazienti con GHD, sia a insorgenza infantile (CO-GHD) sia in età adulta (AO-GHD); la terapia con GH riporta lo spessore intima-media al valore dei soggetti di controllo

**Tabella 2** Studi epidemiologici dimostranti un aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti con sindrome da deficit di ormone della crescita nell'adulto

Fonti bibliografiche	N. di pazienti studiati	Rischio relativo di mortalità
Rosén T, et al. Lancet 1990;336(8710):285-8.	333	1,82
Bülow B, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 1997;46(1):75-81.	344	2,17
Nilsson AG. Horm Res 2000;54(Suppl 1):52-7.	2.279	2,02
Tomlinson JW, et al. Lancet 2001;357(9254):425-31.	1.014	1,87

- Ridotta densità minerale ossea [20] con aumentato rischio di fratture. Il quadro è più grave se il GHD è insorto in età pediatrica e nelle donne. Ciò è dovuto al basso turnover osseo e/o al mancato raggiungimento del picco di massa ossea. Fattori aggravanti sono una precoce interruzione della terapia con GH e con steroidi sessuali e/o un eccesso di corticoidi somministrati a scopo sostitutivo (nelle forme *childhood onset* in particolare).

### Cause di deficit di ormone della crescita

I soggetti adulti con GHD possono essere suddivisi in tre categorie:

- soggetti con storia di GHD in età pediatrica da cause organiche, raramente su base genetica, e più spesso da sofferenza perinatale [1];
- soggetti che hanno sviluppato GHD successivamente a traumi o lesioni strutturali;
- soggetti con GHD idiopatico.

Nell'adulto, il GHD è frequente nei pazienti con patologie ipotalamo-ipofisarie (neoplasie, infezioni croniche granulomatose...). I macroadenomi sono sovente associati a deficit di ormoni ipofisari, con una percentuale compresa fra il 30% e il 60% di soggetti affetti che presentano deficit di uno o più ormoni prodotti dall'adenoipofisi. Il meccanismo più spesso coinvolto sembra essere la compressione dei vasi a livello del peduncolo ipofisario, per effetto diretto della massa tumorale o per aumento della pressione intrasellare [21]. GHD si osserva anche dopo interventi di tipo neurochirurgico e/o dopo radioterapia [22] (Fig. 2).

I deficit ormonali sono per lo più multipli, ma non è raro il riscontro di deficit isolato di GH. Oltre l'80% dei pazienti con patologia ipotalamo-ipofisaria dopo interventi di neurochirurgia e/o radioterapia presenta GHD [23-25]. Anche dopo trauma cranico (Fig. 3), in seguito a emorragia cerebrale o subaracnoidea, e dopo interventi neurochirurgici in aree extraipotalamo-ipofisarie può insorgere GHD. È stato dimostrato che il 40-70% dei traumi cranici di qualsiasi entità può associarsi a ipopituitarismo (da 1 a 40 anni dopo!); un GHD è presente nel 50-100% di tali ipopituitarismi.

È necessario sospettare un GHD in tutte quelle condizioni che sono note per essere "a rischio", soprattutto quando sono presenti sintomi e segni orientativi [26].

### Epidemiologia

I dati epidemiologici riguardanti il GHD sono alquanto variabili, poiché fino a pochi anni or sono la malattia è stata sicuramente sottodiagnosticata.

Secondo alcune pubblicazioni, la prevalenza di GHD nell'ambito della popolazione britannica è di 1-2 casi per 10.000 abitanti [27], e significativamente più elevata nell'Europa continentale, dove altre analisi hanno indicato un'incidenza e una prevalenza annuale di 12 casi per milione di abitanti e di 46 casi per milione, rispettivamente; stu-

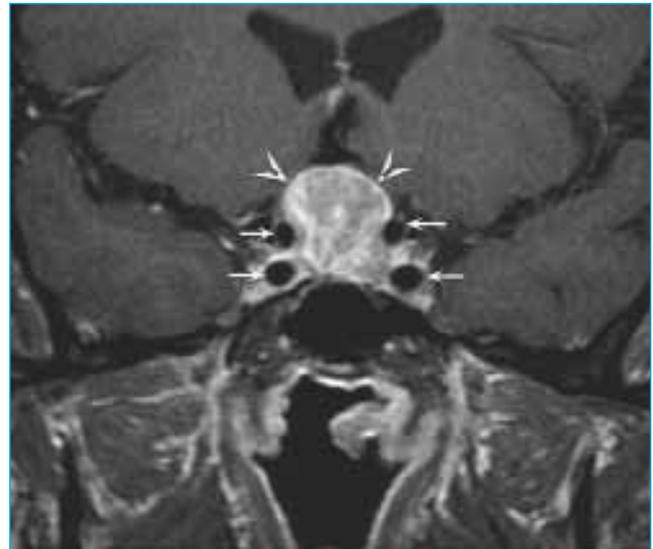


Figura 2 Macroadenoma ipofisario: sezione coronale (osservazione personale)

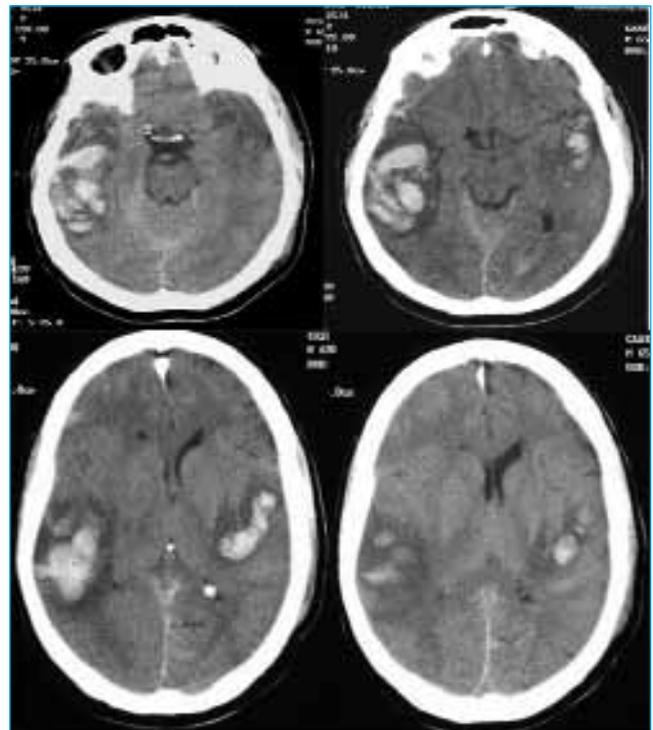


Figura 3 Trauma contusivo encefalico (osservazione personale)

di recenti effettuati in Spagna hanno rilevato un'incidenza annuale di 26 casi per milione di abitanti. Negli Stati Uniti d'America è stata riscontrata un'incidenza di 6.000 casi/anno per milione di abitanti e si stima che in questo Paese vi siano, in totale, 50.000 soggetti affetti da GHD [28,29].

### Diagnosi

La diagnosi di AGHD si basa sulla dimostrazione di una ridotta risposta del GH a test di stimolo appropriati [26,30].

La secrezione di GH è la prima a essere compromessa in seguito a chirurgia e/o irradiazioni a carico della regione ipofisaria o del cranio (localizzazione laterale delle cellule secernenti GH: questa posizione all'interno dell'adenopofisi rende ragione di una maggiore vulnerabilità agli insulti patogeni); le tropine ipofisarie, la cui secrezione viene in successione compromessa in conseguenza di traumi/interventi/irradiazione/patologia espansiva, sono: ormone luteinizzante (LH)/ormone follicolo stimolante (FSH), ormone tireotropo (TSH) e, da ultimo, ormone adrenocorticotropo (ACTH), teleologicamente indispensabile per la sopravvivenza dell'individuo.

Il GHD deve essere ricercato sia nei pazienti trattati in età pediatrica con GH sia negli adulti a rischio di GHD (pazienti con lesioni ipotalamo-ipofisarie e/o cerebrali trattate con neurochirurgia e/o irradiati, pazienti con progressivi traumi cerebrali...).

### Determinazione del fattore di crescita insulino-simile 1 (somatomedina C)

Questa deve essere considerata la prima determinazione da eseguirsi nei casi di sospetto GHD dell'adulto, in quanto i livelli circolanti di IGF-1 sono ridotti in circa il 70% dei soggetti panipopituitarici; mentre valori ridotti di tale sostanza sono fortemente orientativi per un GHD, la sua normalità non ne esclude la presenza [31,32].

Occorre ricordare che la produzione di IGF-1 declina progressivamente con l'età, al punto che, nei soggetti anziani, sia individui normali che pazienti con GHD possono avere livelli circolanti sovrapponibili [2]. Se i livelli di IGF-1 sono ridotti, il passo successivo, per la conferma diagnostica [29], risiede nell'esecuzione di alcuni test.

### Test di stimolo

La diagnosi di AGHD si basa sulla dimostrazione di una risposta ridotta dell'ormone somatotropo a uno stimolo provocativo. Nell'adulto, il test provocativo di riferimento è ancora considerato il *test dell'ipoglicemia insulinica (Insulin-Induced Hypoglycemia, ITT)*. Dopo il prelievo basale, si somministrano 0,1 UI/kg di peso corporeo di insulina pronta in bolo e si effettuano prelievi seriati per il dosaggio del GH. Il soggetto normale presenta un picco di GH > 10 µg/L. Per individuare soggetti con grave deficit di GH si è deciso di considerare un cut-off di 3 µg/L (corrispondente al 1° centile di risposta normale; ovvero, il 99% dei soggetti normali ha una risposta più alta). Questi soggetti, che non superano il cut-off di 3 µg/L dopo ITT, necessitano del trattamento con GH sintetico.

Il test, benché sia noto da molti anni, presenta diversi inconvenienti:

- non è ripetibile;
- si basa su un cut-off molto basso e quindi, essendo altamente specifico, rischia di escludere dal trattamento soggetti potenzialmente candidati;
- lo stress ipoglicemico può essere pericoloso e scatenare crisi epilettiche e anginose, in particolare nei soggetti an-

ziani, nei quali è necessario confermare o escludere il sospetto di GHD;

- necessita di una continua sorveglianza da parte di personale qualificato;
- la dose di insulina da utilizzare nei diversi casi, senza raggiungere l'ipoglicemia, è variabile;
- i risultati della concentrazione di GH ottenuti con metodiche diverse presentano notevole variabilità [33].

Il *test di stimolo Growth Hormone-Releasing Ormone (GHRH) + arginina* [32,34] è ormai universalmente considerato come la più valida alternativa all'ITT. È un test potente e riproducibile, non ha controindicazioni, non ha importanti effetti collaterali, è specifico ma anche sensibile, nel senso che è in grado di individuare i soggetti veri positivi; i limiti di normalità non si modificano nel corso della vita; può essere utilizzato laddove il test dell'ipoglicemia insulinica è controindicato. Si infondono 0,5 g/kg di peso corporeo di arginina in 30 minuti e, contemporaneamente, si inietta 1 µg/kg di peso corporeo di GHRH; si effettuano prelievi per GH al 45° e al 60° minuto (non è necessario il prelievo basale). Nei soggetti adulti e anziani la risposta che si considera normale (al 3° centile) è di 16,5 µg/L, mentre un GHD è ritenuto severo se il picco di GH non supera 9 µg/L (1° centile di una risposta normale); il GHD è parziale per risposte comprese fra 9 e 16,5 µg/L. Nell'interpretazione dei risultati del test, tuttavia, occorre tenere conto della composizione corporea del soggetto, nel senso che deve essere preso in considerazione l'indice di massa corporea (rapporto fra l'altezza al quadrato espressa in metri e il peso corporeo espresso in kg):

- per BMI < 25 la risposta è deficitaria con picco di GH < 11,5 µg/L;
- per BMI compreso fra 25 e 30 il picco di GH è deficitario se risulta < 8 µg/L;
- per BMI > 30 il picco di GH è deficitario se risulta < 4,2 µg/L.

Attualmente, però, per poter prescrivere un trattamento con GH sintetico a carico del Servizio Sanitario Nazionale nei soggetti normopeso si deve fare riferimento al valore di 9 µg/L, secondo quanto indicato dalla Nota 39 [6].

### Altri test provocativi

Levodopa, clonidina, glucagone, arginina da sola: solo alcuni si sono rivelati discretamente affidabili nella diagnosi di AGHD, ma nessuno di essi è paragonabile ai precedenti per affidabilità e mole di studi.

### Terapia

La terapia sostitutiva con GH sintetico, che si deve considerare *ad vitam*, va introdotta una volta che, nel paziente ipopituitarico, le concomitanti terapie sostitutive siano già state stabilizzate e ottimizzate. Si inizia solitamente con dosi basse, in particolare in quei pazienti, anziani o con GHD di vecchia data, che sono a rischio di effetti collaterali. Gli obiettivi consistono nel correggere le alterazioni

metaboliche, strutturali, funzionali, psichiche e della funzione corporea indotte dal GHD, con iniezioni quotidiane serali sottocute di una dose di GH ricombinante (circa 0,1-0,5 mg; dosi iniziali 0,006 mg/kg/die) che porti l'IGF-1 intorno al 50° centile dei soggetti sani comparabili per età (con aggiustamenti posologici ogni 1-2 mesi circa).

La variabilità interindividuale nella sensibilità al GH ricombinante è spiccata: le dosi di mantenimento differiscono ampiamente da soggetto a soggetto. Le donne in età fertile o in terapia sostitutiva con estrogeni/progestinici necessitano di dosi mediamente più elevate, in relazione alla riduzione della sensibilità periferica al GH esercitata dagli estrogeni.

Una volta raggiunta la dose di GH sintetico che mantiene normali valori di IGF-1, gli aggiustamenti posologici andranno di norma effettuati circa 2 volte l'anno. È possibile anche la somministrazione a giorni alterni della dose ormonale, in modo da aumentare la compliance al trattamento (dimezzando le somministrazioni).

Una delle risposte metaboliche più evidenti alla somministrazione di GH è l'incremento della lipolisi; prima dell'inizio della terapia, spesso i soggetti con AGHD presentano un incremento della massa grassa, in particolare a carico del grasso addominale [35-37]. Numerosi studi hanno evidenziato una significativa riduzione del grasso corporeo successiva alla somministrazione di GH, sia a livello del grasso addominale che di quello sottocutaneo; altri autori hanno rilevato un calo preferenziale, dimostrato tramite indagine tomografica, del tessuto adiposo addominale [38-41].

Soggetti con AGHD non trattati presentano, inoltre, una riduzione della massa magra rispetto a soggetti sani [35, 36,42] e si assiste, in genere, a un incremento della massa muscolare in corso di terapia con GH, anche se in percentuale minore rispetto alla perdita di massa grassa [39, 43-45].

Un gran numero di studi ha tentato di dimostrare una relazione tra incremento della massa muscolare e incremento della forza e/o della tolleranza allo sforzo, con risultati contrastanti; anche in quegli studi che hanno confermato un incremento di forza muscolare, quest'ultimo non ha mai raggiunto i valori dei soggetti senza GHD [39,40,46-54].

Per quanto attiene alla massa ossea, si assiste a un aumento del turnover osseo già al terzo-sesto mese dall'inizio della terapia con GH; una maggiore densità minerale ossea è documentabile a più lungo termine (18 mesi circa) (Fig. 4), con un'azione prevalente sull'osso corticale rispetto a quello trabecolare [47,48]. Tuttavia, una review recente ha documentato come gli effetti sulla densità ossea del GH in soggetti con GHD sia modesta, con un'utilità clinica *uncertain* [49].

Riguardo alla performance fisica e alla funzione cardiovascolare, pochi dati supportano la capacità del trattamento con GH di modificare la mortalità cardiovascolare nei pazienti con GHD (*hard end-point*) [5,50]. Tuttavia, gli effetti benefici del trattamento con GH sul rischio cardiovascolare nei pazienti con GHD possono essere dedotti dal miglioramento dei parametri biochimici e morfologici (ri-

duzione della rigidità delle arterie e aumento della distensibilità flusso-indotta; riduzione dei livelli di citochine infiammatorie; riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL; aumento del colesterolo HDL; riduzione dello spessore intima-media; aumento consistente della massa muscolare del ventricolo sinistro; aumento del volume telediastolico del ventricolo sinistro e aumento della gittata sistolica; aumento della tolleranza allo sforzo fisico) [7].

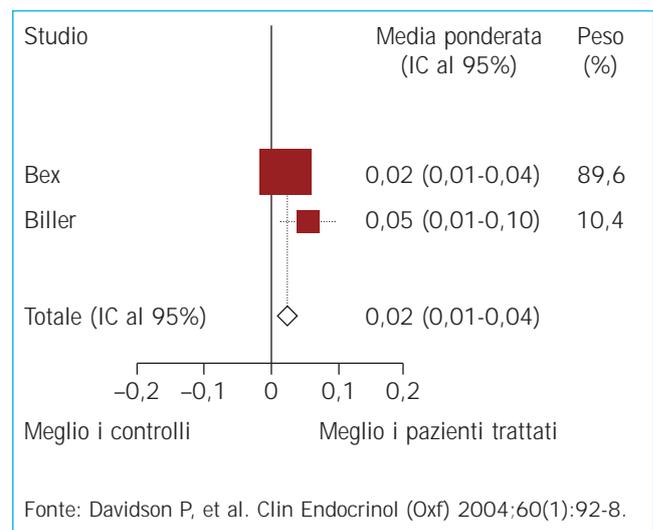
Notevoli miglioramenti nella qualità di vita sono stati descritti dopo 6 mesi di terapia con GH in soggetti adulti con GHD severo [28,51] e questo è stato a lungo considerato il vero obiettivo della terapia con GH nei pazienti affetti da GHD (Tab. 3). Tuttavia, altri studi hanno dimostrato che il grado di miglioramento della qualità di vita sembra non essere proporzionale alle variazioni dei livelli di IGF-1 [52-54]; in pratica ciò significa che se la qualità di vita in assenza di terapia è discreta, i miglioramenti ottenibili con la terapia saranno modesti [55]. In ogni caso alcuni studi a lungo termine hanno dimostrato miglioramenti significativi della qualità di vita nei soggetti sottoposti a trattamento [56].

### Effetti collaterali

Gli effetti collaterali del trattamento sostitutivo con GH sintetico sono in genere rari, quando le dosi sono adeguate; nelle fasi iniziali della terapia è utile controllare periodicamente glicemia, funzione tiroidea e surrenalica, per la possibilità di comparsa/peggioramento di ipotiroidismo e/o iposurrenalismo secondari (si veda sopra).

Gli effetti collaterali più noti sono: ritenzione idrica ed edemi, sindrome del tunnel carpale, artromialgie, parestesie, ginecomastia; pancreatiti (meccanismo sconosciuto).

Esistono alcune *controindicazioni assolute*: il GH non va somministrato in pazienti neoplastici o con ipertensione endocranica benigna, retinopatia diabetica (rarissima complicanza) e nei pazienti critici in terapia intensiva (livello di



**Figura 4** La terapia sostitutiva con GH sembra migliorare la densità ossea in presenza di deficit di ormone della crescita dell'adulto dopo 18 mesi

**Tabella 3** Meccanismi attraverso i quali l'ormone somatotrofico migliora la qualità di vita nei pazienti con sindrome da deficit di ormone della crescita nell'adulto

Umore
Miglioramento della qualità del sonno e dell'appetito
Modificazione del metabolismo della dopamina
Incremento della produzione di endorfina
Memoria e aspetti cognitivi
Miglioramento della qualità del sonno e dell'appetito
Incremento del flusso ematico cerebrale
Incremento delle comunicazioni intracellulari
Incremento dell'espressione dei recettori per l'N-metil-D-aspartato (NMDA) e della plasticità delle sinapsi
Modificazione della produzione del fattore d'inibizione del rilascio di somatotropina (SRIF)
Energia e attività fisica
Aumento della sudorazione
Aumento della massa magra e riduzione di quella grassa
Aumento della gittata cardiaca
Miglioramento della funzione polmonare
Miglioramento della produzione di globuli rossi

Fonte: modificata da Hull KL, et al. *J Endocrinol* 2003;179(3): 311-33.

evidenza basso). Se dopo un anno di terapia ben condotta il quadro clinico non è migliorato, occorre valutare l'ipotesi di una sua sospensione.

## Bibliografia

- [1] de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16(1):63-86.
- [2] Rosen CJ. Growth hormone and aging. *Endocrine* 2000;12(2):197-201.
- [3] Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):382-95.
- [4] Toogood AA. Growth hormone (GH) status and body composition in normal ageing and in elderly adults with GH deficiency. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):105-11.
- [5] Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 2003;148(Suppl 2):S9-14.
- [6] Suppl. ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007. Serie generale. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Ministero della Sanità, Commissione Unica del Farmaco. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci: Nota 39.
- [7] Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;146(2):104-15.
- [8] Wüster C, Slenczka E, Ziegler R. Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: need for additional growth hormone substitution? *Klin Wochenschr* 1991;69(16):769-73.
- [9] Degerblad M, Grunditz R, Hall K, Sjöberg HE, Säaf M, Thorén M. Substitution therapy with recombinant growth hormone (somatrem) in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987;337:170-1.
- [10] Rosén T, Wirén L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(1):111-6.
- [11] Hull KL, Harvey S. Growth hormone therapy and quality of life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J Endocrinol* 2003;179(3):311-33.
- [12] McGauley GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;356:70-2.
- [13] Almqvist O, Thorén M, Säaf M, Eriksson O. Effects of growth hormone substitution on mental performance in adults with growth hormone deficiency: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1986;11(3):347-52.
- [14] Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, et al. Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):3950-5.
- [15] Li Voon Chong JS, Benbow S, Foy P, Wallymahmed ME, Wile D, MacFarlane IA. Elderly people with hypothalamic-pituitary disease and growth hormone deficiency: lipid profiles, body composition and quality of life compared with control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(5):551-9.
- [16] McCallum RW, Petrie JR, Dominiczak AF, Connell JM. Growth hormone deficiency and vascular risk. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(1):11-24.
- [17] Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46(1):75-81.
- [18] Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336(8710):285-8.
- [19] Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001;357(9254):425-31.
- [20] Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):669-74.
- [21] Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1789-93.
- [22] Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):662-6.
- [23] Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(6):1173-9.
- [24] Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989;70(262):145-60.

- [25] Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med* 1986;81(3):457-62.
- [26] Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1621-34.
- [27] Monson J, Nussey S. Adult growth hormone (GH) treatment [Topical briefings]. Society for Endocrinology, 2001.
- [28] Monson JP, Abs R, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *Pharmacologia and Upjohn International Metabolic Database. Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(3):281-9.
- [29] Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(6):735-40.
- [30] Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):379-81.
- [31] Hoffman DM, Nguyen TV, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;344(8920):482-3.
- [32] Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni F. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine* 2001;15(1):29-38.
- [33] Attanasio R, Cozzi R, Dorizzi RM, Martinelli M. Manuale per la diagnostica e l'inquadramento della patologia ipotalamo-ipofisaria. AME-ANIE-SIMEL, 2006:70-1.
- [34] Attanasio R, Cozzi R, Dorizzi RM, Martinelli M. Manuale per la diagnostica e l'inquadramento della patologia ipotalamo-ipofisaria. AME-ANIE-SIMEL, 2006:56.
- [35] Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Freund J, Ho KK. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):72-7.
- [36] Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, et al. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42(2):179-89.
- [37] Johannsson G, Mårin P, Lönn L, et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):727-34.
- [38] Bengtsson BA, Edén S, Lönn L, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(2):309-17.
- [39] Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, et al. 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(5):2048-56.
- [40] Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3762-9.
- [41] Attanasio AF, Bates PC, Ho KK, et al; Hypopituitary Control and Complications Study International Advisory Board. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status. 3-year results from the HypoCCS Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1600-6.
- [42] Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321(26):1797-803.
- [43] 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(5):559-67.
- [44] 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(8):2596-602.
- [45] Attanasio AF, Howell S, Bates PC, et al. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3368-72.
- [46] Svensson J, Sunnerhagen KS, Johannsson G. Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2061-9.
- [47] Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125(11):883-90.
- [48] Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):970-6.
- [49] Davidson P, Milne R, Chase D, Cooper C. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(1):92-8.
- [50] American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 2003;9(1):64-76.
- [51] Toogood AA, Shalet SM. Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):131-6.
- [52] Rosillio M, Blum WF, Edwards DJ, et al. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1684-93.
- [53] Murray RD, Shalet SM. Adult growth hormone replacement: lessons learned and future direction. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4427-8.
- [54] Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, et al. Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51(5):565-73.
- [55] Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3184-9.
- [56] Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(3):363-70.