

Wpływ suplementacji hormonu wzrostu (GH) na wybrane czynniki modulujące ryzyko sercowo-naczyniowe

Influence of growth hormone (GH) replacement therapy on selected factors modulating cardiovascular risk

Mikołaj Czerwiński, lek. Paweł Szandorowski, dr hab. Michał Wiciński, prof. UMK

Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

■ **Słowa kluczowe:** hormon wzrostu, układ krążenia, ryzyko sercowo-naczyniowe.

■ **Keywords:** growth hormone, cardiovascular system, cardiovascular risk.

■ **Abstract:** Impact of growth hormone (GH) on cardiovascular system is an important aspect of its activity. Results of numerous researches show positive impact of supplementation of GH on cardiovascular risk. Impact of GH on each of cardiovascular risk components is variable and depends on many factors, including age and sex. Growth hormone have both, positive and negative activity. Amelioration of lipid profile and improvement of cardiac parameters among patients with heart failure can be included into positive aspects of this activity. In contrary, negative effects of GH supplementation include hypertension and insulin resistance. However, diabetes mellitus occurs very rare as a complication of GH supplementation. Relying on currently available literature it cannot be clearly told, that supplementation of GH cause decrease of cardiovascular risk. However, available results of researches indicate a truth of this hypothesis.

■ Wprowadzenie

Wpływ zaburzeń hormonalnych na układ sercowo-naczyniowy był tematem wielu prac w ostatnich latach. Popularność tego tematu wynika zarówno ze zwiększającej się zachorowalności na choroby układu endokrynnego, jak również z braku odpowiedzi na wiele ważnych kwestii związanych z tym tematem.

Niedobór hormonu wzrostu jest chorobą o niejednorodnej etiologii, która może wystąpić zarówno w dzieciństwie (*childhood onset growth hormone deficiency* – **CO-GHD**), jak i w wieku dorosłym (*adult onset growth hormone deficien-*

cy – **AO-GHD**) [1], przy czym CO-GHD występuje trzy razy częściej (3: 10 000) od AO-GHD [2].

Do przyczyn wystąpienia GHD zalicza się niedoczynność przysadki (hipopituitarizm), urazy, nowotwory oraz operacje przysadki.

W związku z chorobą występuje niski wzrost, a także wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak zaburzenie składu ciała, nieprawidłowy profil lipidowy, insulinooporność i nadciśnienie, co przekłada się na zwiększoną zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) w tej populacji [3] oraz śmiertelność z powodu incydentów sercowo-naczyniowych

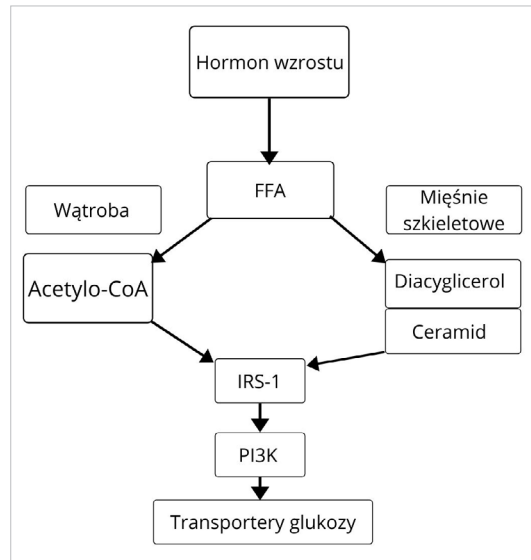
[4,5]. Tak poważne konsekwencje sprawiają, że potrzebne jest znalezienie skutecznej terapii, która doprowadzi do zmniejszenia śmiertelności z powodu CVD u pacjentów z GHD. Jedną z najważniejszych metod leczenia jest suplementacja hormonu wzrostu. Wynika to z założenia, że zaburzenia w układzie krążenia są skutkiem braku równowagi hormonalnej, a zwłaszcza zaburzenia osi GH-IGF1, przy czym niekorzystny wpływ wywiera zarówno niedobór, jak i nadmiar GH [6].

Celem niniejszej pracy jest określenie znaczenia suplementacji hormonu wzrostu (*growth hormone* – GH) dla układu sercowo-naczyniowego [ryc.1], a przede wszystkim odpowiedź na pytanie, czy suplementacja GH u pacjentów z niedoborem tego hormonu prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

■ Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny (MetS) to określenie współistniejących zaburzeń metabolicznych, do których zalicza się otyłość brzuszną, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię oraz insulinooporność [7]. MetS dotyczy ok. 20-30% populacji w krajach wysoko rozwiniętych [46], natomiast w grupie osób z GHD ryzyko wystąpienia MetS jest dwa razy wyższe od populacyjnego [48]. Jego występowanie wiąże się z 9% wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [47]. **Nie można jednoznacznie określić, czy suplementacja GH wśród pacjentów z GHD wpływa na zachorowalność na MetS.**

Niektóre prace wykazały, że pacjenci z niedoborem hormonów przysadki mózgowej (hipopituitarizm) po zastosowaniu terapii substytucyjnej hormonem wzrostu mają takie samo ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych, jak osoby ze zdrowej populacji [48]. Natomiast wyniki badań przeprowadzone na dużych grupach pacjentów z GHD nie potwierdzają wpływu suplementacji GH na częstość występowania MetS ani na ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [49,50].



Ryc. 1. Działanie GH w układzie krążenia (opracowanie własne)

Metaanaliza opracowana przez Verhelst i wsp. [49] nie pozwala jednoznacznie określić, czy pacjenci ze współistniejącym zespołem metabolicznym i GHD odnoszą korzyść z suplementacji hormonu wzrostu. Po rocznej obserwacji w całej grupie badanych wzrosła liczba pacjentów z MetS (z 46,9% do 48,2% populacji badanych, $p=ns$). Największą zapadalność na zespół metaboliczny zaobserwowano wśród mężczyzn po 60. r.ż. oraz wśród kobiet przed 40. r.ż.

Roczna suplementacja spowodowała zmniejszenie liczby pacjentów z długością obwodu brzucha powyżej normy, jednocześnie zwiększyła się liczba pacjentów z insulinoopornością oraz zbyt niskim stężeniem HDL-C we krwi [49]. Nie zmniejszyła się jednak częstość występowania MetS, co spowodowane jest brakiem wpływu GH na występowanie insulinooporności [49].

Wśród pacjentów, u których zespół metaboliczny zdiagnozowano na początku badania, ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego było o 66% wyższe, pomimo suplementacji GH, w porównaniu ze zdrowymi osobami. Podobne wnioski w swoim artykule wyciąga Attanasio i wsp. [50]. Trzyletnia suplementacja GH u pacjentów z AO-GHD zmniejszyła jedynie częstość

występowania nadwagi i otyłości, natomiast wzrosła liczba pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo i nadciśnieniem tętniczym. Wzrost liczby pacjentów z insulinoopornością może być związany z wcześniejszym występowaniem otyłości, jednak stosowanie dawek GH większych od dawki maksymalnej (0,25 IU/kg masy ciała/tydzień), przez przynajmniej rok [51] może zmniejszyć insulinooporność również u tych pacjentów [50].

■ Dyslipidemia

Miażdżyca jest patologicznym procesem zachodzącym w naczyniach, który klinicznie objawia się jako choroba sercowo-naczyniowa (CVD). Do rozwoju miażdżycy prowadzi wysokie stężenie cholesterolu całkowitego – TC (200 mg/dl), wraz z nieprawidłowym profilem lipidowym (dyslipidemia). Oprócz tego niezależnym czynnikiem zwiększającym zachorowalność na CVD jest podwyższone stężenie LDL-C we krwi, które zwiększa ryzyko zachorowania prawie dwukrotnie [14].

Zmniejszenie lipidemii w każdym wieku powoduje spadek ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, jednak obserwacje z badań wskazują, że największe korzyści odnoszą mężczyźni poniżej 70. r.ż. [15]. **Działanie antyaterogenne GH opiera się na dwóch mechanizmach – poprawie profilu lipidowego [20-22] oraz zmniejszeniu stanu zapalnego w obrębie śródbłonna naczyń przez redukcję wolnych rodników tlenowych dzięki IGF-1 [104,108].**

Głównym punktem uchwytu dla GH w oddziaływaniu na metabolizm cholesterolu jest VLDL [16]. Hormon wzrostu stymuluje oksydację kwasów tłuszczowych zawartych w hepatocytach [17] oraz apolipoproteiny B (apoB) – białkowego komponentu VLDL. W warunkach niedoboru GH dochodzi do spadku intensywności tego procesu lub jego zatrzymania, co prowadzi do stłuszczenia wątroby [17] – jednego z objawów GHD. Jednocześnie suplementacja GH powoduje zmniejszenie stężenia VLDL z powodu zwiększenia intensywności przemiany tej lipoproteiny w LDL [16]. Jest to związane ze zwiększeniem

sekrecji apoB i jej eliminacją z osocza, który to proces determinuje tempo przemiany wszystkich lipoprotein zawierających apoB – VLDL, IDL i LDL [18]. Sekrecja VLDL zwiększa się pod wpływem zwiększenia dostępności substratów – wolnych kwasów tłuszczowych (FFA). GH stymuluje lipazę zależną od hormonu oraz zapobiega restryfikacji FFA, dzięki czemu wzrasta ich ilość w hepatocytach [56] i mogą one zostać wykorzystane do syntezy VLDL. Natomiast zwiększenie eliminacji VLDL jest skutkiem zwiększenia aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL), większej ilości receptorów dla LDL (LDLRs) oraz białka związanego z receptorem (LDLRP) [18]. GH powoduje zwiększenie ilości LDLR zarówno stymulując syntezę mRNA, jak i białka receptorowego [104,105].

U dzieci z niedoborem GH znaczenie ma również dany fenotyp apolipoproteiny E [22]. Apolipoproteina ta występuje w 3 izoformach: apoE2, apoE3 i apoE4 [108]. Remnanty VLDL zawierające tę ostatnią izoformę są najszybciej eliminowane z osocza. Jeśli przeważnie występującą izoformą jest apoE4, pod wpływem terapii substytucyjnej GH notuje się znaczniejsze zmniejszenie stężenia [22] niż przy przewadze pozostałych izoform.

Ważnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, który ulega zmniejszeniu przy zastosowaniu suplementacji GH, jest stężenie LDL-C [16], (tab. 1). Wpływ GH polega w większym stopniu na wzroście katabolizmu LDL, niż na zmniejszeniu jego wytwarzania [7]. Głównym mechanizmem, przez który dochodzi do zmniejszenia stężenia LDL-C, jest wzrost liczby receptorów dla LDL (LDLR) [20,21,29], których gęstość jest najważniejszym czynnikiem zwiększającym klirens LDL. Hormon wzrostu skraca także czas, w którym do cząsteczki LDL przyłączona jest apolipoproteina B, co jest czynnikiem determinującym tempo eliminacji lipoprotein tej frakcji z krwi [18,20]. Wywierany w ten sposób efekt hipolipemizujący przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto, w działaniu na stężenie LDL-C, hormon wzrostu

wykazuje działanie addytywne ze statynami [60], co poszerza jego zastosowanie w terapii hipolipemizującej. Należy dodać, że metaanaliza przeprowadzona przez Newman i wsp. [24] pokazała, że wielkość dawki, w jakiej suplementowano GH (według autorów – dawka niska – 0,01 mg/kg/dobę, dawka wysoka – 0,01 mg/kg/dobę), nie ma wpływu na poprawę profilu lipidowego.

Wpływ GH na stężenie trójglicerydów (TG) nie został jeszcze dokładnie określony.

W literaturze opisano wyniki badań, w których stwierdzono spadek stężenia TG pod wpływem suplementacji GH [21], ale w obserwacji długoterminowej suplementacji trwającej 8 lat nie odnotowano tego efektu [23]. Wpływ suplementacji GH na triglicydemię jest związany również z tym, jakie niedobory hormonalne występują u pacjenta – u osób z panhipopituitarizmem wpływ GH zmniejszający poziom TG jest bardziej widoczny niż u pacjentów z izolowanym niedoborem GH [25]. Wiadomo również, że zarówno w wątrobie, jak i w mięśniach szkieletowych GH zwiększa magazynowanie tej frakcji lipoprotein – w mięśniach szkieletowych TG są pobierane dzięki LPL, natomiast w wątrobie GH zmniejsza ich rozpad przez hamowanie lipazy zależnej od hormonów (HSL) oraz oksydacji przez PPARy [103].

Niewyjaśniony pozostaje także wpływ suplementacji GH na stężenie HDL-C we krwi. W literaturze można znaleźć badania, których wyniki wskazują, że suplementacja GH ma wpływ na

stężenie HDL-C [26-28], jak i takie, z których wynika, że terapia substytucyjna GH nie ma wpływu na poziom tej lipoproteiny [20,29]. W badaniu przeprowadzonym przez Horikawa i wsp. [30] postawiono hipotezę, że wpływ GH na HDL-C może zależeć od wielkości dawki suplementowanego hormonu. Po 12-miesięcznej terapii HDL-C wzrosło znacząco, ale jedynie w grupie pacjentów, u których zastosowano małą dawkę GH (0,033 mg/kg/dzień). U pacjentów, którym GH suplementowano w dużej dawce (0,067 mg/kg/dzień), stężenie HDL-C pozostało bez zmian. Natomiast w tej grupie doszło do istotnego zmniejszenia stężeń cholesterolu całkowitego i LDL-C. Według innego badania [27] również wzrost stężenia HDL-C pod wpływem suplementacji GH jest znacząco większy wśród kobiet.

Należy wspomnieć także o metaanalizie przeprowadzonej przez Giagulli i wsp. [19]. Jej wyniki potwierdzają hipolipemizujący efekt GH, jednocześnie wskazując, że nie wiąże się to ze spadkiem ryzyka sercowo-naczyniowego w grupach pacjentów zarówno z izolowanym niedoborem GH, jak i panhipopituitarizmem.

■ Układ krzepnięcia

Znaczenie czynników układu krzepnięcia na ryzyko sercowo-naczyniowe jest przedmiotem wielu badań [31-34]. Jedynie dla niektórych czynników udowodniono wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Podwyższony poziom czynników IX i XI

Tabela 1. Hormon wzrostu w patogenezie miażdżycy (opracowanie własne)

L.p.	Frakcja lipoprotein	Działanie GH	Mechanizmy
1.	Triglicerydy	Zmniejszenie stężenia w osoczu	Działanie LPL
		Zwiększenie magazynowania w wątrobie	Hamowanie działania HSL, oksydacja
2.	VLDL	Zwiększenie wytwarzania w hepatocytach	Zapobieganie estryfikacji FFA, oksydacja FFA i apoB
		Przyspieszenie eliminacji	Zwiększenie ilości LDLR, zwiększenie aktywności LPL
3.	LDL, IDL	Zmniejszenie stężenia w osoczu	Zwiększenie ilości LDLR
4.	HDL	Zwiększenie stężenia w osoczu	Nieznane

zwiększa ryzyko zawału serca u osób rasy czarnej [34]. Wzrost tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) i kompleksów t-PA z inhibitorem aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) jest wskaźnikiem przebytego incydentu wieńcowego [32], co również stanowi czynnik zwiększający ryzyko kolejnego incydentu.

Zróznicowanie sposobu wydzielania hormonu wzrostu u kobiet i mężczyzn powoduje, że u obu płci ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, jest inne. **U mężczyzn GH wydzielany jest pulsacyjnie, u kobiet z kolei wydzielanie GH ma charakter ciągły** [57]. Skutkiem jest wydłużenie czasu tworzenia skrzepu oraz zmniejszone przekształcanie protrombiny w trombinę płci żeńskiej. Potwierdzają to wyniki badania przeprowadzonego przez Wong i wsp. [57]. Badanie potwierdziło, że samce myszy są w większym stopniu narażone na wystąpienie zatorowości płucnej od samic. Suplementacja GH naśladująca sposób wydzielania GH u samców (2 µg/g masy ciała podawane 2 razy na dobę) powodowała skrócenie czasu tworzenia się skrzepu, zwiększenie aktywności czynników krzepnięcia (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX i FXI) oraz zmniejszenie ekspresji genów kodujących czynniki przeciwkrzepliwe – białko C, antytrombina, kofaktor heparyny II (tab. 2), u samic z grupy badawczej, w porównaniu ze zdrowymi samicami oraz samicami z GHD, u których nie suplementowano GH. Suplementacja GH naśladująca sposób wydzielania występujący u samic (28 µg/g masy ciała podawane we wlewie ciągłym przez 7 dni) wywoływała odwrotne efekty – wydłużenie czasu tworzenia skrzepu, zmniejszenie aktywności czynników krzepnięcia oraz wzrost ekspresji genów kodujących czynniki przeciwkrzepliwe.

Zmienna ekspresja genów kodujących czynniki przeciwkrzepliwe, jak i inne białka produkowane przez wątrobę wynika z odmiennego sposobu wydzielania GH u kobiet i mężczyzn [57,58]. Podczas aktywacji receptora dla GH przyłącza się do niego również przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 5b (STAT5b).

Jest on głównym czynnikiem determinującym dymorfizm płciowy w wydzielaniu wątrobowym [58]. U kobiet w wątrobie jest on aktywowany w sposób ciągły, chociaż w niewielkim stopniu, natomiast w wątrobach mężczyzn jest aktywowany tylko okresowo, w czasie wydzielania GH. Powoduje to supresję genów aktywowanych głównie w wątrobie u mężczyzn, takich jak *Cyp2d9* i *Mup3*, natomiast zwiększa ekspresję genów, które są aktywowane przede wszystkim w wątrobie u kobiet, np. *Cyp2b9* i *Cyp2b10* [59].

Inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) to białko z rodziny inhibitorów proteaz serynowych (SERPIN), blokujące działanie zarówno tkankowego (t-PA), jak i urokinazowego aktywatora plazminogenu (u-PA). t-PA i u-PA przekształcają plazminogen do plazminy (proteaza serynowa), która rozkłada fibrynę. PAI-1 inhibując działanie t-PA i u-PA, zapobiega aktywacji plazminogenu i stabilizuje fibrynę [39]. Zwiększone stężenie PAI-1 we krwi występuje, oprócz okresu pozawałowego [32], również w przewlekłej chorobie nerek [39] oraz w zespole metabolicznym, w tym przy otyłości brzusznej i hiperinsulinemii [40]. Stężenie PAI-1 wzrasta również z wiekiem [41].

W badaniach klinicznych wykazano wpływ hormonu wzrostu jedynie na niektóre z elementów układu hemostazy, z których najlepiej opisano działanie zmniejszające poziom PAI-1 oraz antygenów t-PA [35-38].

W badaniu randomizowanym, przeprowadzonym przez DiMinno i wsp. [35] na 596 pacjentach z GHD, wykazano, że suplementacja GH powoduje spadek stężenia PAI-1 we krwi. Uczestnikom badania podawano GH w dawkach 3 i 6 µg/kg/d (przez 3 miesiące każdą z dawek) lub 6 i 12 µg/kg/d (również podawane przez 3 miesiące). Ważnym zjawiskiem zaobserwowanym podczas badania był wpływ zwiększenia insulinemii na poziom PAI-1. W grupie pacjentów, u których stężenie insuliny wzrosło o ponad 13%, nie zaobserwowano spadku poziomu PAI-1. Natomiast wśród pacjentów, u których poziom insuliny wzrósł o mniej niż 13%, spadek stężenia PAI-1 we krwi wynosił ok.

15% w stosunku do wartości wyjściowej. W tej drugiej grupie uczestników badania wystąpił również podobny spadek poziomów białka C, białka S oraz aktywowanego czynnika VII (FVIIact). Spadek stężeń białek C i S w osoczu po okresie suplementacji GH jest prawdopodobnie wskaźnikiem adaptacji uszkodzonego układu fibrylizacji do warunków prawidłowych [35,42].

Podobne zmiany zaobserwowano u pacjentów z akromegalią – poziom białek C i S był niższy niż u osób z grupy kontrolnej [43]. Jednocześnie u pacjentów z akromegalią podwyższone jest stężenie PAI-1, fibrynogenu oraz inhibitora fibrylizacji aktywowanego trombiną (TAFI). TAFI to proteaza hamująca przyłączanie plazminogenu do trombiny [44]. Jej podwyższony poziom jest związany z takimi zdarzeniami jak zakrzepica żylna [8] i udar niedokrwienny [10].

Otrzymane wyniki sugerują prozakrzepowe działanie hormonu wzrostu w stężeniach powyżej fizjologicznego. Należy dodać, że u osób chorujących wcześniej na akromegalię, pod wpływem suplementacji GH wzrasta względem zdrowej populacji znormalizowany współczynnik umieralności (SMR) z powodu chorób sercowo-naczyniowych [9].

Do czynników ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zaliczono również podwyższone stężenie fibrynogenu w osoczu [12,13], jednak wpływ suplementacji GH na ten czynnik nie został jednoznacznie potwierdzony. Zarówno u dorosłych [37], jak i u dzie-

ci [11] z GHD występuje nadmiar fibrynogenu. Wyniki badania Capalbo i wsp. [11], w którym przez 2 lata podawano GH grupie dzieci z GHD w dawkach 25–30 µg/kg/d, wskazują na spadek poziomu fibrynogenu w porównaniu do grupy kontrolnej ($291,2 \pm 52,4$ vs $259,8 \pm 47$ mg/dl, $P = 0,022$). Natomiast wśród dorosłych przeprowadzono badania, których wyniki wskazują zarówno na zmniejszanie fibrynogenu [36], jak i brak wpływu na ten parametr [37].

W literaturze istnieją również prace dotyczące wpływu suplementacji GH na poziom czynnika VIII [36] i czynnika von Willebranda [35,37]. Ich wyniki nie potwierdzają wpływu hormonu wzrostu na te parametry.

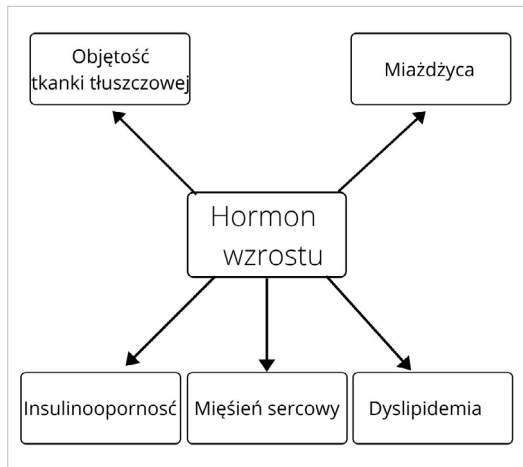
■ Wpływ na insulinooporność

Wielu badaczy twierdzi, że suplementacja GH powoduje powstanie insulinooporności [49]. Jedynie nieliczne badania wskazują na brak wpływu suplementacji GH na ten proces [68]. Insulinooporność w przebiegu terapii substytucyjnej powstaje w wyniku działania hormonu wzrostu na hepatocyty, miocyty mięśni szkieletowych i adipocyty [62].

GH powoduje wzmoczoną lipolizę, przede wszystkim w tkance tłuszczowej trzewnej [63], czego skutkiem jest uwalnianie FFA. Zwiększona lipoliza jest spowodowana zarówno bezpośrednim działaniem lipolitycznym GH, a także zwiększeniem odpowiedzi na stymulację β-andrenergiczną, aktywującą cyklazę adeny-

Tabela 2. Wpływ hormonu wzrostu na układ homeostazy (opracowanie własne)

L.p.	Element układu homeostazy	Mechanizmy działania GH
1	PAI-1	Zwiększenie stężenia PAI-1
2	FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX i FXI	Zwiększenie aktywności wymienionych czynników krzepnięcia przy suplementacji naśladującej sposób wydzielania osobników męskich
3	Białko C, antytrombina, kofaktor heparyny II	Zmniejszenie ekspresji genów kodujących wymienione czynniki
4	Fibrynogen	Zwiększenie stężenia w osoczu



Ryc. 2. Wpływ GH na metabolizm glukozy (opracowanie własne)

lową [65]. Podwyższone stężenie FFA w surowicy powoduje zwiększenie stężeń acetylo-CoA w hepatocytach oraz ceramidu i diacylglicerolu (DAG) w miocytach mięśni szkieletowych [64], czego efektem jest supresja substratu dla receptora insulinowego (IRS-1) [62,63]. Zjawisko to polega na aktywacji przez DAG kinazy białkowej C, przez co zwiększa się fosforylacja seryny Ser307, a zmniejsza fosforylacja tyrozyny w IRS-1 [64]. Ten ostatni proces skutkuje zmniejszoną aktywnością PI3K w hepatocytach i w mięśniach szkieletowych, przez co na błonach komórkowych występuje zmniejszona ilość transporterów glukozy GLUT4 [64] (ryc. 2). Dodatkowo, acetylo-CoA pobudza w hepatocytach karboksylazę pirogronianową oraz karboksykinazę fosfoenolopirogronianową, które uczestniczą w procesie glukoneogenezy [62].

Wzrost insulinooporności podczas terapii zastępczej GH u pacjentów z GHD może być tłumaczony jako skutek zbyt dużego stężenia hormonu wzrostu w osoczu, spowodowanego suplementacją [52]. Standardowa dawka (0,3 mg/dobę) przekracza znacznie fizjologiczny poziom produkcji GH u dorosłego (0,1 mg/dobę) [53]. W badaniu przeprowadzonym przez Yuen i wsp. [52] pacjentów z AO-GHD podzielono na dwie grupy. W jednej podawano GH przez 12 miesięcy w małej dawce

(0,1 mg/dobę), grupę tę oznaczono jako LGH. W drugiej grupie początkowo podawano GH w dawce 0,2 mg/dobę, po pierwszym miesiącu zwiększono po miareczkowaniu u każdego pacjenta do 0,3-0,4 mg/dobę, a w miesiącach od 3. do 12. stosowano dawkę średnio $0,48 \pm 0,24$ mg/dobę – grupę tę oznaczono jako SGH. W uzyskanych wynikach wykazano, że wśród pacjentów z grupy LGH, w porównaniu do grupy kontrolnej, w której nie suplementowano w ogóle GH, zmniejszył się poziom glukozy na czczo oraz zwiększyła się insulinooporność. Natomiast u pacjentów w grupie SGH zmniejszyła się jedynie masa ciała i poziom tkanki tłuszczowej, z kolei insulinooporność wzrosła.

Efekt zaobserwowany w powyższym badaniu [52] może wynikać z dwóch powodów. Duża dawka GH powoduje ekspresję produktów genów SOCS 3 i SOCS1, które hamują przekazywanie sygnału z receptora insulinowego (IR) [52,54]. Inną przyczyną jest zwiększenie stężenia IGF-II. IGF-II ma działanie antyapoptotyczne, prawdopodobnie uczestniczy w patogenezie insulinooporności [55]. Wzrost stężenia tego czynnika następuje pod wpływem SGH, natomiast LGH nie wywołuje takiego efektu [52]. W związku z tym u pacjentów ze współistniejącym GHD i cukrzycą typu 2 konieczna będzie redukcja dawki, w jakiej suplementowany jest GH, natomiast w pozostałej grupie pacjentów warto zweryfikować dotychczasowy model terapii tak, aby uniknąć powikłania w postaci insulinooporności.

Pacjenci z GHD częściej mają zwiększoną objętość tkanki tłuszczowej [61], co jest czynnikiem występowania insulinooporności, jednak w tej grupie wrażliwość na insulinę jest podwyższona [62]. Natomiast u pacjentów z akromegalią lub z GHD podczas terapii zastępczej hormonem wzrostu obserwuje się odwrotny efekt – zmniejszenie objętości tkanki tłuszczowej przy jednoczesnym zmniejszeniu wrażliwości tkanek na insulinę [62]. Niektóre badania wskazują jednak, że wpływ GH polegający na zmniejszeniu insulinooporności różni się w zależności od tkanki [66].

Warto wspomnieć o wpływie suplementacji GH na powstawanie cukrzycy typu 2. Wyniki badań są w tej kwestii niejednoznaczne. Na podstawie metaanalizy opracowanej przez Stocholm i Johannsson [66] ryzyko wystąpienia cukrzycy u pacjentów leczonych hormonem wzrostu wynosi 0-16,9%. Najbardziej narażeni na wystąpienie cukrzycy w przebiegu terapii substytucyjnej są pacjenci z wcześniejszą chorobą Cushinga i/lub akromegalią. **Jednak analiza wyników badań wskazuje, że wśród chorych suplementujących GH czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy są te same, co w ogólnej populacji** [66].

Na korzyść możliwego stosowania suplementacji GH u pacjentów zagrożonych cukrzycą przemawiają wyniki NordiNet International Outcome Study [67]. U 245 uczestników badania przez 4 lata suplementacji mierzono poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Średni poziom HbA_{1c} wyniósł 5,1% i utrzymywał się przez cały okres trwania badania. Jedynie u 7 uczestników badania wystąpiła cukrzyca, natomiast u 19 na podstawie obserwacji poziomu HbA_{1c} wywnioskowano poprawę tolerancji glukozy.

■ Wpływ na nadciśnienie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z powikłań akromegalii [69-71,73]; dotyczy 37% chorych [73], w związku z czym bardzo prawdopodobny jest udział GH w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Wśród pacjentów z akromegalią potwierdzono korelację między poziomem IGF-1 we krwi a wartościami ciśnienia tętniczego [69]. Jednak dokładny mechanizm powstawania nad-

ciśnienia tętniczego w przebiegu akromegalii i to, jak dużą rolę w tym procesie odgrywa nadmiar GH, pozostaje przedmiotem dyskusji [71].

Hormon wzrostu powoduje zwiększenie niektórych procesów prowadzących do powstania nadciśnienia tętniczego [70,71,73], jednak wyniki badań dostępnych w literaturze nie wskazują jednoznacznie, że suplementacja GH może prowadzić do jego rozwoju.

Potwierdzonym działaniem GH i IGF-1 jest zwiększenie objętości płynu zewnątrzkomórkowego przez wzrost stężenia jonów Na⁺ [70,71], co przekłada się na zwiększenie objętości osocza. Dodatkowo udowodniono, że u osób z nadciśnieniem tętniczym występuje większe stężenie jonów Na⁺ niż u osób z normotensją [71]. Zwiększenie stężenia sodu w osoczu jest związane z aktywacją kanałów sodowych w nerkowych kanalikach dystalnych przez IGF-1 [71]. Inną możliwą przyczyną zwiększenia natremii jest bezpośrednie działanie IGF-1 na pompy sodowo-potasowe w błonach miocytów mięśni szkieletowych, polegające na wzroście wypływu Na⁺ z miocytów [71]. Zwiększone stężenie poziomu Na⁺ i IGF-1 zaobserwowano również w grupie pacjentów z akromegalią i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego – według niektórych danych [70] aż 64,3% pacjentów z tej grupy ma nadciśnienie, w porównaniu z 16,7% bez obciążeń w wywiadzie rodzinnym.

Pośrednio do wzrostu ciśnienia tętniczego w przebiegu akromegalii przyczynia się również hiperinsulinemia. Powoduje to wzrost retencji sodu, aktywację układu RAA oraz hipertrofię naczyń. Wy-

Tabela 3. Hormon wzrostu w patogenezie insulinooporności (opracowanie własne)

	Działanie GH	Mechanizmy
Wolne kwasy tłuszczowe (FFA)	Zwiększenie uwalniania do krwi	Zwiększenie lipolizy
Acety-CoA	Zwiększenie stężenia	Zwiększenie aktywności cykazy adenylowej
LDL, IDL	Zmniejszenie stężenia w osoczu	Zwiększenie ilości LDLR
HDL	Zwiększenie stężenia w osoczu	Nieznane

nikająca z nadmiaru GH insulinooporność upośledza wazodylatację. Wszystkie te działania prowadzą do zwiększenia oporu naczyniowego, a w konsekwencji do wzrostu ciśnienia tętniczego [71].

Negatywny wpływ nadmiaru GH potwierdzają wyniki badania przeprowadzonego przez Coalo i wsp. [74]. Po 36 miesiącach leczenia, którego celem było zmniejszenie stężenia GH w osoczu, udało się uzyskać właściwy poziom GH (< 2,5 µg/l na czczo) u 76 ze 105 pacjentów. Przed wdrożeniem leczenia aż u 56 pacjentów występowało niekontrolowane nadciśnienie, natomiast po leczeniu u 15 pacjentów możliwe było odstawienie leków hipotensyjnych. Badanie to wymagałoby potwierdzenia na większej grupie pacjentów, jednak wskazuje na istotną rolę zbyt wysokiego stężenia GH w patogenezie nadciśnienia.

Niektóre dane wskazują, że niedobór GH również może skutkować nadciśnieniem tętniczym [75]. Wyniki jednego z badań przeprowadzonych na grupie 926 pacjentów z AO-GHD wskazują, że częstość występowania nadciśnienia w tej grupie, w porównaniu ze zdrową populacją, była wyższa o ok. 7-8% [76]. Za wzrost wartości ciśnienia tętniczego, zwłaszcza ciśnienia rozkurczowego może odpowiadać wzrost mięśniowego napięcia nerwów współczulnych (MSNA) [77] i brak równowagi współczulno-wagalnej (*sympathovagal imbalance*) [78], występujące również u osób po zawale serca oraz z cukrzycą. Powstanie MSNA tłumaczy hipoteza, według której norepinefryna pobudzająca współczulny układ autonomiczny, stymuluje również wydzielanie GHRH. W sytuacji niedoboru GH, wynikającej np. z niedoczynności przysadki mózgowej dochodzi do zwiększenia wydzielania norepinefryny, co prowadzi do zwiększenia poziomu GHRH [77]. Zjawiska zwiększonego napięcia współczulnego (MSNA) nie zaobserwowano u osób bez niedoboru GH [77]. Suplementacja GH nie powoduje powstania równowagi pomiędzy aktywnością układu współczulnego i przywspółczulnego [78].

Występowanie nadciśnienia tętniczego wśród pacjentów z GHD decyduje o sposo-

bie terapii tych pacjentów. Oprócz odpowiednio prowadzonej suplementacji GH, konieczne jest włączenie odpowiedniego leczenia hipotensyjnego [79,80]. Dotyczy to niektórych grup pacjentów z GHD, np. pacjentów z zespołem pustego siodła, u których ze zwiększoną częstotliwością występuje nadciśnienie [79], powodujące geometryczny przerost lewej komory serca (LVGR). Po przeprowadzeniu skutecznego leczenia za pomocą suplementacji GH, wśród pacjentów z wcześniej istniejącym przerostem lewej komory doszło do zwiększania hipertrofii mięśnia sercowego [79]. Analiza danych wykazała jednak brak korelacji między poziomem IGF-1 w osoczu a masą lewej komory serca (LVM), w związku z czym wykluczono zwiększenie hipertrofii mięśnia sercowego, jako efektu ubocznego terapii suplementacyjnej. Autorzy badania podkreślają, że leczenie hipotensyjne w tej grupie pacjentów jest ważne również z powodu zwiększonej częstotliwości występowania otyłości wśród pacjentów z GHD – zwiększona aktywność fizyczna, zalecana u tych pacjentów, wiąże się z kompensacyjnym wzrostem LVM [79].

■ Wpływ na niewydolność serca

Według różnych źródeł, GHD współistnieje w 32-53% przypadków przewlekłej niewydolności serca (CHF) [81]. Dodatkowo obniżone stężenie IGF-1 we krwi według badania Framingham zostało uznane za dodatkowy czynnik ryzyka zgonu [82]. Tak częsty powiązanie GHD z CHF jest tłumaczone trzema hipotezami: niedokrwieniem osi podwzgórze-przysadka, zmianami związanymi z zastojem w wątrobie, nadmiarem cytokin prozapalnych (m.in. IL-1, IL-6) i przewlekłym stanem zapalnym oraz wpływem terapii farmakologicznej stosowanej w CHF, zwłaszcza ACEI i β-blokerów, które wpływają na wydzielanie IGF-1 przez blokowanie szlaków sygnałowych dla IGF-1 [81]. Jednak same β-blokery według różnych badań przyczyniają się do zwiększenia wydzielania GH poprzez hamowanie receptorów β-adrenergicznych [83]. Receptory te pośredni-

czą w procesie zmniejszania wydzielania GH pod wpływem somatostatyny, której uwalnianie jest pobudzone przez aminy katecholowe [84].

W terapii CHF korzyści może przynieść suplementacja zarówno GH, jak IGF-1. Natomiast w warunkach in vitro działanie IGF-1 na mięsień sercowy zostało lepiej zbadane niż to samo działanie GH [85]. Substytucja IGF-1 wydłuża przeżywalność miocytów i powoduje wzrost kurczliwości serca [85]. Natomiast w stanie kacheksji spowodowanej ciężką HF występują w nadmiarze cytokiny prozapalne, zwłaszcza TNF- α , która powoduje zahamowanie działania IGF-1 przez zablokowanie genu IGF-1 i receptorów dla tego związku [86].

Bezpośrednim skutkiem działania GH na mięsień sercowy jest wzrost metabolizmu wewnątrzkomórkowego miocytów oraz masy mięśniowej serca (tab. 4).

Według niektórych badań powoduje wzrost zawartości kolagenu w macierzy zewnątrzkomórkowej. Natomiast IGF-1 niezależnie od GH przyczynia się, oprócz wzrostu masy serca, do zwiększenia produkcji białka w kardiomiocytach i ich hipertrofii [87]. W macierzy zewnątrzkomórkowej IGF-1 stymuluje syntezę kolagenu [85]. Z kolei wzrost kurczliwości mięśnia sercowego pod wpływem GH i IGF-1 zachodzi dzięki trzem mechanizmom: zwiększeniu ilości przekaźników Ca^{2+} , zwłaszcza pompy SERCA2, wzroście czułości filamentów na jony Ca^{2+} [88] oraz zmianom izoform miozyny [85]. Wzrost zagęszczenia pomp SERCA2 w kardiomiocytach sprawia, że

łatwiej dochodzi do rozkurczu, co działa zapobiegawczo przeciw przerostowi mięśnia LV [88].

W literaturze pojawiają się wiele propozycji dotyczących wykorzystania GH w terapii HF [81,85,88,89]. Wyniki starszych badań nie wskazują jednoznacznie na pozytywny efekt tego zastosowania suplementacji GH, jednak analiza wszystkich danych pozwala wysunąć wniosek, że **może to być skuteczny sposób leczenia przewlekłej niewydolności serca**.

Niejednoznaczność wyników badań dotyczących skuteczności leczenia CHF za pomocą GH ma różne przyczyny. Jedną z nich jest pozytywna korelacja poprawy parametrów sercowych ze zwiększeniem poziomu GH podczas terapii substytucyjnej [90,91]. Niepowodzenie terapii substytucyjnej dotyczy zwłaszcza części starszych pacjentów, u których występują objawy niedoboru GH wynikające z oporności na ten hormon; efekt poprawy parametrów sercowych będzie niezauważalny [90]. Jednak za główną przyczynę niepowodzeń stosowania suplementacji GH w terapii CHF należy uznać brak występowania GHD w grupach badawczych [92,93]. Aby potwierdzić tę tezę, Cittadini i wsp. [89] przeprowadzili badanie na grupie pacjentów ze współistniejącym GHD i CHF. Po trwającej rok suplementacji, w grupie badawczej zmniejszyło się stężenie BNP w surowicy, a wzrosło LVEF i szczytowy pobór tlenu. Podobne wyniki zaobserwowano po kolejnych 4 latach.

Należy również pamiętać o działaniach niepożądanych suplementacji GH w HF. **Istotne**

Tabela 4. Wpływ hormonu wzrostu na układ krążenia (opracowanie własne, szczegóły w tekście)

L.p.	Proces zachodzący w układzie krążenia	Stężenie GH w osoczu	Mechanizmy
1	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	W nadmiarze	Wzrost objętości osocza i jonów Na^+ , upośledzenie wazodylatacji
2	Przerost lewej komory serca (LVGR)	Niedobór (w zespole pustego siodła)	Brak potwierdzonych mechanizmów
3	Poprawa parametrów hemodynamicznych w niewydolności serca	Prawidłowe	Zwiększenie masy mięśnia sercowego

znaczenie ma wpływ GH na rozwój insulinooporności, a dalej cukrzycy. Jednak wyniki badania przeprowadzonego przez Cittadini i wsp. [89] nie wykazały takiego działania wśród pacjentów z GHD. Suplementacja GH nie zwiększa także ryzyka wystąpienia arytmii [90] ani ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych [89,90].

■ Dyskusja

Trudność w określeniu, w jaki sposób GH wpływa na układ sercowo-naczyniowy, wynika z różnorodności badań prowadzonych w tym zakresie. W części badań występuje niewielka grupa badawcza, w związku z czym wyniki mogą być nierепrezentatywne. Odmienny jest również dobór pacjentów do grupy badawczej. Z względu na zróżnicowane przyczyny GHD działanie terapii substytucyjnej na poszczególne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego może być inne w grupie pacjentów z tą samą jednostką chorobową. Przykładem może być działanie GH polegające na zmniejszaniu triglicerydemii – efekt ten jest silniej wyrażony u pacjentów z izolowanym niedoborem GH niż z panhipopituitarizmem [25].

Ważną kwestią, która dostarcza trudności w jednoznacznym określeniu wpływu GH na ryzyko sercowo-naczyniowe jest zróżnicowany wpływ na poszczególne czynniki składające się na to ryzyko [19]. Przy jednoczesnym korzystnym działaniu GH na profil lipidowy [20-22,25], składowe układu krzepnięcia działające na ryzyko sercowo-naczyniowe [35-38] czy poprawę funkcjonowania mięśnia sercowego [83,84,88-91], nie ma działania bądź występuje działanie niekorzystne na metabolizm węglowodanów [49] i nadciśnienie tętnicze [70,71,73].

Najlepiej potwierdzony został wpływ suplementacji GH na profil lipidowy. Wiele prac jednoznacznie potwierdza działanie zmniejszające stężenie LDL we krwi [16,18,20] i triglicerydemię [21], a zwiększające stężenie HDL [26-28].

Jednocześnie podkreśla się korzystną rolę suplementacji hormonu wzrostu na skład masy ciała. U osób, u których suplementowany

jest GH, mimo spadku całkowitej masy ciała, różnie udział suchej masy ciała (LST *lean soft tissue*) [94,95]. Spadek objętości tkanki tłuszczowej, oprócz zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, ma jeszcze inne istotne znaczenie w terapii substytucyjnej GH. Duża objętość tkanki tłuszczowej jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi insulinooporności, która przez wielu autorów została wskazana jako jeden z niepożądanych skutków substytucji GH [49,96]. Jednak stosunkowo nieczęsto dochodzi do rozwoju cukrzycy w przebiegu suplementacji GH [62]. Najczęściej jedynym widocznym efektem niekorzystnego działania GH na metabolizm węglowodanów pozostaje insulinooporność [94], a wyniki niektórych badań nie potwierdzają wystąpienia tego efektu [95]. Ponadto wyniki badań z przynajmniej 5-letnim *follow-up* wskazują, że zaburzenia w gospodarce węglowodanowej przy suplementacji GH są jedynie przejściowe i parametry laboratoryjne wskazujące na insulinooporność, takie jak podwyższony poziom insuliny na czczo, ulegają normalizacji [94,96,97] lub mogą ulec zmniejszeniu poniżej wartości wyjściowej, sprzed suplementacji [98]. Znaczenie ma również dawka, w jakiej suplementowany jest GH – przy niższych dawkach niekorzystne działanie na metabolizm węglowodanów jest słabiej wyrażone, natomiast częściej ujawniają się opisane powyżej korzystne efekty [99].

Udowodnione zostało, że niedobór hormonów przysadki mózgowej, w tym GHD, powodują dwukrotny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego [100-102]. W związku z tym można sądzić, że zastosowanie suplementacji GH, odwracające niekorzystne działanie niedoboru hormonów na układ sercowo-naczyniowy, powinno zmniejszać ryzyko wystąpienia CVD. **Jednak pomimo poznanego działania terapii substytucyjnej na poszczególne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wpływ suplementacji GH na całkowite ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zgonu z powodu CVD pozostaje nieudowodniony** [101,102]. Nie potwierdzają tego również dane zawarte w bazie da-

nych KIMS (Pharmacia and Upjohn International Metabolic Surveillance) [102]. Jednak analiza tych danych wskazuje, że pomimo ustąpienia objawów zespołu metabolicznego pod wpływem suplementacji GH, jego istnienie przed suplementacją zwiększa ryzyko wystąpienia nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 66% [49]. Niewykluczone, że jest to właśnie przyczyna, dla której substytucja GH w GHD nie powoduje zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Możliwe, że wcześniejsze wdrożenie terapii, przed wystąpieniem objawów MetS, spowodowałoby zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych, jak również śmiertelności z tego powodu.

■ Podsumowanie

Jak pokazują przedstawione wyniki badań, suplementacja hormonu wzrostu u pacjentów z GHD niesie pozytywne skutki.

Do korzyści z terapii substytucyjnej GH można zaliczyć poprawę profilu lipidowego, zmianę kompozycji ciała, a także poprawę kurczliwości serca. Przekłada się to na zwiększenie jakości życia pacjentów z GHD [49].

Niestety, wpływ na najważniejszy parametr, jakim jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, pozostaje dla tej terapii niepotwierdzony. Możliwe jest, że w układzie krążenia zachodzą trwałymi zmianami zaburzające jego działanie, w związku z czym interwencja w postaci terapii substytucyjnej nie jest w stanie skutecznie zapobiec nowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym i zgonom z tego powodu. Pomimo tego, jak wskazują przytoczone dane, korzyści z suplementacji GH powodują, że terapia ta powinna być stosowana u każdego pacjenta z niedoborem tego hormonu. © P

Mikołaj Czerwiński
mczerwiński96@wp.pl
Nadesłano: 25-08-2020

Piśmiennictwo:

1. Yuen KC, Tritos NA, Samson SL, Hoffman AR, Katznelson L. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: update on growth hormone stimulation testing and proposed revised cut-point for the glucagon stimulation test in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Endocr Pract.* 2016.
2. Arcopinto M et al. Growth Hormone Deficiency Is Associated with Worse

- Cardiac Function, Physical Performance, and Outcome in Chronic Heart Failure: Insights from the T.O.S.C.A. GHD Study. *PLoS One.* 2017.
3. van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert LJ, Heymans MW, Franken AA, Koppeschaar HP, van der Lely AJ, Drent ML. 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.
 4. Lithgow K, Chin A, Debert CT, Kline GA. Utility of serum IGF-1 for diagnosis of growth hormone deficiency following traumatic brain injury and sport-related concussion. *BMC Endocr Disord.* 2018.
 5. Ziagaki A, Blaschke D, Haverkamp W, Plöckinger U. Long-term growth hormone (GH) replacement of adult GH deficiency (GHD) benefits the heart. *Eur J Endocrinol* 2019.
 6. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008.
 7. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014.
 8. N.H. van Tilburg, F.R. Rosendaal, R.M. Bertina, Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 95 (2000).
 9. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res.* 2015.
 10. Montaner J, Ribo M, Monasterio J, Molina C., AlvarezSabin J, Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:1038-1040.

Całość piśmiennictwa dostępna na www.lekwpolsce.pl