

Клинични характеристики при възрастни пациенти с дефицит на растежен хормон от Япония: проучването HuroCCS

Клиничните характеристики на дефицита на растежния хормон при лицата от кавказката раса са добре дефинирани. Няма обаче големи клинични проучвания, изследвали характеристиките на растежния дефицит при възрастни японци. Целта на това проучване е да опише клиничните характеристики на дефицита на растежния хормон при възрастни японци въз основа на базата данни на проучването Huro Pituitary Control and Complications Study (N = 349). При преобладаващата част от участниците (280 от 349; 80.2%) началото на растежния дефицит е настъпило в зряла възраст. Хипоталамо-хипофизните тумори са добре известна причина за растежен дефицит при възрастните японци (247 от 349; 70.8%). Тези тумори са първични хипофизни аденоми при изява на тумора в зряла възраст (156 от 243; 64.2%) и герминативни клетъчни тумори (19 от 40; 47.5%) и краниофарингеоми (18 от 40; 45.0%) при изява на тумора в детска възраст. Преобладаващата част от участниците в проучването (310 от 349; 88.8%) имат множествен хипофизен хормонален дефицит. Най-честите подлежащи състояния за развитие на растежния дефицит са дислипидемия (195 от 349; 55.9%), стесняване на зрителните полета (67 от 349; 19.2%), хипертония (59 от 349; 16.9%) и чернодробно заболяване (54 от 349; 15.5%). Качеството на живота се понижава при растежен дефицит в сравнение със здрави лица от същия пол и възраст. Проучването показва, че клиничните характеристики на растежния дефицит при японски пациенти са подобни на тези при пациентите от кавказката раса. Потвърдението на тези клинични характеристики подобрява способността за диагностика и лечение на дефицита на растежния хормон.

Дефицитът на растежния хормон в зрялата възраст води до промяна на конституцията на тялото, абнормна промяна на липидния, глюкозния и въглехидратния метаболизъм, промяна на костния метаболизъм, понижено качество на живот и на физическата активност и повишено смъртноста поради сърдечно-съдови заболявания.¹⁻³ Много проучвания потвърдиха, че заместващата терапия с растежен хормон, одобрена за приложение в САЩ и Европа през 90-те години,⁴ подобрява много от страничните ефекти на дефицита на растежния хормон.⁵ Тези проучвания дадоха и повече знания за изходните клинични характеристики на растежния дефицит при възрастни.

Въпреки че общата клинична картина на дефицита на растежен хормон при възрастни от кавказката раса е добре известна, има данни за клинични различия при различните раси.⁶⁻⁹ Данните показват, че клиничната картина на дефицита на растежен хормон при японци са сходни с тези на представителите на кавказката раса.¹⁰⁻¹⁵ Проучванията, проведени в Япония до този момент, са били малки клинични проучвания, които може да не отразяват характеристиките на растежния дефицит при японците, наблюдавани в клиничната практика. Необходимо са големи клинични проучвания, които да оценят прецизно клиничните характеристики на възрастните японци с растежен дефицит.

Дефинирането на тези клинични характеристики ще подобри способността на клиницистите за диагностициране и лечение на дефицита на растежен хормон при възрастните японци.

Целта на проучването е да бъдат описани клиничните характеристики на дефицита на растежния хормон – етиологична причина, конституция на тялото, метаболизъм и качество на живота, при възрастни японци с растежен дефицит. Участниците в проучването са включени в проучването Huro Pituitary Control and Complications Study (HuroCCS),¹⁶ постмаркетингово наблюдационно проучване с пациенти на заместваща терапия с растежен хормон (одобрена в Япония през 2006 г.).

Материали и методи

Дизайн на проучването

Всички участници от това проучване са участници в проучването НуроССS¹⁶ между април 2006 г. и март 2009 г. в 122 клиници в Япония.

Проучването НуроССS е проведено в съответствие на Декларацията от Хелзинки и Добрата постмаркетингова практика и е одобрено от бордовете на всички участващи страни. Всеки участник е дал информираното си съгласие. Участниците не са задължени да приемат заместваща терапия с растежен хормон след даването на информирането си съгласие. Поради това не всички участници в проучването са на заместваща терапия с растежен хормон.

Участници

В проучването са включени възрастни японци (на възраст 18–64 години) с потвърдена диагноза дефицит на растежния хормон, които не са получавали заместваща терапия с растежен хормон преди включването си в проучването. В проучването са включени лица с изява на дефицит на растежен хормон в зряла и детска възраст, приемачи антихипертензивни и антидислипидемични медикаменти.

Дефицитът на растежния хормон е диагностициран с помощта на стимуляционни тестове (инсулинова хипогликемия, аргинин, глюкагон, L-DOPA или пептид-2, освобождаващ растежен хормон) в началото на проучването. При използване на стимулиращите тестове с инсулинова хипогликемия, аргинин, глюкагон и L-DOPA дефицит на растежен хормон е диагностициран при праг на пиковата серумна концентрация <1.8 ng/mL.¹⁷ При стимулиращия тест с пептид-2 дефицит на растежен хормон е диагностициран при пиково серумно ниво <9.0 ng/mL.¹⁸ Изискват се два положителни стимулиращи теста за растежен хормон за потвържде-

ние на диагнозата дефицит на растежния хормон при лица с изолиран дефицит (без допълнителни хипофизни хормонални дефицити) или идиопатичен растежен дефицит на детската възраст.¹⁹

Участниците с противопоказания за заместваща терапия с растежен хормон според информацията за лекарствения продукт²⁰ са изключени от проучването НуроССS.

Исходни характеристики

Демографските (пол и възраст) и физикалните характеристики на участниците (индекс на телесната маса, обиколка на талията, систолно и диастолно артериално налягане) са отчетени в началото на проучването. Измерени са изходните нива на общия холестерол, липопротеините с ниска плътност, липопротеините с висока плътност, триглицеридите и инсулино-подобния растежен фактор 1 (IGF-I) с помощта на стандартните методи.

Отчетени са и изходните характеристики, свързани с растежния дефицит – етиологична причина, вид тумор (при наличие на тумор), давност на диагнозата, допълнителни хипофизни хормонални дефицити. Отбелязани са предлежащите състояния въз основа на данните от медицинските картони. Качеството на

живота е оценено с помощта на валидирана за Япония форма на теста Short form-36 (SF-36).^{21, 22} SF-36 съдържа няколко раздела – физически капацитет, болка, общо здравословен статус, жизненост, социални функции, емоционален статус, ментален статус.

Статистически анализ

Данните са представени като средни величини ± стандартно отклонение или проценти. За нивото на IGF-I е изчислено стандартно отклонение с помощта на референтни данни от контролни здрави лица, съответни по пол и възраст.²³ За всеки раздел от въпросника SF-36 са изчислени точкови стойности с помощта на референтни данни от контролни здрави лица, съответни по пол и възраст.²⁴

РЕЗУЛТАТИ

Демографски и клинични характеристики

В това проучване са включени 349 възрастни японци с дефицит на растежен хормон. Съществуват известни различия по отношение на демографските и клиничните характеристики между лицата с изява на растежния дефицит в детска и в зряла възраст (табл. 1). При преобладаващата част от пациентите (280 от 349; 80.2%) дефицитът е изявен в

Характеристики	Дефицит на растежния хормон		
	Изява в зряла възраст	Изява в детска възраст	Общо
Възраст, години	53.6 ± 14.9 (n = 280)	28.0 ± 8.6 (n = 69)	48.6 ± 17.2 (N = 349)
Пол, n (%)			
Мъже	164 (58.6)	32 (46.4)	196 (56.2)
Жени	116 (41.4)	37 (53.6)	153 (43.8)
Давност на диагнозата, години	4.7 ± 7.1 (n = 278)	19.0 ± 10.6 (n = 64)	7.4 ± 9.6 (N = 342)
IGF-I, ng/mL	81.3 ± 44.5 (n = 256)	66.1 ± 49.2 (n = 67)	78.1 ± 45.8 (N = 323)
IGF-I SDS	-2.37 ± 1.79 (n = 256)	-5.11 ± 2.74 (n = 67)	-2.94 ± 2.30 (N = 323)

Табл. 1. Демографски и клинични характеристики на възрастните японци с дефицит на растежен хормон в проучването Нуропитуитари Контрол и Компликации Study. Средни стойности ± стандартно отклонение, с изключение където е указано IGF-I – инсулино-подобен фактор 1; SDS – стойност на стандартното отклонение

Характеристики	Дефицит на растежния хормон		
	Изява в зряла възраст	Изява в детска възраст	Общо
ИТМ, kg/m ²	25.5 ± 4.9 (n = 223)	23.8 ± 4.5 (n = 63)	25.1 ± 4.9 (N = 286)
Обиколка на талията, cm			
• Мъже	90.5 ± 9.4 (n = 58)	85.3 ± 9.5 (n = 12)	89.6 ± 9.6 (N = 70)
• Жени	82.0 ± 10.1 (n = 29)	83.3 ± 14.0 (n = 15)	82.4 ± 11.4 (N = 44)
• Общо	87.7 ± 10.4 (n = 87)	84.2 ± 12.1 (n = 27)	86.8 ± 10.9 (N = 114)
САН, mm Hg	122.4 ± 16.8 (n = 208)	111.1 ± 16.4 (n = 35)	120.7 ± 17.2 (N = 243)
ДАН, mm Hg	73.7 ± 11.8 (n = 208)	71.0 ± 9.4 (n = 35)	73.3 ± 11.5 (N = 243)
Общ холестерол, mg/dL	210.0 ± 41.7 (n = 138)	212.4 ± 54.5 (n = 32)	210.4 ± 44.2 (N = 170)
LDL, mg/dL	124.8 ± 34.5 (n = 98)	135.4 ± 41.7 (n = 25)	127.0 ± 36.1 (N = 123)
HDL, mg/dL	54.5 ± 20.9 (n = 125)	59.1 ± 20.6 (n = 32)	55.4 ± 20.8 (N = 157)
Триглицериди, mg/dL	175.2 ± 106.7 (n = 148)	142.0 ± 86.1 (n = 33)	169.1 ± 103.8 (N = 181)

Табл. 2. Метаболитни характеристики на възрастните японци с растежен дефицит в проучването *Hypopituitary Control and Complications Study*. Средни стойности ± стандартно отклонение, с изключение където е указано. ИТМ – индекс на телесната маса; ДАН – диастолично артериално налягане, HDL – липопротеини с висока плътност; LDL – липопротеини с ниска плътност; САН – систолно артериално налягане

зряла възраст. Участниците с растежен дефицит, изявен в зряла възраст, са по-възрастни и с по-кратка давност на диагнозата в сравнение с участниците с растежен дефицит, изявен в детска възраст. Серумното ниво на

IGF-I и стандартните отклонения за него са по-ниски при участниците с растежен дефицит, изявен в детска възраст в сравнение със зряла възраст, което се потвърждава и от други проучвания.^{4, 7, 11, 14, 16, 25}

Характеристики	Дефицит на растежния хормон		
	Изява в зряла възраст	Изява в детска възраст	Общо
Дислипидемия	162 (57.9)	33 (47.8)	195 (55.9)
Загуба на зрителното поле	59 (21.1)	8 (11.6)	67 (19.2)
Хипертония	58 (20.7)	1 (1.4)	59 (16.9)
Чернодробна болест	43 (15.4)	11 (15.9)	54 (15.5)
Остеопороза	32 (11.4)	9 (13.0)	41 (11.7)
Мозъчно-съдова болест	18 (6.4)	2 (2.9)	20 (5.7)
Диабет	17 (6.1)	0	17 (4.9)
Тревожност	12 (4.3)	2 (2.9)	14 (4.0)
Депресия	9 (3.2)	2 (2.9)	11 (3.2)
Сърдечно-съдова болест	9 (3.2)	0	9 (2.6)
Бъбречна болест	7 (2.5)	0	7 (2.0)
Патологични фрактури	4 (1.4)	1 (1.4)	5 (1.4)
Артрит	2 (0.7)	0	2 (0.6)
Множествени ендокринни аденоми	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Табл. 3. Предлежащи състояния при възрастните японци с растежен дефицит в проучването *Hypopituitary Control and Complications Study*. Данните са в абсолютни стойности (%).

^a Медикаментозна терапия получават 77 от 162 пациенти с изява на растежния дефицит в зряла възраст и 11 от 33 от пациентите с изява на заболяването в детска възраст

^b Дължи се на хипоталамично или хипофизно заболяване

^c Деформиращ или възпалителен

Метаболитни характеристики

Метаболитните характеристики обикновено са подобни при участниците с растежен дефицит, изявен в детска и зряла възраст (табл. 2). Въпреки че средната възраст на участниците при изява в детска възраст е по-ниска (28.0±8.6) в сравнение с изявата в зряла възраст (53.6±14.9), участниците с дефицит, изявен в детска възраст, имат по-високи средни нива на LDL.

Предлежащи състояния

Установяват се някои разлики между участниците с изява на растежния дефицит в детска и зряла възраст по отношение на предлежащите състояния (табл. 3). Разпространението на дислипидемията е по-високо при участниците с изява на растежния дефицит в зряла възраст, а така също и загубата на зрителните полета, хипертонията, мозъчно-съдовата болест, диабета, тревожността, сърдечно-съдовата болест и бъбречната дисфункция. Не се наблюдават случаи на диабет, сърдечно-съдова болест, бъбречна дисфункция, артрит и множествена ендокринна аденоматоза при лицата с изява на растежния дефицит в детска възраст.

Етиологични причини за дефицита на растежния хормон

Съществуват прилики и разлики между участниците с изява на растежния дефицит в детска и зряла възраст по отношение на етиологичната причина (фиг. 1). Хипоталамо-хипофизните тумори са най-честата причина за растежния дефицит и при двете групи пациенти. Други чести причини са хипофизен кръвоизлив, синдром на празната села, сарко-

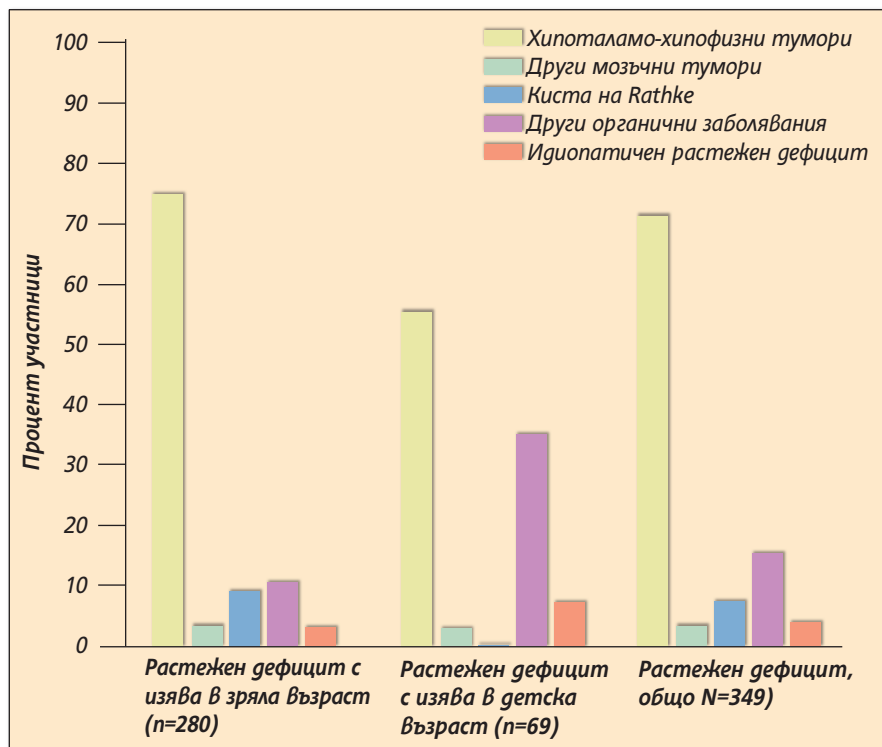
идоза. Дефицитът на растежния хормон се дължи на други органични причини при по-голяма част от пациентите с изява на дефицита в детска възраст в сравнение със зряла възраст; повече са и случаите на идиопатичен дефицит в първата група.

Видове тумори

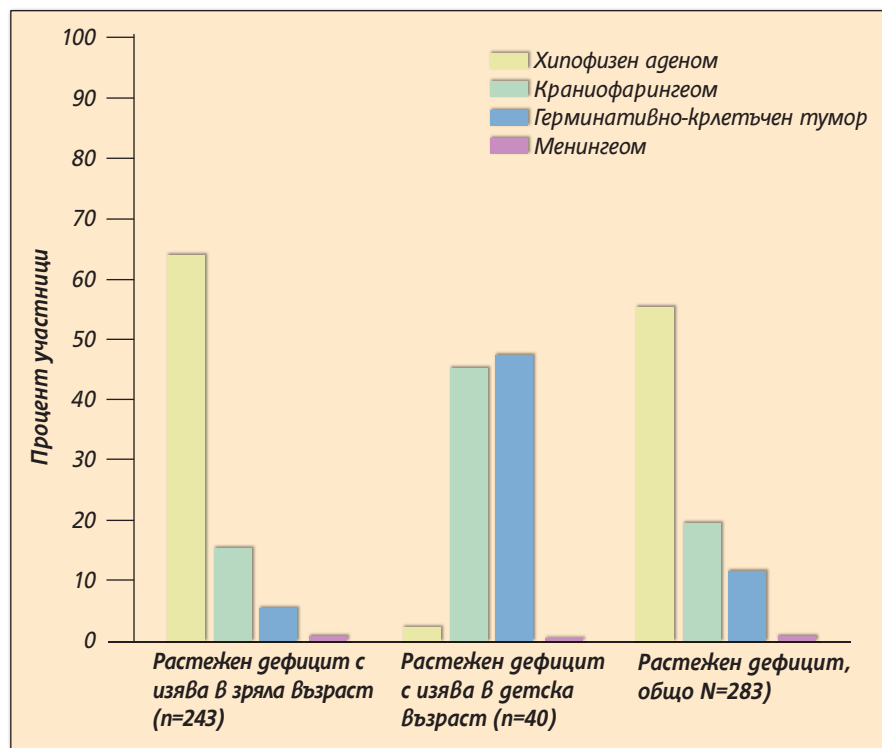
Туморите, предизвикващи дефицит на растежен хормон, варират значително между групите с изява на дефицита в детска и зряла възраст (фиг. 2). Хипофизните аденоми са най-честата причина за растежен дефицит в зряла възраст, следвани от краниофарингеоми, герминативни клетъчни тумори и менингеоми. Герминативните клетъчни тумори и краниофарингеомите са най-честите тумори при изява на дефицита в детска възраст, а хипофизните аденоми са доста по-редки; менингеомите не водят до растежен дефицит в тази възраст.

Други хипофизни дефицити

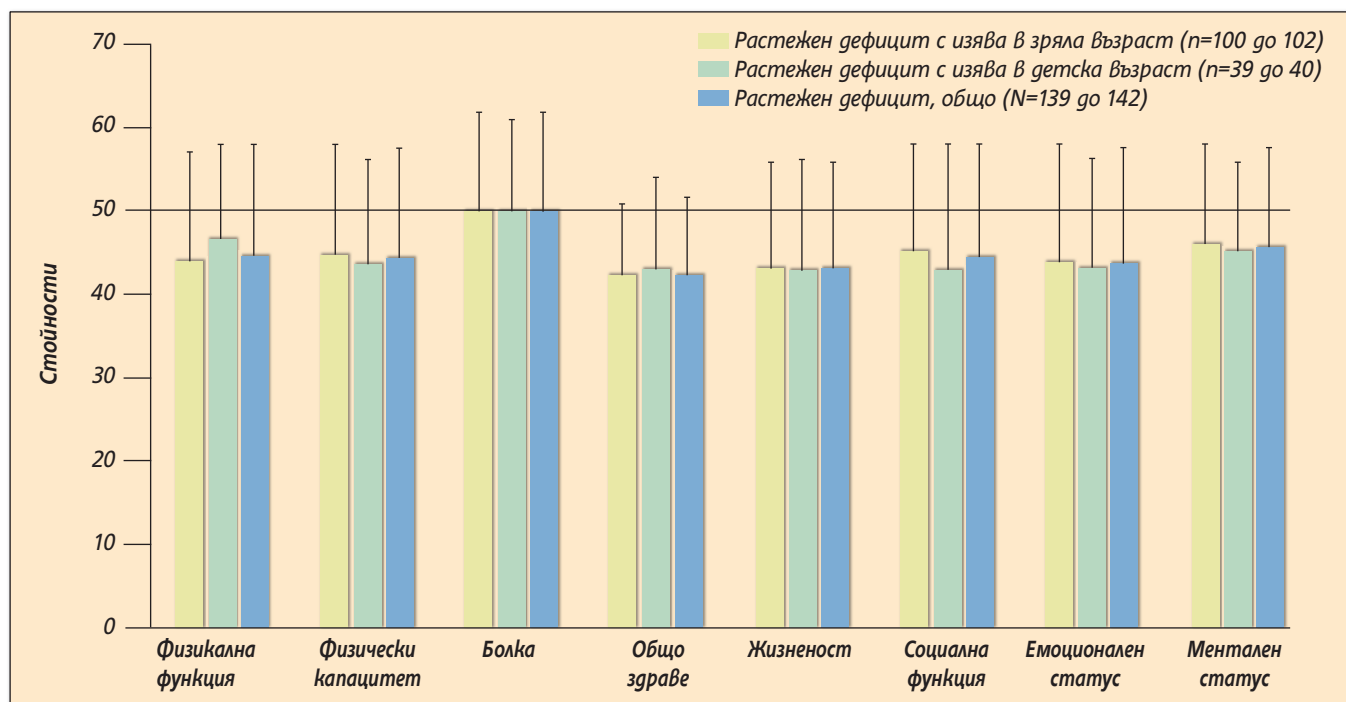
Преобладаващата част от пациентите имат множествени хормонални дефицити. В групата на растежен дефицит, изявен в зряла възраст, 32 от 280 пациенти (11.4%) имат изолиран дефицит на растежния хормон, а 62 (22.1%), 57 (20.3%), 82 (29.3%) и 47 (16.8%) пациенти – съответно дефицит на два, три, четири и пет хипофизни хормона (включително растежния хормон). В групата на растежен дефицит, изявен в детска възраст, 7 от 69 пациенти (10.1%) имат изолиран дефицит на растежния хормон, а 2 (2.9%), 14 (20.3%), 22 (31.9%) и 24 (34.8%) пациенти – съответно дефицит на два, три, четири и пет хипофизни хормона (включително растежния хормон).



Фиг. 1. Причини за дефицит на растежния хормон при възрастни японци в проучването Hypopituitary Control and Complications Study. Данните са представени според времето на изява на растежния дефицит – в детска или зряла възраст. Представени са като процент от общия брой участници и абсолютен брой участници във всяка група



Фиг. 2. Видове тумори, предизвикващи дефицит на растежен хормон при възрастни японци в проучването Hypopituitary Control and Complications Study. Данните са представени според времето на изява на растежния дефицит – в детска или зряла възраст. Представени са като процент от общия брой участници и абсолютен брой участници във всяка група



Фиг. 3. Оценка на качество на живота при възрастни японци с дефицит на растежен хормон в проучването Nuroripituitary Control and Complications Study. Стойностите са определени за всеки раздел на въпросника Short Form-36. Изчислените стойности представляват средни \pm стандартно отклонение (представен е броят на участниците във всяка група). Горизонталната черта показва референтната норма на общата популация

Качество на живота

Лицата с дефицит на растежен хормон имат по-лошо качество на живота в сравнение с контролни здрави лица на съответната възраст от съответния пол (фиг. 3). Независимо от времето на появата на растежния дефицит, засегнатите имат по-ниско качество на живот в 7 от осемте сфери на живота си (физическа активност, физически капацитет, общ здравен статус, жизненост, социални функции, емоционална сфера и ментално здраве).

Обсъждане

Това е първото голямо, мултицентрово, клинично проучване, изследващо клиничните характеристики на дефицита на растежния хормон при възрастни японци. Данните от него потвърждават резултатите от предходни японски проучвания, които показват сходство на характеристиките на растежния дефицит при пациентите от Япония и от кавказката раса. Това ще доведе до подобрение на диагностичните и на терапевтичните

способности на клиницистите в Япония. Бързата диагностика на растежния дефицит е от важно значение, имайки предвид натрупването се количество данни, че заместителната терапия с растежен хормон е ефективна при това състояние.^{1, 13, 18, 25}

В това проучване бе установен преобладаващ брой на пациентите с изява на растежния дефицит в зряла възраст (80%) в сравнение с детска възраст – резултат, подобен на този от предходни проучвания при кавказката раса.^{4, 6, 7} Авторите показват, че най-често растежен дефицит се развива в зряла възраст.

Хипоталамо-хипофизните тумори, особено хипофизните аденоми, са най-честата причина за растежен дефицит при възрастните японци в това проучване, като повечето от засегнатите имат множествени хормонални дефицити. Данните от предходни проучвания също показваха, че хипоталамо-хипофизните тумори са най-честата причина за растежен дефицит както при японци,^{11, 12, 22, 25} така и при представители на кав-

казката раса.^{4, 6-9} Идиопатичният дефицит на растежен хормон е с по-ниска честота в това проучване в сравнение с по-ранни проучвания,^{4, 6, 7, 11, 14, 22, 25} особено при изява на растежния дефицит в детска възраст.^{7, 11, 14} Обратно, органичните причини за растежен дефицит са по-често срещани в настоящото проучване в сравнение с предходни проучвания.^{4, 6, 7, 11, 14, 22, 25} В съответствие с резултатите от проучвания, проведени в Япония¹⁴ и в Европа,¹⁴ в настоящото проучване бе установено, че 89% от участниците имат множествени хипофизни дефицити. Хипоталамо-хипофизните тумори са преобладаващата причина за растежен дефицит при възрастните японци и множествените хормонални дефицити са много чести при тези пациенти. Следователно, пациентите, лекувани по повод на хипоталамо-хипофизни тумори, трябва да бъдат проследявани внимателно за дефицит на растежен хормон и други хормонални дефицити.

Бе установено също, че дислипидемията, хипертонията и чер-

нодробните заболявания са често предлежащи състояния при възрастните японци с растежен дефицит. Предходни проучвания също показваха, че липидният метаболизъм е променен при растежен дефицит както при японци,^{10-12, 14} така и при представители на кавказката раса.^{7, 26} Чернодробната дисфункция¹⁴ и хипертонията^{14, 27} също са често срещани при възрастни с растежен дефицит. Резултатите от това проучване и резултатите от по-ранни проучвания^{10-12, 14} показват, че японските клиницисти, особено неврохирурзите, които лекуват хипоталамо-хипофизните тумори, трябва да обръщат повишено внимание на дислипидемията, хипертонията и чернодробната болест като възможни предлежащи състояния за развитие на растежен дефицит. И други проучвания посочиха потенциалната връзка между тези състояния и дефицита на растежния хормон и показаха, че заместителната терапия с растежен хормон може да подобри хипертонията и липидния профил при възрастни с растежен дефицит.²⁸

Качеството на живот е понижено при пациенти с дефицит на растежен хормон в сравнение със здрави лица на същата възраст и от същия пол. По-ранни проучвания показваха, че качеството на живот е понижено както при японци,^{15, 22} така и при представители на кавказката раса^{29, 30} с дефицит на растежен хормон. В настоящото проучване не бе установена значителна разлика в качеството на живота между групите на изява на растежния дефицит в зряла и детска възраст. Тези данни са в противоречие с резултатите от проучвания при японци¹⁵ и пациенти от кавказката раса^{7, 13} с растежен дефицит, при които изявата на заболяването в детска възраст е асоциирана с понижено качество на живота. Тези разлики може да се дължат на популациите на проучванията, които включват различни етнически

групи^{7, 15, 31} и/или използването на различни инструменти за оценка на качеството на живота.^{7, 31} Потвърждението, че възрастните японци с растежен дефицит имат понижено качество на живота е важно, тъй като данните от няколко проучвания, проведени в Япония,^{13, 14} показват, че заместителната терапия с растежен хормон може да подобри качеството на живота при възрастни с растежен дефицит.³²

Резултатите от това проучване имат статистическа сила поради мултицентровия клиничен дизайн и оценката на широк кръг клинични характеристики. Предходни изследвания, проведени в Япония, са ограничени до малки клинични проучвания.^{10, 12, 14, 15, 22, 25} Настоящото проучване има няколко ограничения. В него не е включена контролна група участници без дефицит на растежен хормон за сравнение. Второто ограничение е, че не са налични данни за всички клинични параметри за всички пациенти. Трябва да се подчертае, че липсващите данни са често срещана характеристика при клиничните проучвания.³³ Въпреки тези ограничения, настоя-

щото проучване включва по-голям брой участници в сравнение с предходните проучвания, проведени в Япония,^{10, 12, 14, 15, 22, 25} и отразява по-прецизно клиничните характеристики на възрастните японци с дефицит на растежен хормон.

В заключение, тези клинични данни потвърждават тезата, че клиничните характеристики, причините за дефицит на растежен хормон, предлежащите състояния и понижението на качеството на живота при възрастните японци с дефицит на растежния хормон са подобни на тези при пациентите от кавказката раса. Тези резултати подчертават, че дефицитът на растежния хормон има негативни ефекти върху здравето на възрастните японци и особено върху метаболизма и качеството на живота. Японските клиницисти, особено неврохирурзите, трябва да имат предвид клиничните характеристики на възрастните японци с дефицит на растежен хормон с оглед навременната диагностика и началото на заместителната терапия с растежен хормон.

Реферирал:
д-р Мая Живкова

Литература

- Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thorne M (1998) Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 83:382-395.
- Monson JP (2003) Long-term experience with GH replacement therapy: Efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 148:59-14.
- Doga M, Bonadonna S, Gola M, Mazziotti G, Giustina A (2006) Growth hormone deficiency in the adult. *Pituitary* 9:305-311.
- Webb SM, Strasburger CJ, Mo D, Hartman ML, Melmed S, Jung H, Blum WF, Attanasio AF (2009) Changing patterns of the adult growth hormone deficiency diagnosis documented in a decade-long global surveillance database. *J Clin Endocrinol Metab* 94:392-399.
- Nilsson AG, Svensson J, Johannsson G (2007) Management of growth hormone deficiency in adults. *Growth Horm IGF Res* 17:441-462.
- Blum WF, Shavrikova EP, Edwards DJ, Rosilio M, Hartman ML, Marin F, Valle D, van der Lely AJ, Attanasio AF, Strasburger CJ, Henrich G, Herschbach P (2003) Decreased quality of life in adult patients with growth hormone deficiency compared with general populations using the new, validated, self-weighted questionnaire, questions on life satisfaction hypopituitarism module. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4158-4167.
- Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, Erfurth EM, Webb SM, Ross RJ, Chihara K, Henrich G, Herschbach P, Attanasio AF (2004) 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* 89:1684-1693.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.