

# Liječenje hiperkolesterolemije u bolesnika s panhipopituitarizmom i porodičnom hiperkolesterolemijom: prikaz slučaja

## The Treatment of Hypercholesterolemia in a Patient with Panhypopituitarism and Familial Hypercholesterolemia: A Case Report

Nikolina Morić<sup>1\*</sup>, Alen Omerović<sup>1</sup>, Maja Mrak<sup>1</sup>, Gorana Mirošević<sup>2,3</sup>, Dario Rahelić<sup>4,5,6</sup>, Sanja Klobučar<sup>1,7</sup>

**Sažetak. Cilj:** Prikazati pacijenta s porodičnom hiperkolesterolemijom (engl. *familial hypercholesterolemia*; FH) i panhipopituitarizmom kod kojeg je unatoč trojnoj hipolipemijskoj terapiji ciljna vrijednost LDL kolesterola gotovo postignuta tek nakon uvođenja nadomjesne terapije somatotropinom koja inače nije neophodna za odrasle osobe s panhipopituitarizmom. **Prikaz slučaja:** 54-godišnji pacijent upućen je na endokrinološku evaluaciju radi hipogonadizma i hiperlipidemije. Pacijentu je 2005. godine učinjena perkutana koronarna intervencija s postavljanjem stenta u desnu koronarnu arteriju te je 2016. i 2017. godine zbog ateroskleroze provedeno endovaskularno liječenje stenoza femoralnih arterija. Pacijent boluje od arterijske hipertenzije, dislipidemije, šećerne bolesti tipa 2 te debljine 3. stupnja (ITM 43,5 kg/m<sup>2</sup>). Obradom erektilne disfunkcije i poliurije 2018. godine ustanovljen je panhipopituitarizam. Pacijent je redovito uzimao preporučenu nadomjesnu hormonsku terapiju (hidrokortizon, levotiroksin, dezmpresin, testosteron undekanoat) uz kroničnu terapiju (metformin, fenofibrat, atorvastatin, ezetimib, klopodogrel, nebivolol, lerkandipin). Unatoč maksimalnoj dozi visokopotentnog statina i ezetimiba utvrđena je izrazito povišena razina LDL kolesterola (8,0 mmol/L), ukupnog kolesterola (10,5 mmol/L), triglicerida (3,8 mmol/L) te snižena vrijednost HDL kolesterola (0,6 mmol/L). S obzirom na anamnestičke podatke i laboratorijske nalaze te prema bodovnom sustavu *Duch Lipid Clinical Network* koji je iznosio 12, vrlo je vjerojatna dijagnoza porodične hiperkolesterolemije te je, uz dosadašnju hipolipemijsku terapiju, preporučeno liječenje PCSK-9 inhibitorom. Tri mjeseca nakon uvođenja PCSK9i u terapiju značajno su se reducirali LDL kolesterol (2,3), ukupni kolesterol (4,0) i trigliceridi (1,8) te porasle vrijednosti HDL-a (0,9). S obzirom na pretpostavljeni povoljan učinak nadomjesne terapije hormonom rasta, preporučan je somatotropin kojega je u daljnjem tijeku liječenja pacijent, uz dosadašnju terapiju, uzimao te se na sljedećem kontrolnom pregledu vrijednost LDL-a dodatno reducirala (1,6), uz povoljan učinak i na ostale lipidne parametre (ukupni kolesterol 3,5, trigliceridi 2,5, HDL 0,8, ne-HDL 2,7). **Zaključak:** Istraživanja koja se bave odnosom nadomjesne terapije hormonom rasta i dislipidemije, malobrojna su te se u liječenju dislipidemije preporučuje trojna hipolipemijska terapija. U našega pacijenta, koji boluje od FH i panhipopituitarizma, primjenom kombinacije statina, ezetimiba, PCSK9i te somatotropina gotovo su postignute ciljne vrijednosti LDL-a, što može sugerirati da su potrebna dodatna istraživanja u ovom području kako bi se definirale terapijske smjernice.

**Cljučne riječi:** hormon rasta; panhipopituitarizam; PCSK9 inhibitor; porodična hiperkolesterolemija; statini

**Abstract. Aim:** To present a patient with FH (familial hypercholesterolemia) and panhypopituitarism in whom, despite triple hypolipemic therapy, the target LDL cholesterol was approximately reached only after the introduction of somatotropin replacement therapy, which is not otherwise necessary for adults with panhypopituitarism.

<sup>1</sup> Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, Hrvatska

<sup>4</sup> Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Zagreb, Hrvatska

<sup>5</sup> Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

<sup>6</sup> Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

<sup>7</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Rijeka, Hrvatska

**\*Dopisni autor:**

Nikolina Morić  
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet  
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska  
E-mail: nikolinamorich@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Case report:** A 54-year-old patient was referred for endocrinological evaluation at the Rijeka Clinical Hospital. In 2005, the patient underwent percutaneous coronary intervention with stent placement in the right coronary artery, endovascular treatment of femoral artery stenosis, he also suffers from arterial hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes and grade 3 obesity (BMI 43.5 kg/m<sup>2</sup>). In the treatment of erectile dysfunction and polyuria in 2018, panhypopituitarism was established. The patient regularly took the recommended hormone replacement therapy (hydrocortisone, levothyroxine, desmopressin, testosterone undecanoate) in addition to chronic therapy (metformin, fenofibrate, atorvastatin, ezetimibe, clopidogrel, nebivolol, lercanidipine). Despite the maximum dose of high-potency statin and ezetimibe, markedly elevated levels of LDL cholesterol (8.0 mmol/L), total cholesterol (10.5 mmol/L), triglycerides (3.8 mmol/L) and decreased HDL cholesterol (0.6 mmol/L) were found. Given the anamnestic data, laboratory findings and the Duch Lipid Clinical Network scoring system, which was 12, the diagnosis of familial hypercholesterolemia was very likely and, in addition to current hypolipemia therapy, the treatment with PCSK-9 inhibitor was recommended. Three months after the introduction of PCSK9i into therapy, LDL cholesterol (2.3), total cholesterol (4.0) and triglycerides (1.8) were significantly reduced, and HDL values (0.9) increased. Given the presumed beneficial effect of growth hormone replacement therapy, somatotropin was recommended, which the patient took in the course of further treatment, and the LDL value was further reduced at the next follow-up examination (1.6), with a beneficial effect on other lipid parameters. (total cholesterol 3.5, triglycerides 2.5, HDL 0.8, non-HDL 2.7). **Conclusion:** There are few studies that deal with the relationship between growth hormone replacement therapy and dyslipidemia, and triple hypolipidemic therapy is recommended in the treatment of dyslipidemia. In our patient, who has FH and panhypopituitarism, the use of a combination of statins, ezetimibe, PCSK9i and somatotropin has almost reached the target values of LDL, which may suggest that further research is needed in this area to define therapeutic guidelines.

**Keywords:** Growth Hormone; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Hyperlipoproteinemia Type II; Hypopituitarism; PCSK9 Inhibitors

## UVOD

Porodična hiperkolesterolemija (engl. *familial hypercholesterolemia*; FH) je autosomno dominantni poremećaj koji karakterizira visoka serumska razina lipoproteina niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*; LDL) što posljedično dovodi do ubrzanog razvoja aterosklerotskih promjena. Takvo stanje povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih incidenata s mogućnošću smrtnog ishoda, kao što su infarkt miokarda ili moždani udar, posebice u neadekvatno liječenih bolesnika. Porodična hiperkolesterolemija jedan je od najčešćih genskih poremećaja koji pogađa 1 : 250 ljudi diljem svijeta. Postoje tri glavna genska lokusa povezana s FH, pri čemu je većina (otprilike 88 %) slučajeva posljedica mutacija gena za LDL receptor (LDLR). Iako je prevalencija FH u općoj populaciji značajna, nedostatak opće svijesti o FH u javnosti i medicinskoj zajednici doveo je do toga da je tek 10 % oboljelih dijagnosticirano i adekvatno liječeno<sup>1-4</sup>. Dugoročno snižavanje razine LDL-a može značajno smanjiti rizik neželjenih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s FH. Ciljna vrijednost LDL-a za odrasle bolesnike s FH bez utvrđene kardiovaskularne bolesti (KVB) iznosi ≤ 1,8 mmol/L, a u onih s FH i utvrđenim KVB-om ili šećernom bolešću ≤ 1,4 mmol/L. Kako bi se dosegli navedeni terapijski ciljevi, bolest se mora liječiti visokopotentnim statinima (atorvastatin 40 ili 80 mg/dan ili rosuvastatin 20 ili 40 mg/dan), a nerijetko i dodatkom ezetimiba u dozi od 10 mg/dan. Ako je i takvo liječenje nedostavno, uvodi se inhibitor PCSK9 ili noviji lijekovi poput inkisirana, malog interferirajućeg RNK, koji također ima snažan učinak na redukciju LDL kolesterola<sup>5</sup>. Panhipopituitarizam je rijedak poremećaj koji obilježava djelomičan ili potpuni manjak svih hormona hipofize, a najčešće nastaje kao posljedica tumora i infiltrativnih lezija hipotalamusno-hipofizne regije te traumatske ozljede mozga. Liječenje se sastoji od nadomjesne terapije hormonima ciljnih endokrinih žlijezda (štitnjače, nadbubrežne žlijezde i spolnih žlijezda) čija je funkcija smanjena. Osim hidrokortizona, levotiroksina i spolnih hormona u odraslih osoba s panhipopituitarizmom treba razmotriti i nadomjesnu terapiju hormonom rasta (engl. *growth hormone*; GH).

Prema najnovijim Smjernicama za liječenje dislipidemije Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu, preporučuje se snižavanje LDL-a na što niže vrijednosti sukladno kategorizaciji kardiovaskularnog rizika te se ističe da ne postoji donja granica vrijednosti koncentracije LDL-a („što niže, to bolje“).

Nedostatak GH u odraslih osoba obilježavaju promjene sastava tijela koje se očituju povećanjem masnog tkiva s karakterističnom centralnom raspodjelom, smanjenjem mišićne mase i mineralne gustoće kostiju, umorom, slabijom koncentracijom i dislipidemijom. Bolesnici s nedostatkom GH imaju veću incidenciju KVB-a i veći mortalitet<sup>6,7</sup>.

Nadomjesna primjena GH povoljno utječe na sastav tijela, mišićnu snagu, fizičku kondiciju, integritet skeleta i kvalitetu života te na parametre kardiovaskularnog rizika (funkcija endotela, čimbenici upale, metabolizam lipoproteina, debljina intime-medije karotidnih arterija) i pokazatelje funkcije miokarda (masa lijeve klijetke, udarni volumen i volumen lijeve klijetke na kraju dijasiole)<sup>8-10</sup>. Nadomjesna primjena GH najčešće se započinje u dozama od 0,2–0,3 mg/dan. Dnevnu dozu u početku treba prilagođavati svakih 1–2 mjeseca, ovisno o kliničkom odgovoru, nuspajama i koncentraciji IGF-1 za koju je poželjno da bude u gornjoj polovini referentnog intervala za dob. Doza održavanja rijetko prelazi 1 mg/dan<sup>11</sup>.

U dostupnoj literaturi opisana je tek nekolicina slučajeva, a provedena istraživanja koja uključuju primjenu hormona rasta u liječenju dislipidemije su malobrojna. Cilj je ovog rada prikazati pacijenta s FH i panhipopituitarizmom kod kojeg je unatoč trojnoj hipolipemijskoj terapiji ciljna vrijednost LDL kolesterola dosegnuta tek nakon uvođenja nadomjesne terapije somatotropinom, koja inače nije neophodna za odrasle osobe s panhipopituitarizmom.

#### PRIKAZ SLUČAJA

Pedesetčetverogodišnji pacijent upućen je na endokrinološku evaluaciju radi sekundarnog hipogonadizma i hiperlipidemije u KBC Rijeka. Riječ je o bolesniku s ishemijskom bolesti srca kojem je 2005. godine učinjena perkutana koronarna intervencija s postavljanjem stenta u desnu koronarnu arteriju, a u dva navrata, 2016. i 2017. godine provedeno je endovaskularno liječenje stenoza desne i lijeve femoralne arterije. Osim toga, pacijent boluje i od arterijske hipertenzije, dislipidemije, šećerne bolesti tipa 2 te debljine 3. stupnja (TV 185 cm, TT 149 kg, ITM 43,5 kg/m<sup>2</sup>). U sklopu obrade erektilne disfunkcije i poliurije, koje su se javile unazad osam mjeseci, 2018. go-

dine endokrinološkom obradom ustanovljen je panhipopituitarizam, a neuroradiološkom slikovnom dijagnostikom vizualizirana je intraselarna makroekspanzivna tvorba hipofize (veličine 20 × 16 × 14 mm), povišenog intenziteta signala u sekvenciji T1, a sniženog u sekvenciji T2, koja po morfološkim karakteristikama najvjerojatnije odgovara Rathkeovoj cisti. Pacijent je upućen na transsfenoidalnu endoskopsku neurokiruršku intervenciju. Patohistološkom analizom evakuiranog sadržaja ciste pronađena je pokoja upalna stanica u amorfnom materijalu. Na poslijeoperacijskoj endokrinološko-radiološkoj reevalvaciji, s obzirom na inkonkluzivan patohistološki nalaz te nejasnu etiologiju dijabetesa insipidusa koji je postojao i prije operacije, učinjen je probir na glavne infiltrativne bolesti hipofize. Koncentracija ACE-a u serumu bila je uredna, a na rendgenogramu srca i pluća te ultrazvukom abdomena nije nađeno elemenata sarkoidoze ili histiocitoze. Nalaz tumorskih biljega također je bio uredan. Učinjen je kontrolni MR (engl. *magnetic resonance*) selarne regije i hipofize na kojemu se prikazuje stanje nakon endoskopske transsfenoidne operacije s vidljivim poslijeoperacijskim promjenama u sfenoidnom sinusu i prednjoj stijenci sfenoidnog sinusa. Intraselarno se prikazuje tvorba veličine 18 mm laterolateralno, 8 mm kraniokaudalno i 10 mm anteroposteriorno. Tvorba ne pokazuje znakove imbibicije kontrastnog sredstva na sekvenciji T1, inhomogenijeg je sadržaja, gdje se vide cistične zone, gušćeg, hiperintenzivnog izgleda. U sekvenciji T2 tvorba je inhomogenijeg, pretežno hipointenzivnog izgleda, s nekoliko gušćih cističnih zona, izrazito niskog signala. Opisana tvorba relativno je dobro ograničena od okolnog tkiva te se može raditi o rezidualnoj cističnoj tvorbi koja pokazuje inhomogeni, gušći tekući sadržaj. Veći volumen opisane tvorbe lokaliziran je u lijevoj polovici sele i uz lijevi kavernozi sinus prema kojem je dobro ograničena.

Dva mjeseca nakon operacije pacijent je počeo osjećati povremene desnostrane frontalne glavobolje. Učinjen je kontrolni MR sele i parasele te je, usporedbom nalaza s poslijeoperacijskim MR snimkama, utvrđena progresija u veličini rezidualne cistične tvorbe (veličina 25 × 16 × 24 mm) i indicirano je neurokirurško liječenje. Intraopera-

tivno je uzet uzorak za patohistološku analizu kojom nije pronađeno tumorsko tkivo. Pacijent je prikazan na konziliju za endokrinološku onkologiju te je zaključeno kako se kod bolesnika radi o nekrotičnom hipofizitisu.

Pacijent redovito uzima preporučenu nadomjesnu terapiju (hidrokortizon 15 + 5 mg, levotiroksin 100 mcg, dezmozpresin 3 × 120 mcg, testosteron undekanoat im. svaka 3 mjeseca). Također kao kroničnu terapiju uzima i metformin 2 × 850 mg, fenofibrat 215 mg, atorvastatin 80 mg, ezetimib 10 mg, klopidogrel 75 mg, nebivolol 2,5 mg, lerkanihidipin 5 mg. Unatoč maksimalnoj dozi visokopotentnog statina i ezetimiba laboratorijski je utvrđena izrazito povišena razina LDL kolesterola (8 mmol/L; referentne vrijednosti: < 3 mmol/L), povišena vrijednost ukupnog kolesterola (10,5 mmol/L; referentne vrijednosti: < 5 mmol/L).

Testovi jetrene i bubrežne funkcije bili su uredni (ALP 43, ALT 35, AST 41, GGT 31 U/L, kreatinin 92 mmol/L). Pacijentov otac imao je ishemijsku bolest srca koja je dijagnosticirana u dobi prije 50. godine života, a oboje mu djece ima hiperkolesterolemiju. S obzirom na anamnestičke podatke i laboratorijske nalaze te prema bodovnom sustavu *Duch Lipid Clinical Network* koji je iznosio 12, vrlo je vjerojatna dijagnoza porodične hiperkolesterolemije te je, uz dosadašnju hipolipemijsku terapiju, preporučeno liječenje PCSK-9 inhibitorom. Tri mjeseca nakon uvođenja PCSK9i u terapiju, na kontrolnom pregledu, analizom laboratorijskih nalaza utvrđena je značajna redukcija LDL kolesterola (2,3 mmol/L), ukupnog kolesterola (4 mmol/L) i triglicerida (1,8 mmol/L) te porast vrijednosti HDL-a (0,9 mmol/L). Unatoč značajnom poboljšanju nalaza još uvijek nisu dosegnute ciljane vrijednosti LDL kolesterola koje prema smjernicama za osobe s FH i utvrđenim KVB-om iznose < 1,4 mmol/L. S obzirom na pretpostavljenu povoljan učinak nadomjesne terapije hormonima rasta na tjelesni sastav, metabolički status i čimbenike kardiovaskularnog rizika, preporučeno je somatotropin u dozi od 0,2 mg s. c. 1 × dnevno. U daljnjem tijeku liječenja pacijent je uz dosadašnju terapiju uzimao i somatotropin te se na sljedećem kontrolnom pregledu vrijednost LDL-a dodatno reducirala za 0,6 mg te je iznosila

1,6 mmol/L, uz povoljan učinak i na ostale lipidne parametre (ukupni kolesterol 3,5 mmol/L, trigliceridi 2,5 mmol/L, HDL 0,8 mmol/L, ne-HDL 2,7 mmol/L). Pacijent je također reducirao tjelesnu težinu, koja je sada iznosila 137 kg (– 8 kg), a indeks tjelesne mase ITM 40 kg/m<sup>2</sup>. Kontrolnom magnetskom rezonancijom hipofize utvrđena je značajna redukcija kolekcije hipofizarne regije dimenzija 17 × 11 × 17 mm (ranije 23 × 23 × 18 mm), bez supraselarne propagacije.

## RASPRAVA

(Pan)hipopituitarizam se javlja rijetko, godišnje tek 2,07 – 4,21 novih slučajeva na 100 000 stanovnika<sup>12</sup>. Uzroci panhipopituitarizma u odrasloj su dobi višestruki – može nastati zbog genetskih defekata, traume, radioterapije, operacijskih zahvata, nefunkcionalnih i funkcionalnih adenoma hipofize<sup>13</sup>. Nedostatak hormona rasta kod odraslih je klinički entitet karakteriziran promjenom tjelesnog sastava koji se očituje povećanjem masnog tkiva, pogotovo u području abdomena, smanjenom mineralizacijom i gustoćom kostiju, abnormalnim lipidnim profilom, smanjenom fibrinolizom i preuranjenom aterosklerozom, smanjenom mišićnom masom i snagom te smanjenom kvalitetom života. Incidencija kardiovaskularnih bolesti i mortaliteta od istih je također povećana<sup>14,15</sup>.

Prema najnovijim Smjernicama za liječenje dislipidemije Europskoga kardiološkog društva i Europskoga društva za aterosklerozu, preporučuje se snižavanje LDL-a na što niže vrijednosti, odnosno nema donje granice vrijednosti koncentracije LDL-a jer svako sniženje donosi kliničku korist. Osnovni pristup u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti podrazumijeva promjenu prehrane i životnih navika, kontrolu arterijskog tlaka i snižavanje koncentracije LDL-a. Osnovni lijekovi koji se koriste u liječenju dislipidemije jesu statini, inhibitori apsorpcije kolesterola, inhibitori proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9i) i fibrati. Prema smjernicama, preporučuje se kaskadna terapijska strategija, odnosno davanje lijekova u terapiju sve dok se ne postigne ciljna vrijednost LDL-a. Isprva se počinje terapija statinom visokog intenziteta (atorvastatin 40 – 80 mg, rosuvastatin 20 – 40 mg) kojim bi se trebala

postići redukcija od oko 50 %. Ukoliko se vrijednosti LDL-a ne snize, kao što je bio i slučaj kod našega pacijenta, u terapiju se dodaje i ezetimib koji djeluje sinergistički u kombinaciji sa statinima ili PCSK9i. Ukoliko i nakon ove kombinacije lijekova nije postignut terapijski cilj, u terapiju se dodaje i PCSK9i jer ti lijekovi mogu sniziti koncentraciju LDL-a i do 60 % te su veoma učinkoviti u sniženju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata koji pripadaju skupini vrlo visokog rizika<sup>16</sup>. Kod našeg su pacijenta vrijednosti LDL-a ovom kombinacijom lijekova značajno reducirane, no još uvijek nisu bile unutar ciljnih vrijednosti ( $\leq 1,4$  mmol/L). Budući da pacijent boluje i od panhipopituitarizma te morbidne pretilosti, kako bi mu se poboljšao metabolički status i opće stanje, indicirano je uvođenje i nadomjesne terapije somatotropinom.

Prvim randomiziranim kontroliranim studijama, koje su provedene devedesetih godina prošloga stoljeća, dokazalo se višestruko povoljno djelovanje nadomjesne terapije hormonom rasta na smanjenje tjelesne mase, povećanje mišićne mase i snage, smanjenje visceralnog masnog tkiva, povoljan učinak na dijastolički tlak, povoljan učinak na lipidni profil, pogotovo snižavanje koncentracije LDL kolesterola. Isti pozitivni učinci potvrđeni su i kasnije, u većim kontroliranim istraživanjima<sup>17</sup>. Nadomjesna primjena hormona rasta najčešće se započinje u dozama od 0,6 do 0,9 IU/dan (0,2–0,3 mg/dan), što je preporučeno i našem pacijentu<sup>14</sup>. Provedena je nekolicina istraživanja o odnosu nedostatka hormona rasta i dislipidemije u hipopituitarizmu, a dobiveni rezultati bili su oprečni. Prema nekim autorima, supstitucijska terapija hormonom rasta trebala bi biti temelj u liječenju bolesnika s dislipidemijom i hipopituitarizmom<sup>12</sup>. U istraživanju koje su proveli Verhelst i Abs (2009.) podupire se teza da nadomjesna terapija hormonom rasta može poboljšati lipidni profil i smanjiti pretilost u bolesnika s nedostatkom hormona rasta<sup>18</sup>. Također, u prilog korištenju hormona rasta kod ovakvih pacijenata govore istraživanja koja su proveli Monson i sur. (2007.) kojima su pokazali da nadomjesna terapija hormonom rasta može pridonijeti smanjenju kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog rizika kod bolesnika s dislipidemijom koji već koriste

statinsku terapiju<sup>19</sup>. Giagulli i sur. (2017.) također su podržali hipotezu da bi nadomjesna terapija hormonom rasta mogla dovesti do značajnog smanjenja kardiovaskularnog rizika, uz naglasak da su potrebne dodatne studije s većim brojem ispitanika kako bi se dobili uvjerljivi dokazi o blagotvornom učinku hormona rasta na kardiovaskularni sustav<sup>20</sup>.

Iako se sugerira da liječenje hormonom rasta može smanjiti povećanu kardiovaskularnu smrtnost povezanu s hipopituitarizmom, još uvijek nedostaju dugoročne kliničke studije kojima bi se to i potvrdilo.

S druge strane, istraživanjem koje su proveli Kaji i sur. (2007.) pokazalo se da ne postoji razlika u prevalenciji kardiovaskularnih čimbenika rizika kod bolesnika s neliječenim nedostatkom hormona rasta u odnosu na one s normalnim lučenjem hormona rasta<sup>21</sup>. Iako se sugerira da liječenje hormonom rasta može smanjiti povećanu kardiovaskularnu smrtnost povezanu s hipopituitarizmom, čvrsti dokazi za to još uvijek ne postoje. Štoviše, treba naglasiti da još uvijek nedostaju dugoročne kliničke studije kojima bi se to potvrdilo<sup>22</sup>.

Prema zadnjim smjernicama Endokrinološkog društva snižavanje vrijednosti LDL-a treba biti primarna zadaća. Navedene smjernice ne preporučuju korištenje nadomjesne terapije hormonom rasta isključivo za snižavanje LDL-a kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik jer je smanjenje LDL-a mnogo nižeg intenziteta od onog postignutog terapijom statinima te nema dovoljno dokaza koji ukazuju na to da nadomjesna terapija hormonom rasta smanjuje smrtnost kod muškaraca i žena. Iako je u nekim malim nerandomiziranim studijama zamijećeno smanjenje kardiovaskularnih događaja u osoba na nadomjesnoj terapiji hormonom rasta, čvrsti dokazi za to još uvijek nedostaju<sup>23</sup>.

#### ZAKLJUČAK

Iako su blagotvorni učinci hormona rasta kao što su smanjenje tjelesne mase, povećanje mišićne mase i snage, smanjenje visceralnog masnog tkiva, poboljšanje lipidnog profila i poboljšanje kva-



litete života dokazani, istraživanja koja se bave odnosom nadomjesne terapije hormonom rasta i dislipidemije su malobrojna. Prema smjernicama se u pacijenata s panhipopituitarizmom ne preporučuje monoterapija hormonom rasta za snižavanje vrijednosti LDL-a, kardiovaskularnog rizika i smanjenje smrtnosti jer čvrsti dokazi još uvijek ne postoje, no preporučuje se korištenje kombinacije statina, ezetimiba i PCSK9i. U našega pacijenta, koji boluje od porodične hiperkolesterolemije i panhipopituitarizma, primjenom kombinacije statina, ezetimiba, PCSK9i te somatotropina gotovo su postignute ciljne vrijednosti LDL-a, što može sugerirati da su potrebna dodatna istraživanja u ovom području kako bi se definirale terapijske smjernice.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

#### LITERATURA

- Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis* 2018;277:483-492.
- Teramoto T, Kai T, Ozaki A, Crawford B, Arai H, Yamashita S. Treatment Patterns and Lipid Profile in Patients with Familial Hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:580-592.
- Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifawi M, Alahmmed W et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol* 2020;5:217-229.
- Bilen O, Pokharel Y, Ballantyne CM. Genetic testing in hyperlipidemia. *Cardiol Clin* 2015;33:267-75.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
- Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LØ et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2007;157:9-18.
- Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P. Excess mortality in women with pituitary disease: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2007;67:693-7.
- Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4413-7.
- Colao A, di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R et al. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1874-81.
- Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:2648-52.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.
- Risetti G, Zeni D, Ongaratti BR, Pereira-Lima JFS, Rech CGSL, da Costa Oliveira M. Lipid profile and response to statin therapy in patients with hypopituitarism. *Arch Endocrinol Metab* 2021;64:673-678.
- Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. *F1000Res* 2017;6:2017.
- Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ [Internet]. Zagreb: Smjernice Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju za dijagnostiku i liječenje nedostatka hormona rasta u odraslih [cited 2022 Jan 1]. Available from: <https://www.hded.hr/wp-content/uploads/2022/08/hded-hormon-rasta.pdf>.
- Gasco V, Caputo M, Lanfranco F, Ghigo E, Grotoli S. Management of GH treatment in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31:13-24.
- Skorić B. What is New in the Most Recent Guidelines for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society?. *Cardiologia Croatica* 2021;16:87-95.
- Johannsson G, Ragnarsson O. Growth hormone deficiency in adults with hypopituitarism-What are the risks and can they be eliminated by therapy? *J Intern Med* 2021;290:1180-1193.
- Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2009;161:41-9.
- Monson JP, Jönsson P, Koltowska-Häggström M, Kourides I. Growth hormone (GH) replacement decreases serum total and LDL-cholesterol in hypopituitary patients on maintenance HMG CoA reductase inhibitor (statin) therapy. *Clin Endocrinol* 2007;67:623-8.
- Giagulli VA, Castellana M, Perrone R, Guastamacchia E, Iacoviello M, Triggiani V. GH Supplementation Effects on Cardiovascular Risk in GH Deficient Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2017;17:285-296.
- Kaji H, Iida K, Takahashi Y, Okimura Y, Chihara K. Hormone replacement therapy and vascular risk disorders in adult hypopituitarism. *Endocr J* 2007;54:239-45.
- Gasco V, Caputo M, Lanfranco F, Ghigo E, Grotoli S. Management of GH treatment in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31:13-24.
- Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:674.