



Trattamento Ormonale Scompenso Cardiaco

Matera, 9-10 Maggio 2014



I Congresso Interregionale Sud Italia AME/ANIED

THE GH/IGF-1 AXIS IN CHRONIC HEART FAILURE



Dott. Emanuele Bobbio

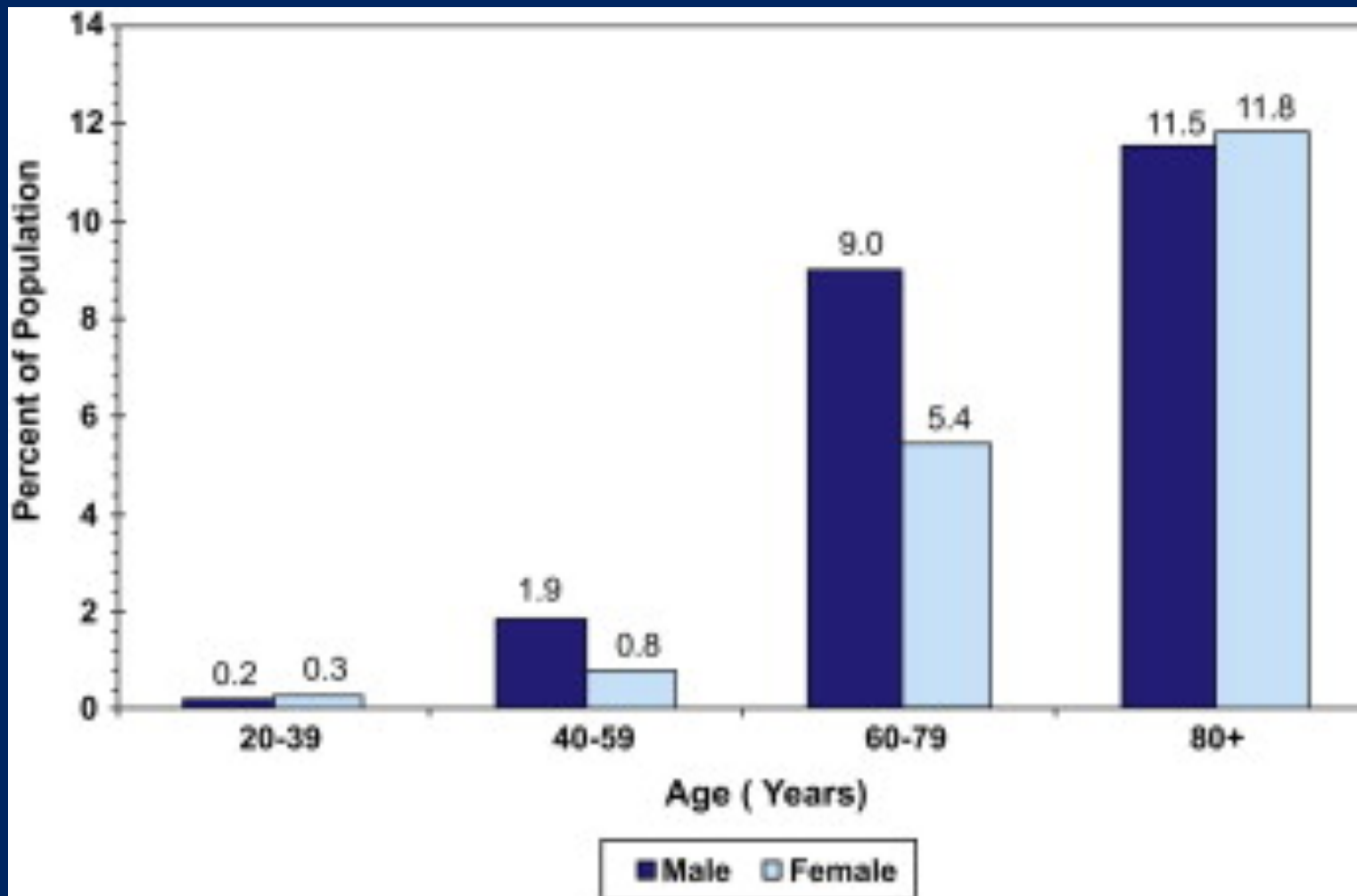
**Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università degli Studi di Napoli - Federico II**

Definition of Heart Failure

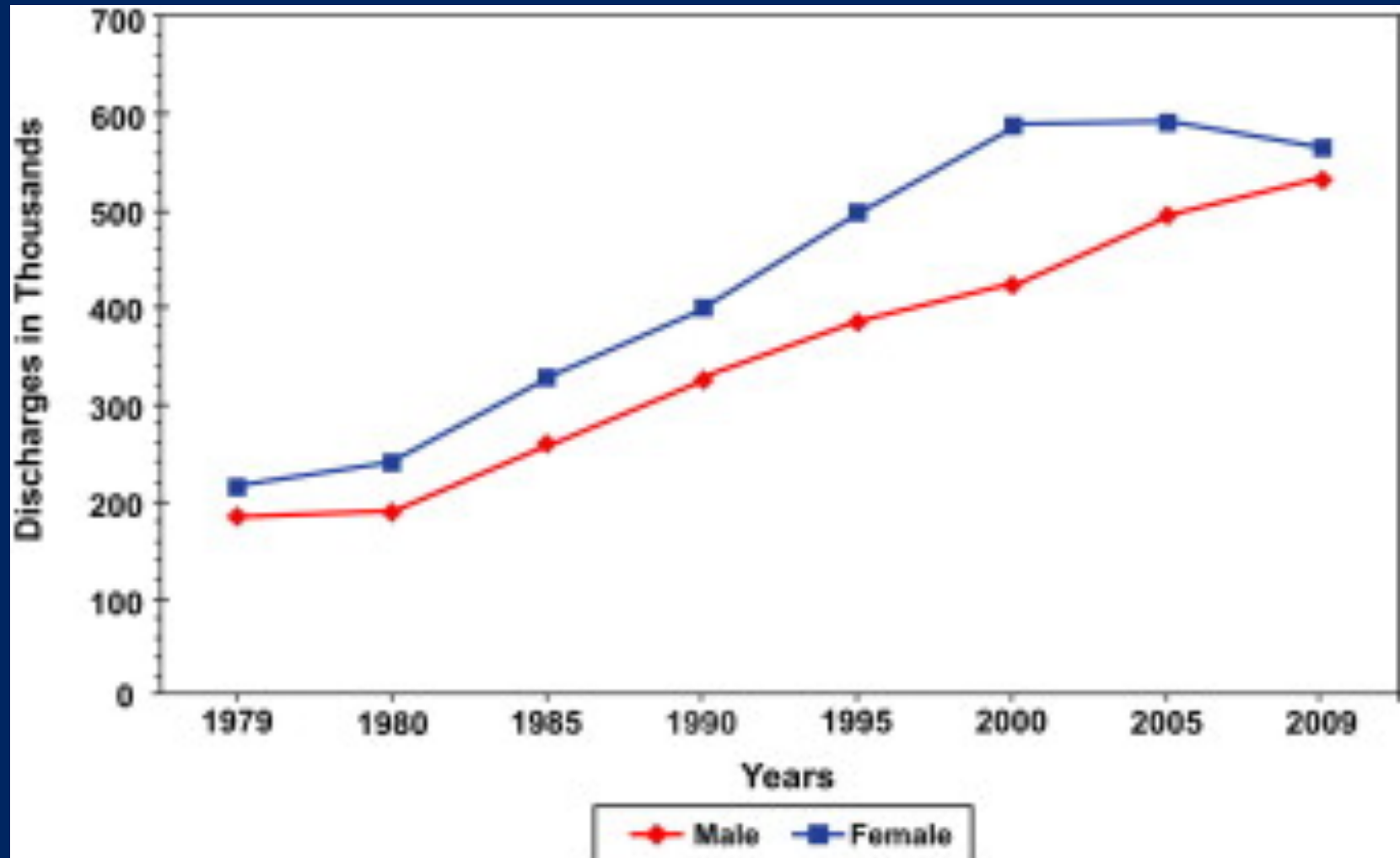
L'Insufficienza Cardiaca Cronica (ICC, Congestive Heart Failure) è una sindrome clinica complessa determinata dalla coesistenza di:

- Sintomi tipici di ICC (dispnea a riposo o durante esercizio fisico, astenia etc.)
- Segni tipici di ICC (tachicardia, tachipnea, rantoli polmonari, versamento pleurico, aumento della pressione venosa giugulare, edemi periferici, epatomegalia etc.)
- evidenza oggettiva di anomalie cardiache strutturali o funzionali a riposo (cardiomegalia, III tono cardiaco, anomalie ecocardiografiche, aumentati livelli di BNP etc.)

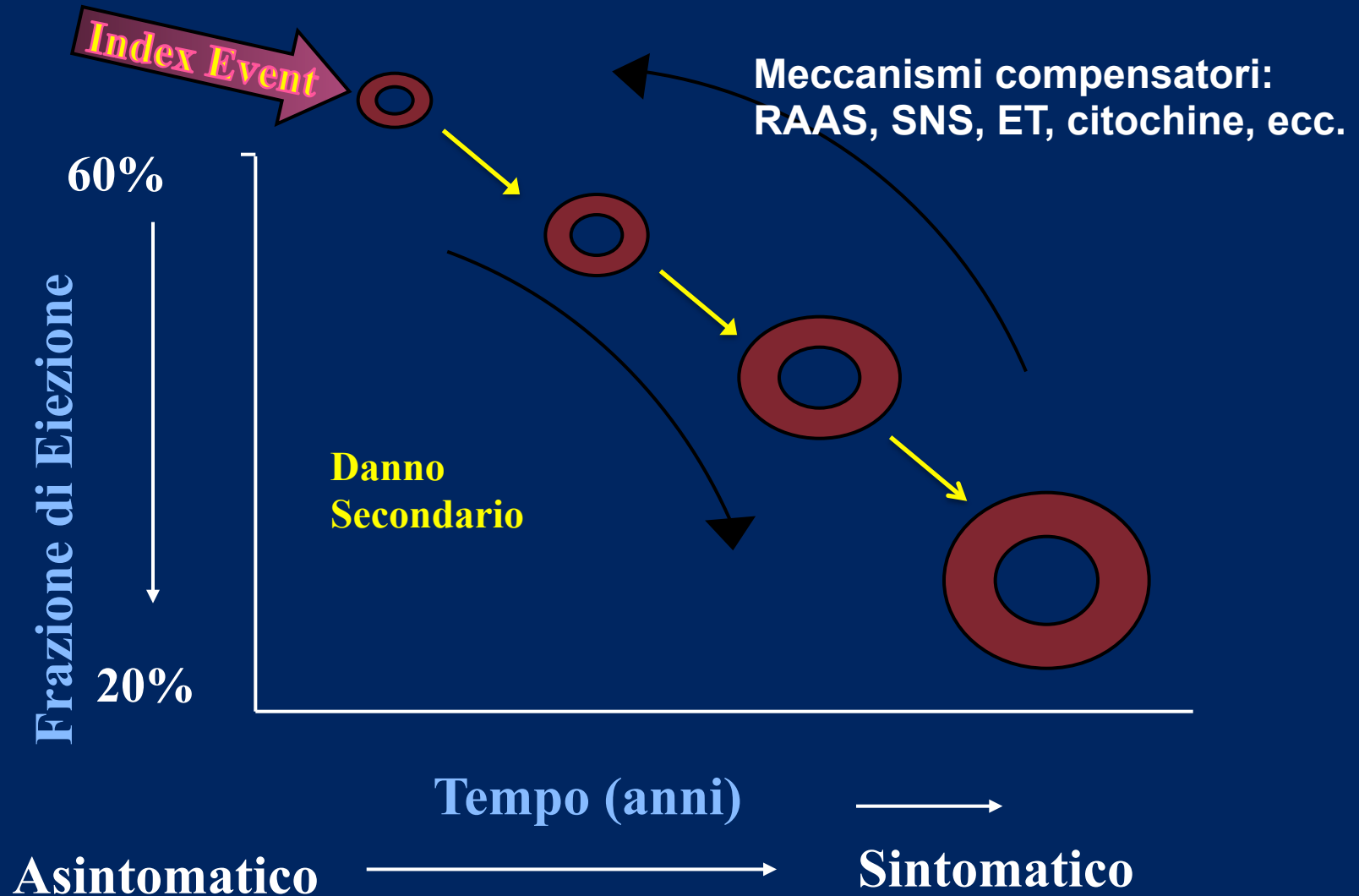
Prevalence of Heart Failure, by Sex and Age (2005-2008)



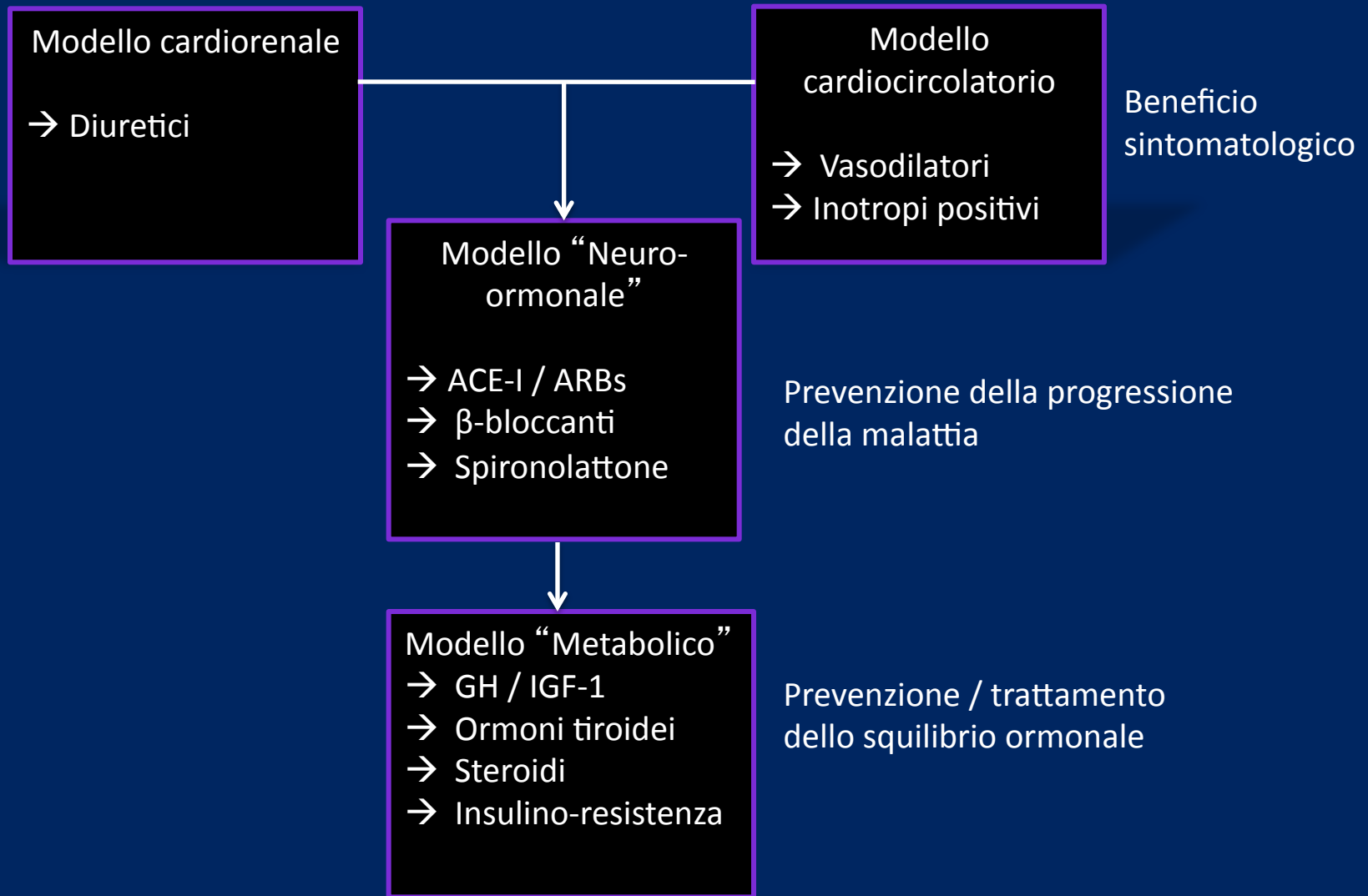
Discharges From Hospitalization Due to Heart Failure (NHLBI)



Fisiopatologia della Insufficienza Cardiaca Cronica



Modelli fisiopatologici di CHF

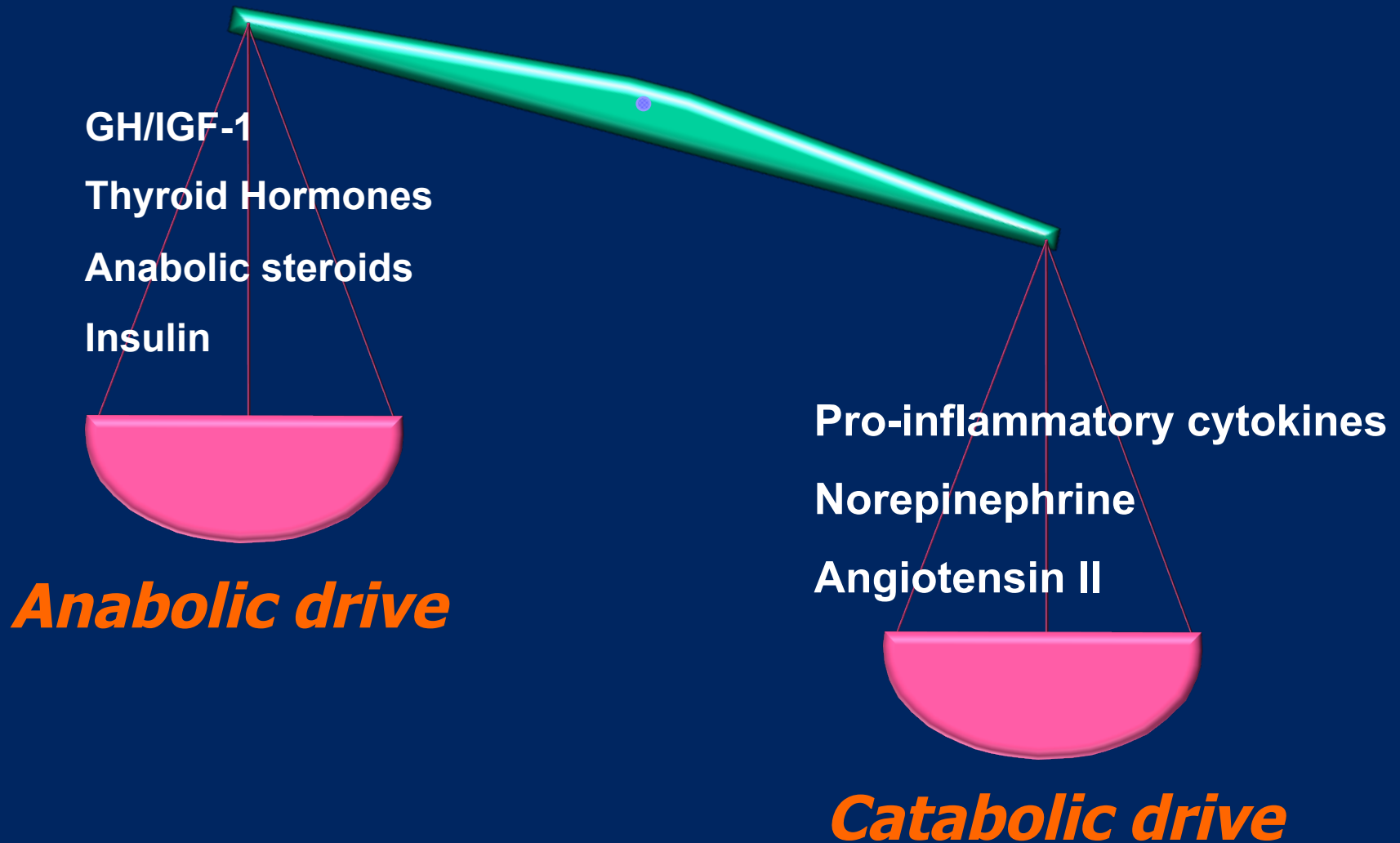


Limiti dell'ipotesi neuro-ormonale

1. Può non essere possibile ottenere una completa inibizione di RAAS e SNS per effetti dose-limitanti dei farmaci
2. Pathways metabolici alternativi che non sono antagonizzati con i farmaci convenzionali (e.g. chimasi miocardiche)
3. Sistemi biologicamente attivi ignoti che hanno un ruolo nella patogenesi e progressione del CHF
4. Il CHF, ad un certo punto della sua storia naturale, progredisce indipendentemente dallo stato neuro-ormonale

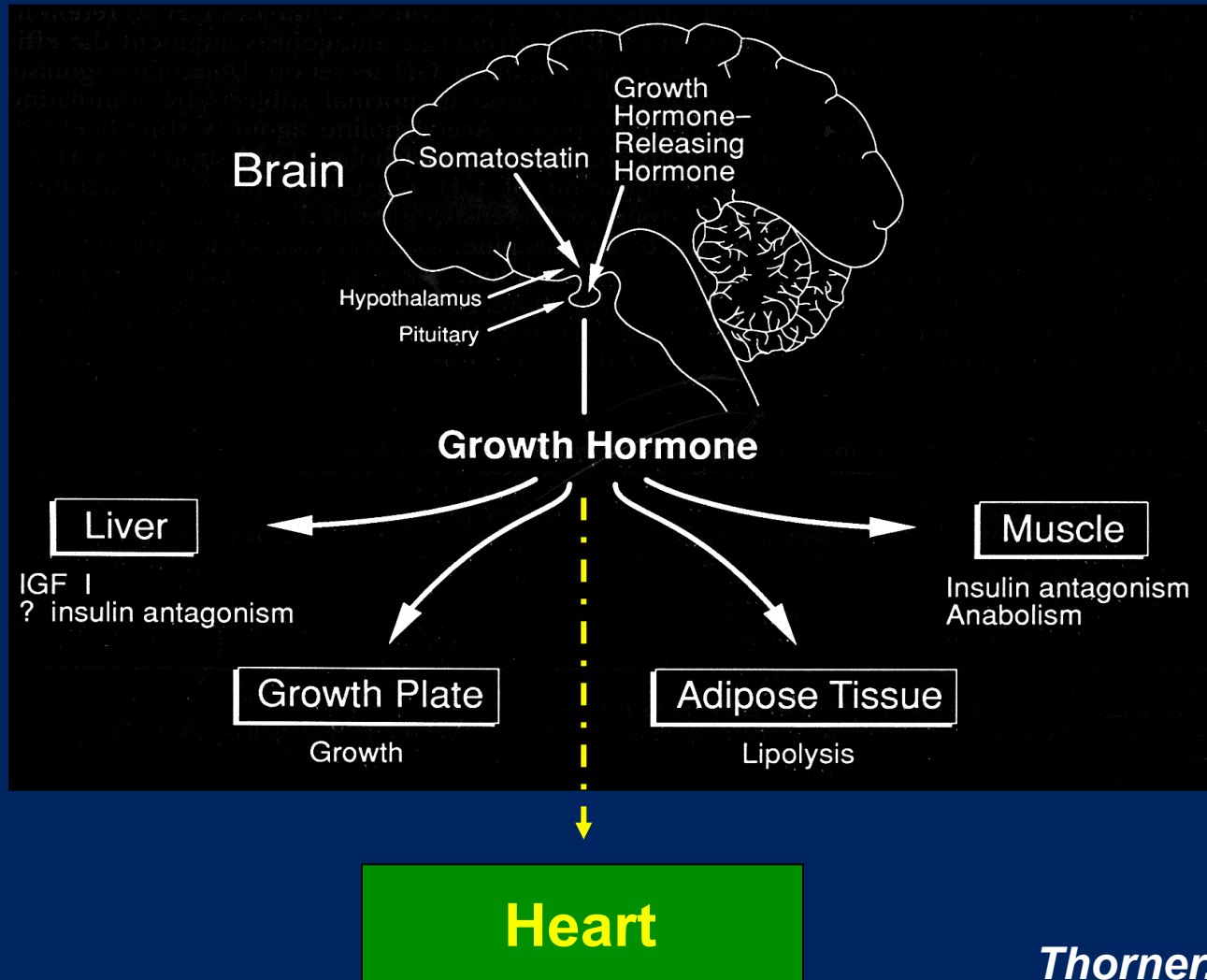


Lo squilibrio ormonale/metabolico nel CHF



Lo squilibrio ormonale /
metabolico **NON** è
un'epifenomeno ma un
importante meccanismo
fisiopatologico della progressione
dello scompenso cardiaco
cronico.

Growth Hormone Effects

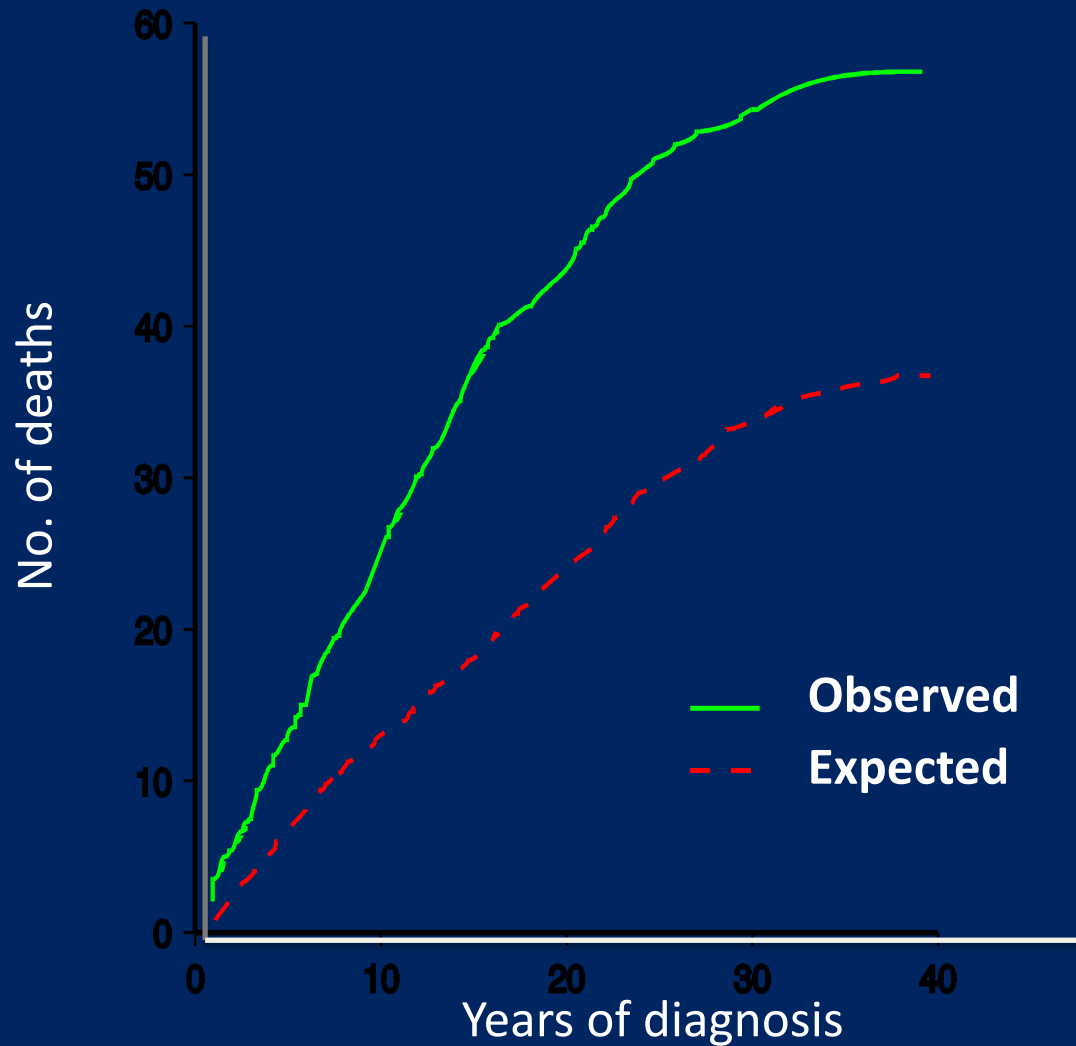


Thorner, modificata

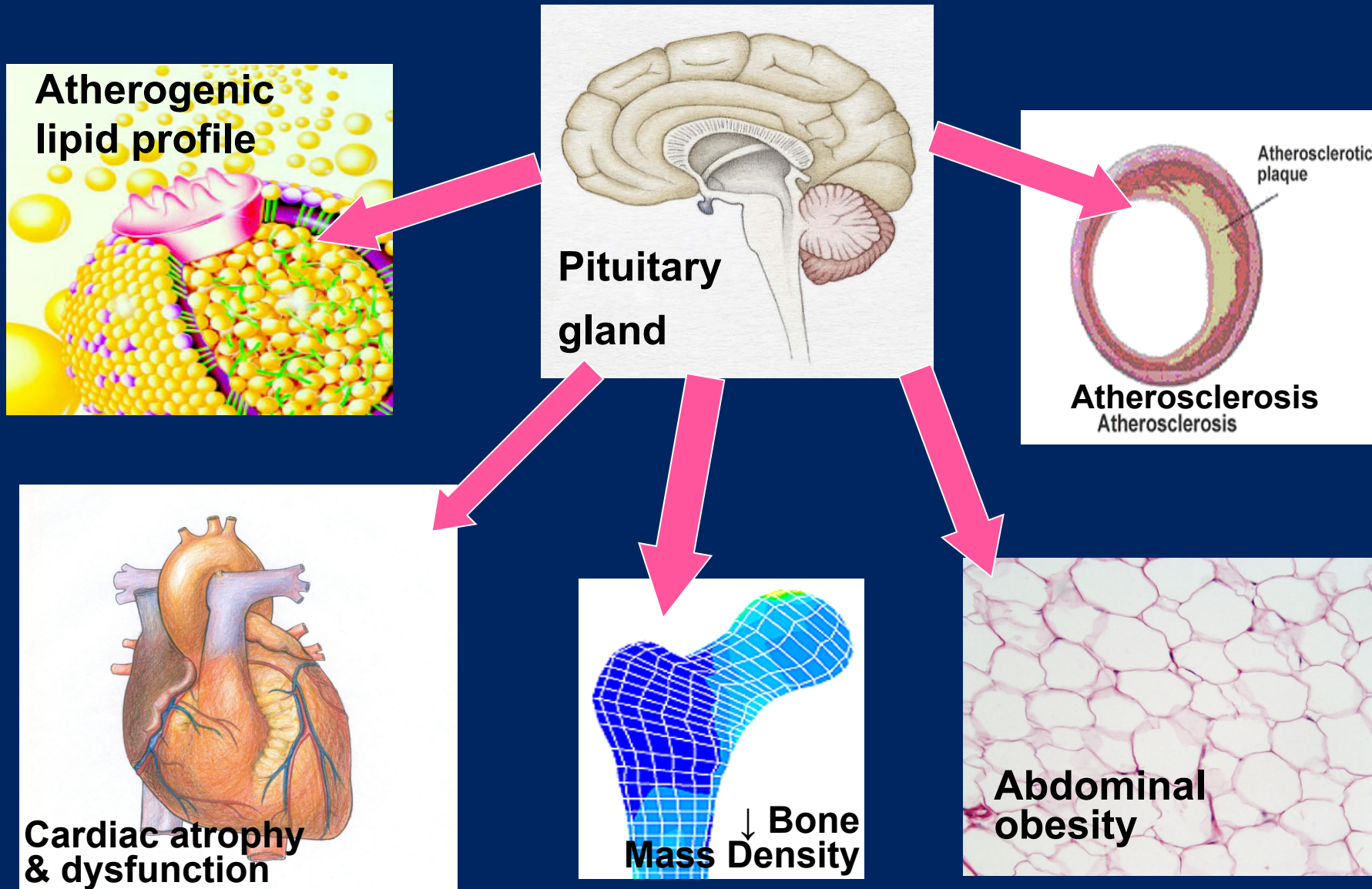
EFFETTI DELL'IGF-1

- SOPRAVVIVENZA CELLULARE (pathway PI3K/Akt)
- IPERTROFIA FISIOLÓGICA (MLC-2, troponin I, α actin)
- EFFETTO INOTROPO POSITIVO (aumento della disponibilità di Ca intracellulare, della sensibilizzazione dei miofilamenti ed up-regulation di SERCA 2)
- STIMOLAZIONE CRESCITA E METABOLISMO CARDIACO (aumentato uptake aminoacidico, sintesi proteica ed espressione di geni muscolo-specifici)

Mortality from Cardiovascular Disease in Hypopituitarism



Growth Hormone Deficiency



The Heart in Acromegaly

L'iperattività dell'asse GH/IGF-1 induce cambiamenti morfologici e strutturali che coinvolgono:

- Crescita e contrattilità dei miociti;
- Resistenze vascolari periferiche;
- Volume extracellulare;
- Attività neuromonale.

Cardiovascular Effects of Growth Hormone

Effetti diretti

- Crescita tessuto cardiaco
- Cambio geometria ventr.
- Aumento contrattilità
- Miglioramento energetica miocardica ed efficienza meccanica

Effetti indiretti

- Riduzione resist. vasc. perif.
- Aumento volume plasmatico (Na ritenzione, aumento ren.-angiot., inib. Fattori natriuretici, aumento produzione GR)
- Aumento GFR
- Aumento attività respiratoria e performance muscolare



Bassi livelli IGF-1 e cardiopatia ischemica

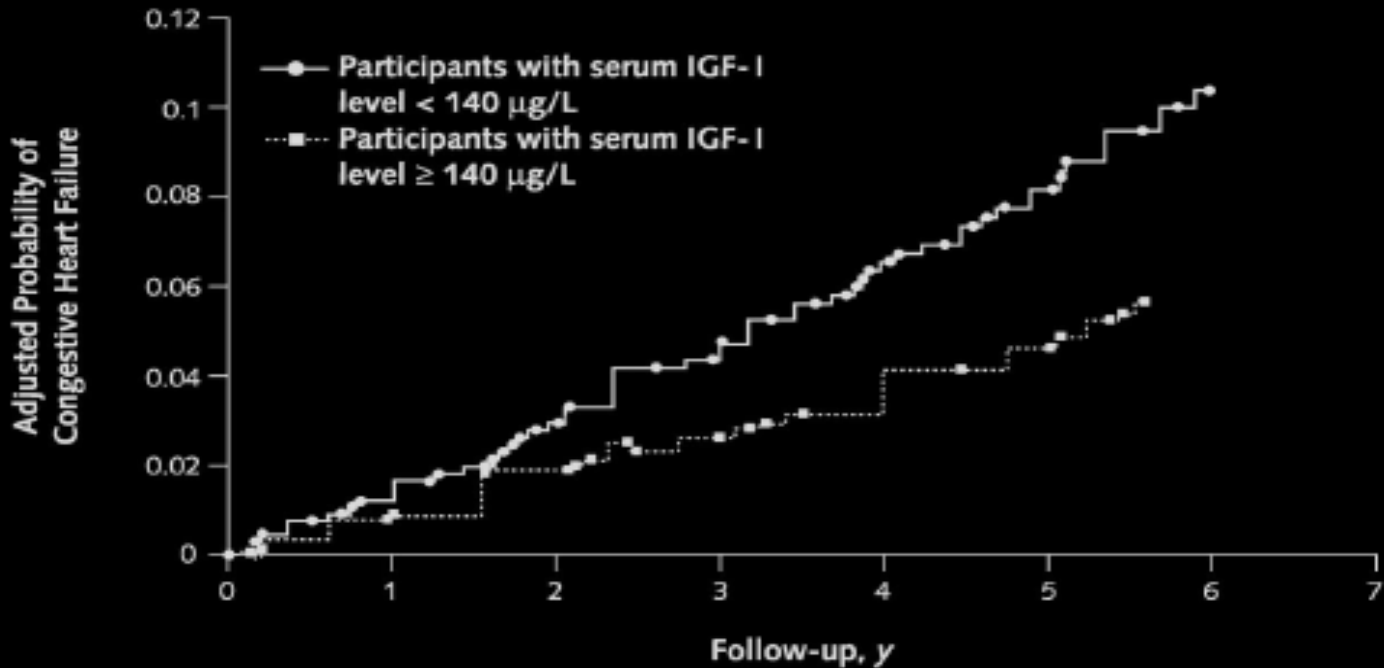
DAN - MONICA

Studio prospettico danese del 1992 condotto su 4000 individui sani

The Rancho Bernardo

Studio prospettico su 1185 soggetti (uomini e donne) che ha evidenziato un'associazione tra bassi livelli di IGF-1 e morte per cardiopatia ischemica

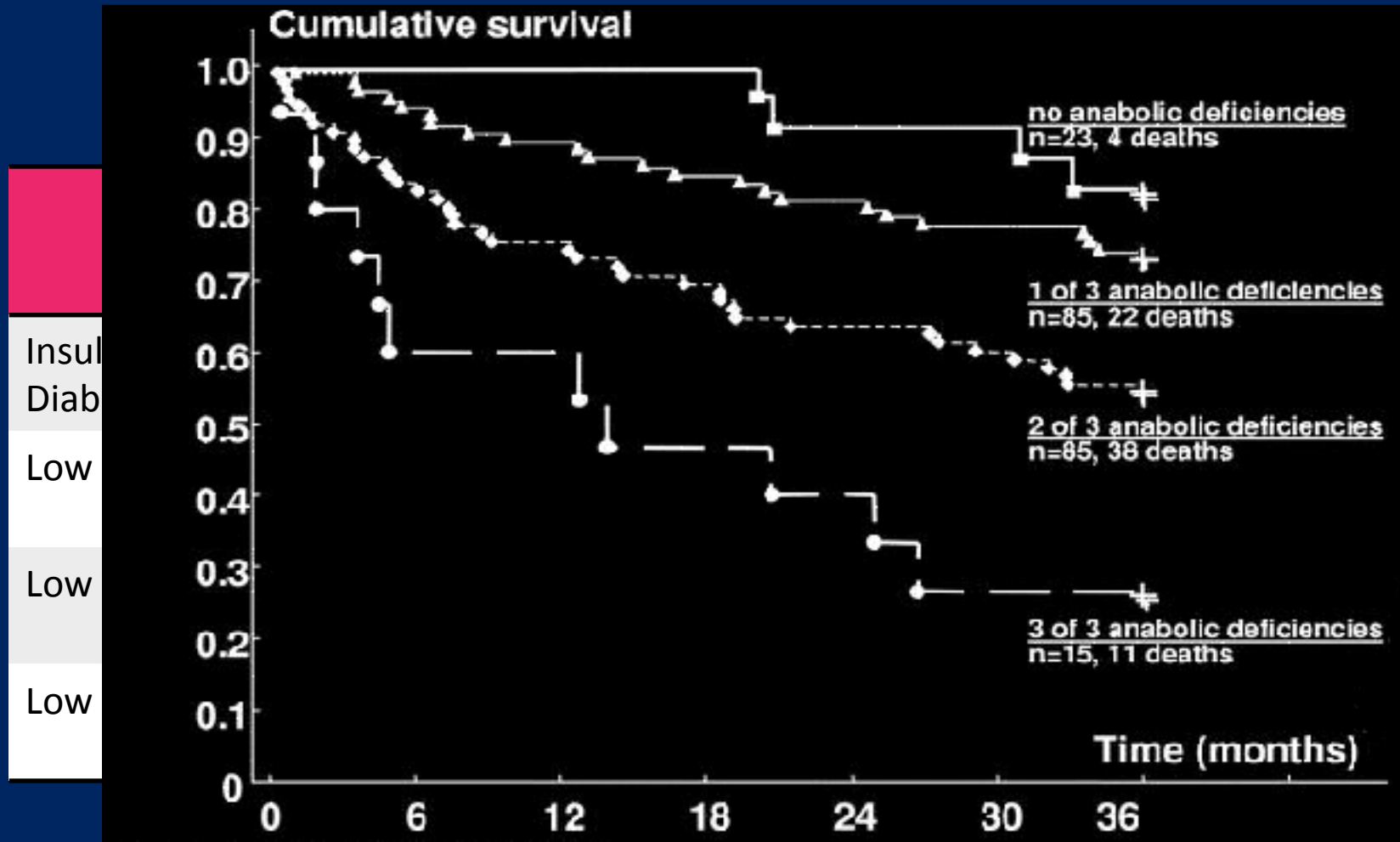
Bassi livelli IGF-1 e rischio CHF



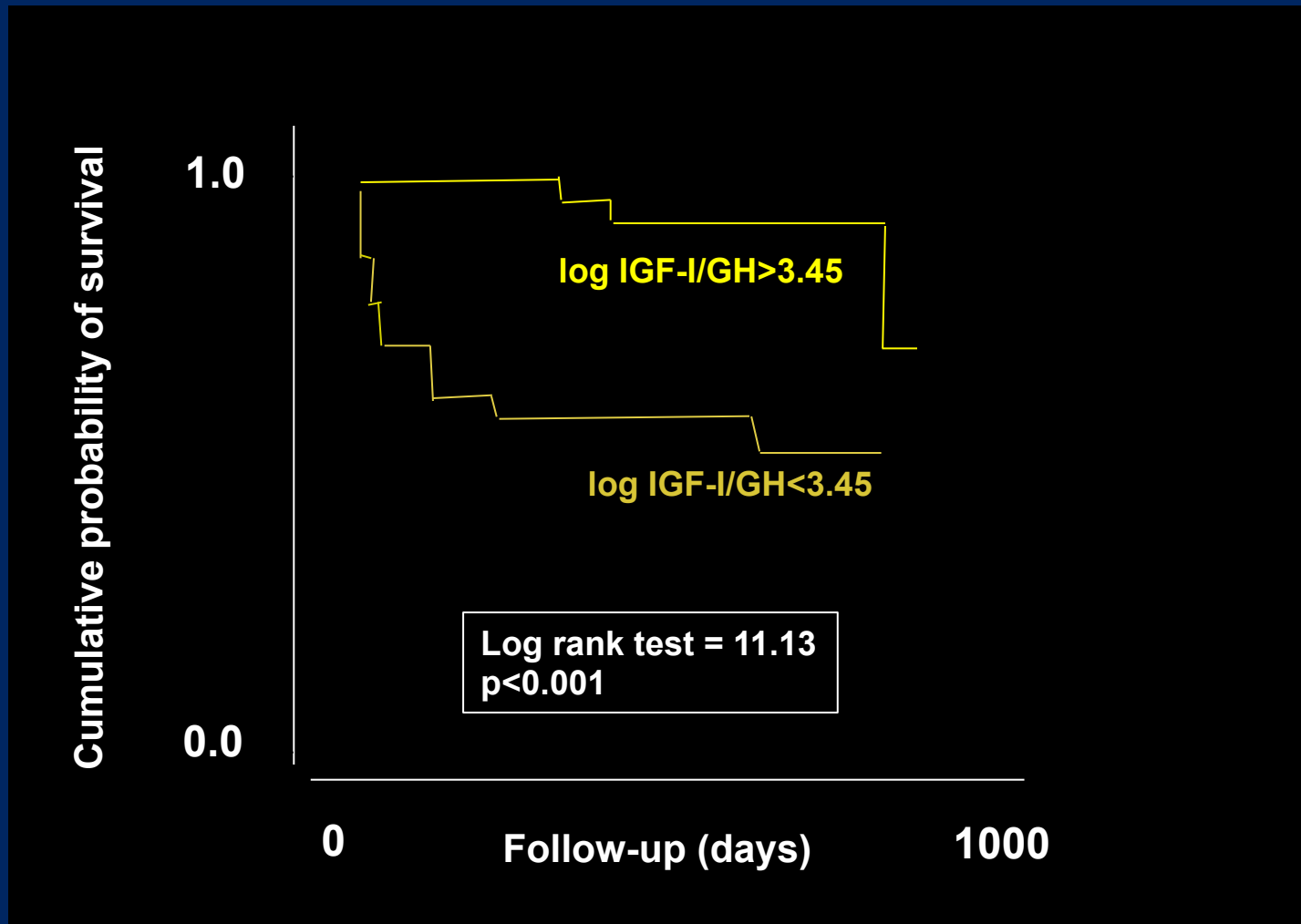
Participants with Congestive Heart Failure/Participants at Risk, n/n

Serum IGF-1 Level							
< 140 µg/L	0/361	6/323	14/290	18/277	25/256	31/228	37/143
≥ 140 µg/L	0/356	3/336	4/303	9/290	13/272	14/261	19/158

“Reverse” model in CHF and clinical relevance

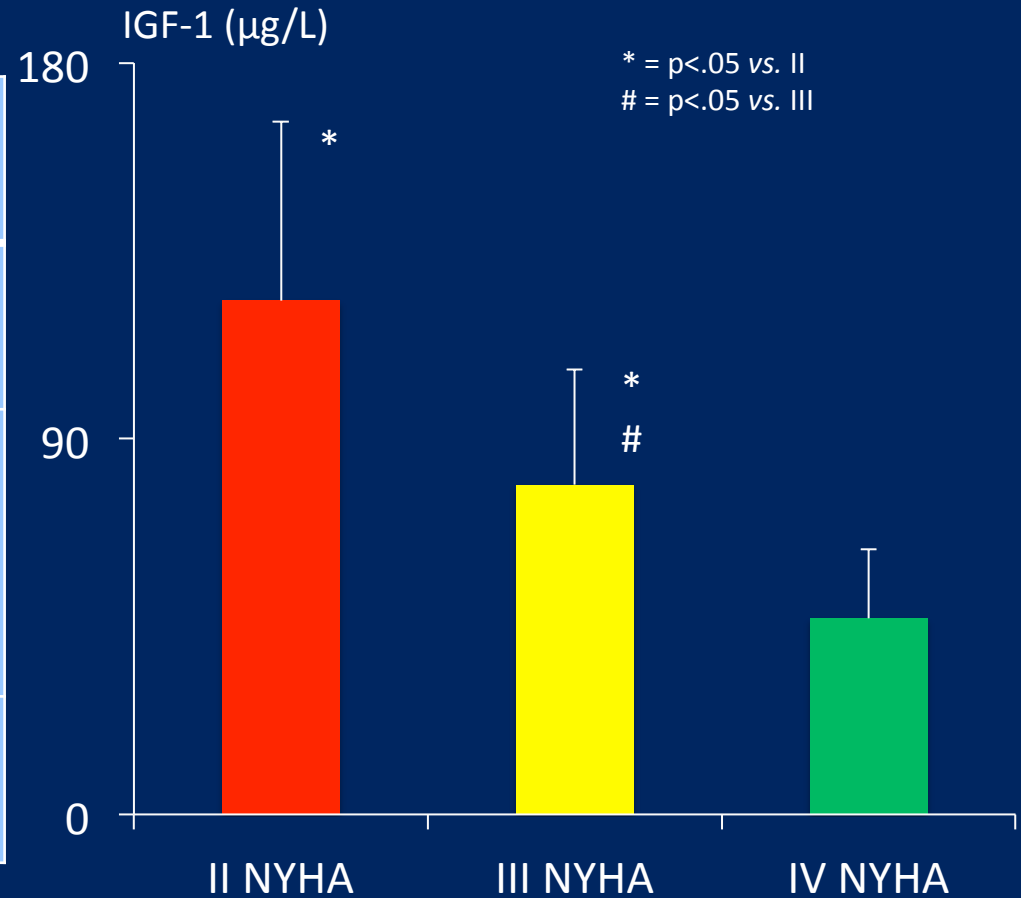


Deficit GH/IGF-1: impatto prognostico



Livelli di IGF-1 e classe NYHA

	II NYHA	III NYHA	IV NYHA
Age (years)	58±14	63± 10	62± 15
NT-proBNP (pg/mL)	1575± 2159	1476± 2281	3514± 2799*
IGF-1 (µg/L)	122.8± 125.7	79.3± 58.9**	47.4± 54.5*



*NYHA class IV significantly different from class III and class II

** NYHA class III significantly different from class II

IGF-1 and muscle function

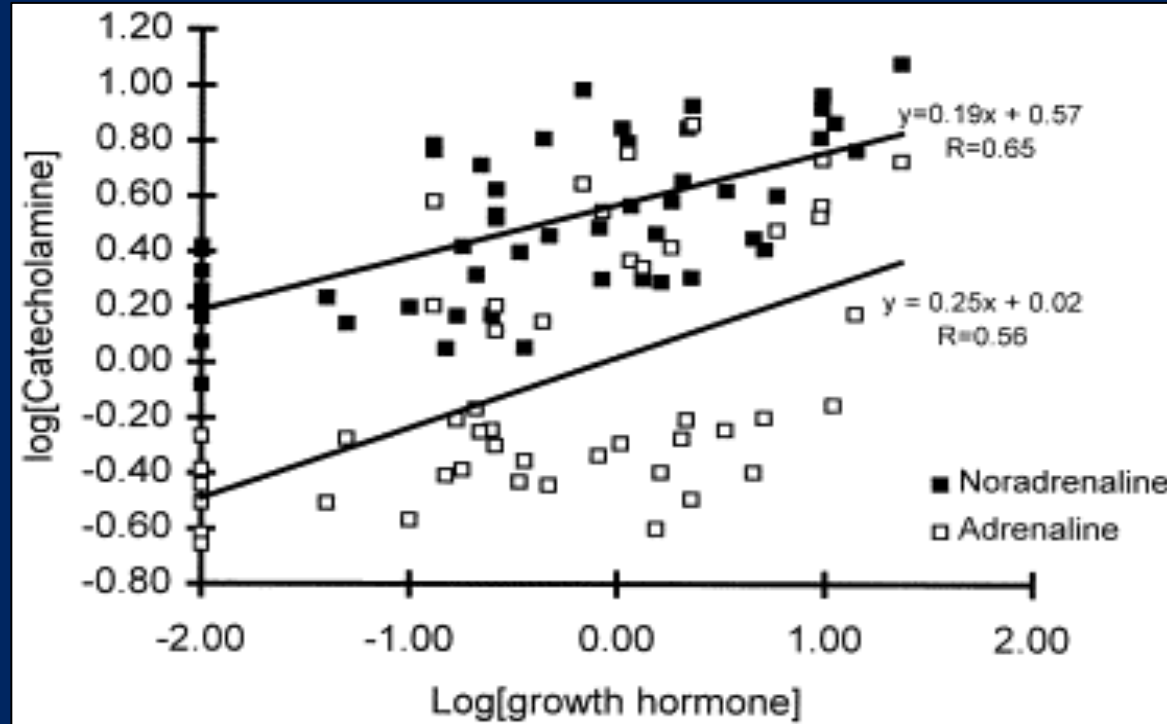
	Low IGF-1 (n=20)	High/Normal IGF-1 (n=32)
Strength (N)	311 (91)	410 (124)*
Muscle CSA (cm²): right	100.1 (23.9)	114 (20.6)**
Muscle CSA (cm²): left	95.6 (24.4)	109.9 (21.4)**

CSA= cross sectional area.

*p<0.01

**p<0.005

GH and Neuroendocrine axis



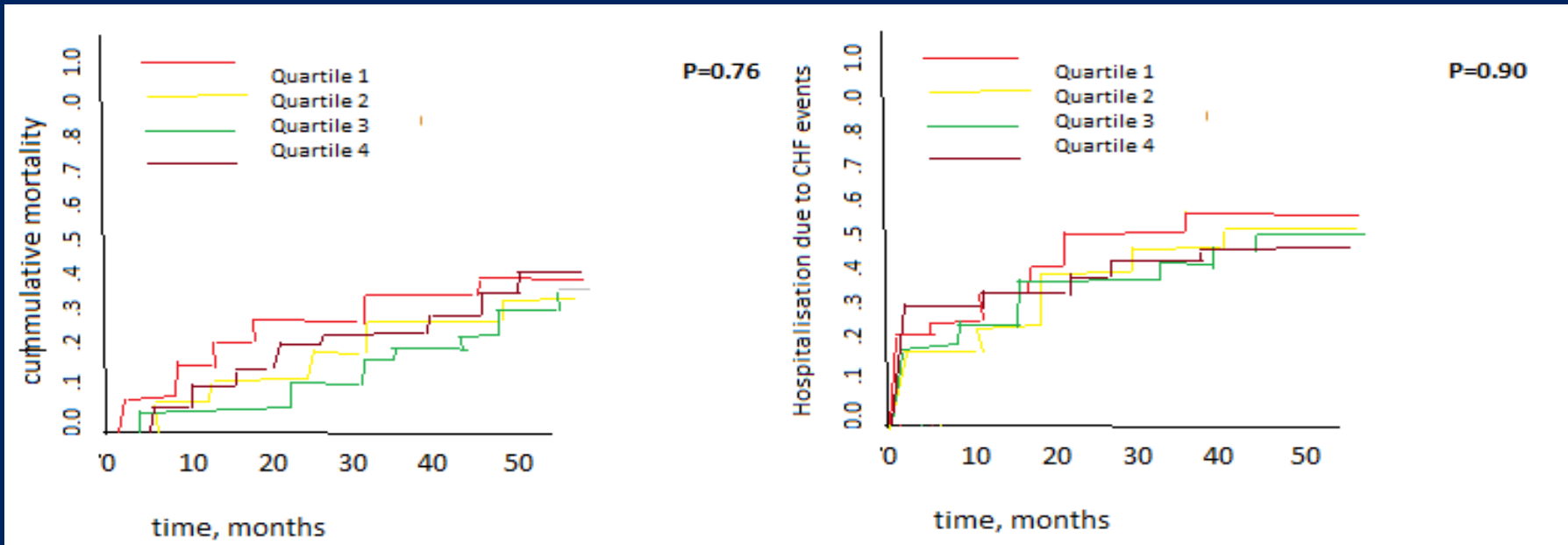
The relation between levels of catecholamines and growth hormone

GH/IGF-1 axis in patients with CHF

	Control Subjects	Noncachectic Patients with CHF ^a	Cachectic Patients with CHF ^b
Total GH (ng/ml)	1.22 ± 0.31	1.20 ± 0.28	5.21 ± 1.29 ^{*/*}
Intact GH (ng/ml)	0.53 ± 0.12	0.58 ± 0.14	1.91 ± 0.47 ^{**/**}
Percent intact/total GH	55.7 ± 5.6	55.5 ± 4.3	35 ± 2.9 ^{‡/**}
IGF-1 (ng/ml)	151 ± 9	150 ± 8	124 ± 9 ^{#/#}
IGF-BP3 (μg/ml)	3.75 ± 0.14	3.70 ± 0.13	3.13 ± 0.21 ^{+/+}
GH-BP (pmol/liter)	852 ± 83	950 ± 84	607 ± 64 ^{#/‡}
Log IGF-1/GH ratio	2.72 ± 0.19	2.80 ± 0.14	1.68 ± 0.16 ^{**/*}

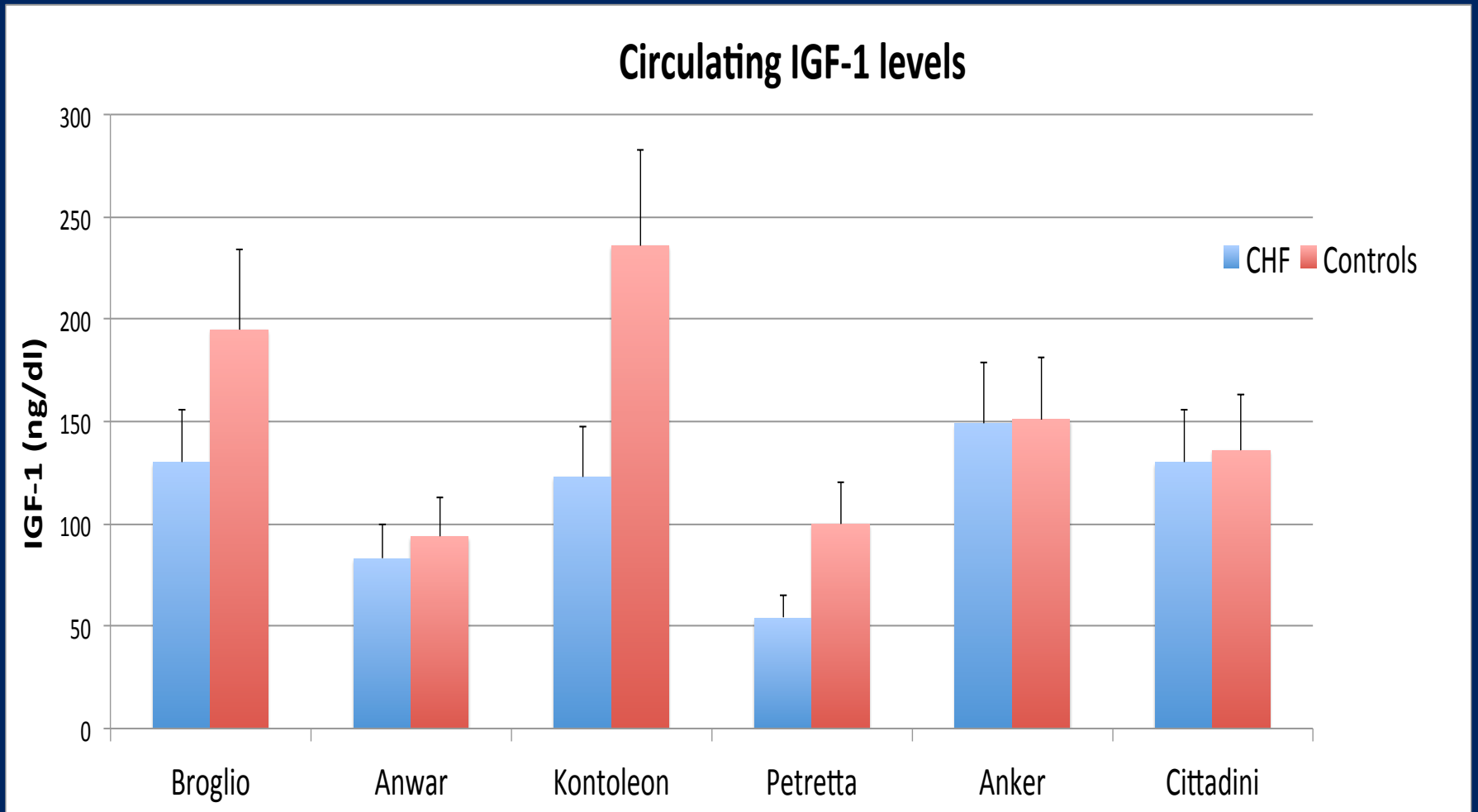
^a no history of weight loss; ^b history of weight loss >7.5 % compared with previous normal weight; #p <0.10; †p < 0.05; ‡p<0.01; **p< 0.001; *p<0.0001 vs control subject and noncachectic patients with CHF respectively.

IGF-1 and mortality in CHF



Kaplan-Meier curves estimating cumulative mortality and risk of hospitalisation due to progression of CHF according to quartiles of IGF-1 levels

Livelli IGF-1 nel CHF



Biomarkers of GH/IGF-1 axis activity

- Mancanza di un biomarker affidabile dell'attività dell'asse GH/IGF-1.
- Watanabe et al. ha valutato l'attività dell'IGF-1 attraverso IGF-1/IGFBP-3 ratio in una popolazione di pazienti affetti da Insufficienza Cardiaca.

Riduzione dell'attività dell'IGF-1 free nei soggetti affetti da Insufficienza Cardiaca causata da una riduzione sia dei livelli di IGF-1 e sia di quelli di IGFBP-3.

Potenziiali cause di alterazioni dell'asse GH/IGF-1 nel CHF

- Reduced somatotropic secretion
- Peripheral GH resistance
- Hypothalamic somatostatinergic hyperactivity
- Drug interference (i.e. CEI, digoxin, diuretics)
- Direct consequence of CHF
- Nutritional changes in CHF

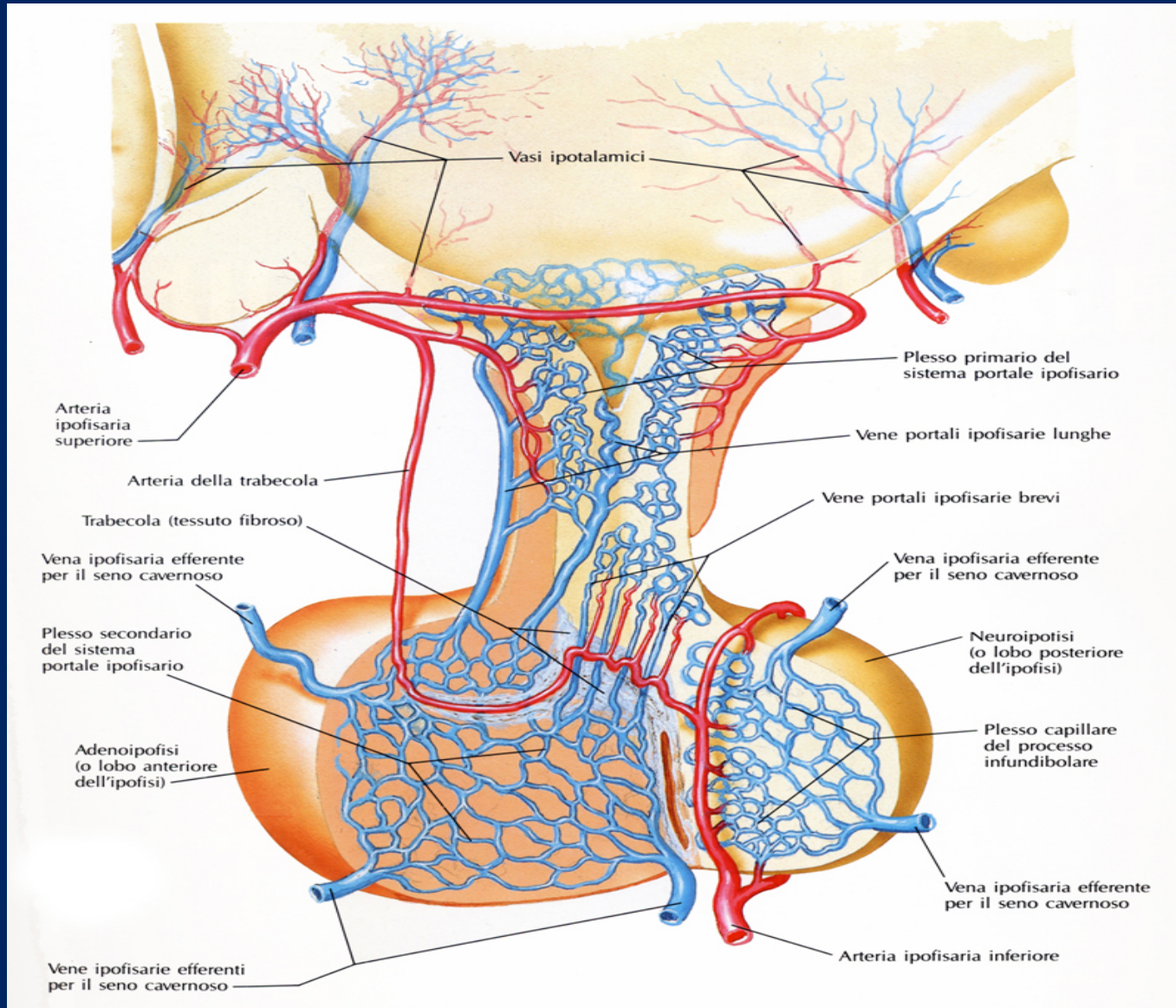
Ridotta secrezione di GH

Broglio et al. hanno determinato la secrezione di GH dopo test al GHRH + arginina in 34 pazienti affetti da ICC non cachettici ed in 39 soggetti sani.



I livelli di GH dopo il test erano significativamente ridotti nei pazienti con ICC (18±3 ng/ml versus 34±5 ng/mL; P<0.01)

Sistema vascolare ipofisario



GH resistenza

Broglia et al. Hanno anche valutato la produzione di IGF-1 dopo somministrazione di GH in 39 pazienti con ICC non cachettici ed in 42 soggetti sani



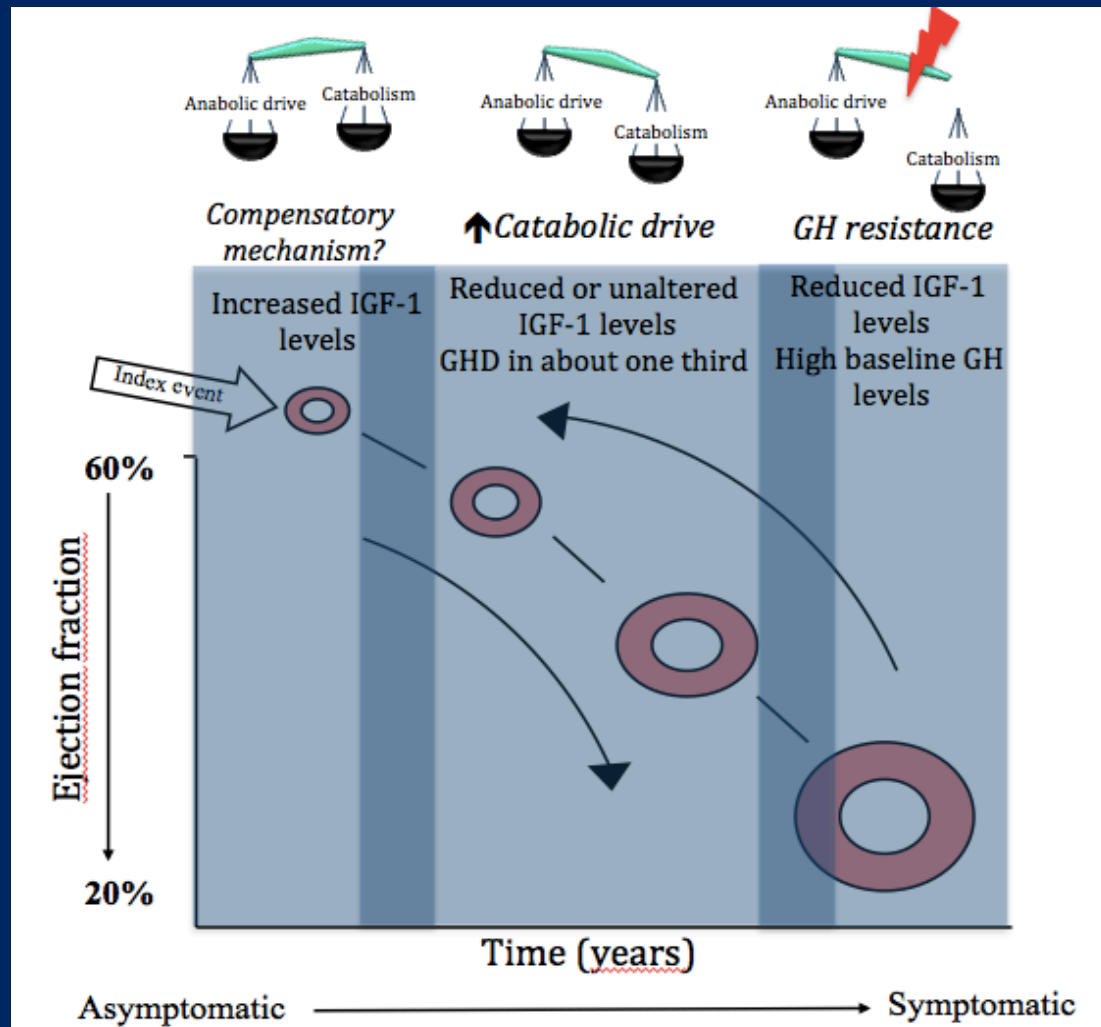
I livelli di IGF-1 dopo stimolo sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi

Nei soggetti affetti da CHF con cachessia cardiaca, invece, il rapporto IGF-1/GH è risultato 12 volte più basso rispetto ai soggetti non cachettici



La cachessia cardiaca potrebbe essere causa di GH resistenza

Possible interrelationship between progressive HF stages and GH/IGF-1 axis alterations



GH/IGF-1 axis and Heart

- Soggetti adulti, con deficit congenito di GH non trattato, vanno incontro ad alterazioni cardiovascolari che ricordano quelle osservate nei pazienti con ICC (riduzione della capacità funzionale, disfunzione sistolica e diastolica).
- Bassi livelli sierici di IGF-1 sono predittivi di ICC, cardiopatia ischemica e mortalità cardiovascolare (Framingham, DAN-MONICA, Rancho Bernardo)
- Bassi livelli di IGF-1 nei pz con ICC sono associati ad aumentati livelli di citochine ed attivazione neuromonale, ridotta performance muscolo scheletrica, disfunzione endoteliale e prognosi peggiore.

Future directions

- Definizione di deficit anabolici
- Prevalenza di deficit anabolici nel CHF
- Studi prospettici sull'impatto dei deficit anabolici sulla progressione e mortalità del CHF
- Terapia ormonale sostitutiva singola o multipla nel CHF

GRAZIE PER L'ATTENZIONE