

Terapia con GH nel paziente con scompenso cardiaco

Dr. Letizia Ragusa

Primo Congresso Interregionale

AME e ANIED SUD-Italia

Matera 9-10 Maggio 2014

GH (growth hormone)

L'ormone della crescita (GH) è una proteina di 191 aminoacidi la cui secrezione da parte dell'Ipofisi Anteriore è regolata dall'azione combinata e contrapposta di due neuro-ormoni ipotalamici, il **GH-releasing-hormone (GHRH)** e la **Somatostatina (SS)** i quali, rispettivamente, ne stimolano ed inibiscono il rilascio.

GH (growth hormone)

- La sintesi del GH è codificata da un gruppo di geni localizzati nel braccio lungo del cromosoma 17.
- I due geni per il GH sono definiti hGH-N (normale) e hGH-V (variante). Essi codificano rispettivamente per il GH ipofisario e placentare che differiscono tra loro per soli 13 aminoacidi
- Il GH è secreto in forme molecolari diverse: la principale forma molecolare del GH è la 22K (circa il 75%), seguita dalla 20K (circa il 15%) e dalle forme acidiche.

GH e IGF-1

Il GH stimola la **produzione di IGF-I** sia dal **fegato** che da **altri tessuti** (condrociti, fibroblasti). La sintesi dell' IGF-I è codificata da un gene localizzato nel **braccio lungo del cromosoma 12**. L' IGF-I circola legata ad una famiglia di proteine di legame.

Le proteine di legame per la IGF-I, oltre al ruolo di trasporto nei fluidi extracellulari, sembrano modulare l' azione dell' IGF-I a livello cellulare sia in senso stimolatorio che in senso inibitorio.

La principale di queste proteine è la IGF binding protein 3 (**IGFBP3**) che con una subunità acido labile e la IGF-I formano un complesso macromolecolare di circa 150-kilodalton

Secrezione di GH

La secrezione spontanea di GH è soggetta a modificazioni legate all'età. Le concentrazioni di GH delle 24 ore sono elevate nel neonato a causa di un aumento della frequenza e dell'ampiezza dei picchi secretori. Tale ipersecrezione si riduce successivamente per poi aumentare alla pubertà. La secrezione di GH è di tipo episodico, la misurazione del GH su un singolo campione non è utile dal punto di vista diagnostico. Per questa ragione vengono valutate le concentrazioni del GH dopo appropriati test da stimolo, fisiologici o farmacologici. La definizione di normale secrezione di GH pone ancora oggi notevoli problemi. Ciò è principalmente dovuto al fatto che nessuno dei metodi diagnostici ha una sensibilità ed una specificità tali da consentire la certezza diagnostica.

Nell'adulto il GH svolge importanti funzioni, non più legate all'accrescimento ma al mantenimento dell'integrità dell'organismo.

Le manifestazioni cliniche del Deficit di GH nell' adulto sono:

- stanchezza;
- depressione;
- aumento della massa grassa corporea;
- riduzione della massa muscolare;
- osteoporosi;
- aumento dei livelli circolanti di colesterolo;
- ridotta funzionalità respiratoria;
- **ridotta capacità contrattile cardiaca;**
- **aumentato del rischio di eventi ischemici cerebro-
e cardiovascolari.**

Gli adulti a rischio di deficit dell' ormone della crescita sono:

- persone con deficit di GH (congenito o acquisito) ad esordio in età pediatrica;
- persone sottoposte a interventi chirurgici sull' ipofisi;
- persone sottoposte a radioterapia
- persone con patologie infiammatorie, traumatiche, ecc., attuali o pregresse, coinvolgenti l' ipofisi.

La diminuzione della massa magra corporea e l'aumento del tessuto adiposo che si verifica con l'invecchiamento sono state correlate ad una riduzione del GH e dell'IGF-1 con l'aumentare dell'età.

Questo calo nell'attività secretoria del GH-IGF-1 è stato definito **Somatopause hyposomatotropism** o invecchiamento. Se questa diminuzione della secrezione di GH deve essere trattato è discutibile.

- Diversi studi hanno dimostrato che l'ampiezza della pulsatilità del GH si riduce con l'invecchiamento, sia negli uomini che nelle donne. I livelli di IGF-1 e IGFBP-3 diminuiscono con l'invecchiamento.
- L'incidenza è sconosciuta poiché Somatopause può essere un normale processo di invecchiamento piuttosto che una malattia. Negli uomini la secrezione di GH diminuisce del 50% ogni 7 anni dopo i 18-25 anni.
- I soggetti in sovrappeso ed obesi mostrano una diminuita secrezione di GH a qualsiasi età.
- La diminuzione della produzione di ormoni sessuali (testosterone ed estrogeni) influenza la secrezione di GH.
- Soggetti con ridotti livelli di IGF-1 potrebbero avere un maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari in assenza di fattori di rischio tradizionali.
- Mentre individui con fattori di rischio cardiovascolare, e normali o elevati livelli di IGF-1 possono, almeno in parte, preservarsi dalle malattie cardiovascolari.

Deficit di GH nell' adulto

Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un grave deficit di GH, dimostrato da **un picco di risposta < 3 µg/L dopo ipoglicemia insulinica**, oppure, in presenza di *controindicazioni* al test dell' ipoglicemia quali cardiopatie, patologia del SNC ed età avanzata si utilizza il **test con GHRH + Arginina** viene ad oggi ritenuto l' alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un deficit di GH è dimostrato da **un picco dei livelli circolanti di GH < 9 µg/L**.

E' ipotizzabile e razionale l' utilizzo clinico del GH nei pazienti deficitari, con scompenso cardiaco cronico?

Effetti positivi del GH – IGF1

- **Migliora il metabolismo glucidico e lipidico**
- **Azione antitrombotica**
- **Riduce il rimodellamento cardiaco**
- **Induce la formazione di nuovi miociti**
- **Stimola le cellule staminali cardiache**
- **La sintesi del IGF -1 è modulata in senso inibitorio dall' angiotensina II**

IGF-1 e Miocita

- **Riduzione dell' ipertrofia ventricolare**
- **Riduzione della dilatazione ventricolare**
- **Riduzione dello stress parietale**
- **Stimola la formazione di nuovi miociti**
- **Favorisce la fosforilazione ossidativa**
- **Attivazione di un oncosoppressore che arresta lo sviluppo dell' ipertrofia**
- **Stabilizzazione di membrana**

EFFETTI DEL GH-IGF-1 SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE



AZIONE ANTITROMBOTICA

Bassi livelli ematici di IGF – 1



Rischio: Aterosclerosi

Scompenso cardiaco

Cardiopatìa ischemica

Stroke



Rischio: disabilità e mortalità da ogni causa e da cause cardiovascolari

Scopo dello studio

- **Valutare la presenza del deficit di GH in soggetti adulti con insufficienza cardiaca mediante test di stimolo al GHRH+Arginina**
- **Rilevare possibili alterazioni a carico di altri sistemi ormonali.**

Criteria d' inclusione dello studio

- Uomini e donne di età tra 25 e 80 anni
- Pazienti affetti da CHF stabile in classe NHYA II-IV
- FE \leq 40%
- Sottoscrizione del consenso informato

TEST GHRH+ARGININA *tab 1* RISULTATI

PAZIENTE	ETA'	BMI	PICCO GH	IGF-1
1	75	28	4,6	115,26
2	70	29	6,4	57,62
3	65	31	0,57	159,05
4	60	28	0,71	78,54
5	60	31	5.6	72
6	61	33	4,8	114,39
7	74	30	2.2	87,51
8	62	30	2.6	199.98
9	63	33	1.4	212.51

TEST GHRH+ARGININA Tab 2 RISULTATI

PAZIENTE	ETA'	BMI	PICCO GH	IGF-1
10	70	26	10,6	257,6
11	69	35	1.9	133.9
12	73	28	8.1	182.1
13	54	28.7	4.2	144.2
14	79	32	2.8	118
15	58	31.48	1.6	106
16	60	29.8	2.0	120
17	65	30	6.2	309
18	56	29	5.5	181.07

Test patologico e IGF-1 basse

PAZIENTE	PICCO GH ng/ml	IGF-1 ng/ml (v.n. 71-290)	BMI Kg/m ²
L.R.	5.6	72	31
G.S.	6.4	57.62	29

Pz	TSH	FT4
I.A.	0.51	14.5
G.S.	2.83	15.4
R.A.	3.64	20.6
D.M.	0.61	13.4
L.R.	1.39	16.7
P.S	0.69	13.5
Z.G.	2.20	13.5
C.T.	2.65	15.8
P.G.	1.1	15.6

Pz	TSH	FT4
T.G.	2.13	16.99
S.B.	2.48	11.51
T.C.	0.72	17.31
F.D.	2.02	10.97
M.S.	1.5	11.07
P.SG.	1.61	13.3
P.L.	1.12	19.16
G.S.	0.83	13.8
TA	0.7	11.19

Risultati

Paziente	Età aa	Diagnosi	FE %	Cl.NYHA
P.S.	60	CMD ischemica	40 > 54	II > I
P.L.	58	CMD ischemica	36 > 40	II > I
C.T.N.	50	CMD miocardite	40 > 46	II > I
P.S.	46	CMD idiopatica	33 > 38	II > I
F.D.	52	CMD ischemica	37 > 43	II > I

Risultati

- 17 pazienti sono risultati tutti positivi al test GHRH-Arginina, 2 presentano bassi livelli di IGF-1
- 5 pazienti hanno iniziato terapia con GH alla dose 0.15 mg/kg \die.
- Al primo controllo ambulatoriale, eseguito a distanza di sei mesi non si sono rilevate alterazioni dell' emoglobina glicata.
- E' stato evidenziato miglioramento della qualità di vita: riduzione dell' astenia, aumento della percezione di benessere.
- Nessuna alterazione della funzionalità tiroidea.

Conclusioni

- **Adulti con deficit di GH presentano una riduzione della qualità di vita, della forza muscolare ed un aumento dell'adipe viscerale**
→ fattore di rischio per complicanze cardiovascolari e netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari.
- **Bassi livelli di GH** possono essere determinanti nello sviluppo della **sindrome metabolica** e **la terapia con GH** in tali pazienti può **migliorare l'insulino-resistenza.**
- **Di per sè il deficit di GH potrebbe essere un fattore di rischio cardiovascolare.**
- Studi dimostrano che soggetti con ridotti livelli di IGF-1 presentano un maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari anche in assenza di fattori di rischio tradizionali.
- Bassi livelli di IGF-1 possono rappresentare un ulteriore fattore di rischio indipendente di eventi cardiovascolari e quindi il dosaggio di IGF-1 circolante può aggiungere informazioni preziose.