



# Bari 7-10 Novembre 2013



Bari,  
7-10 novembre 2013

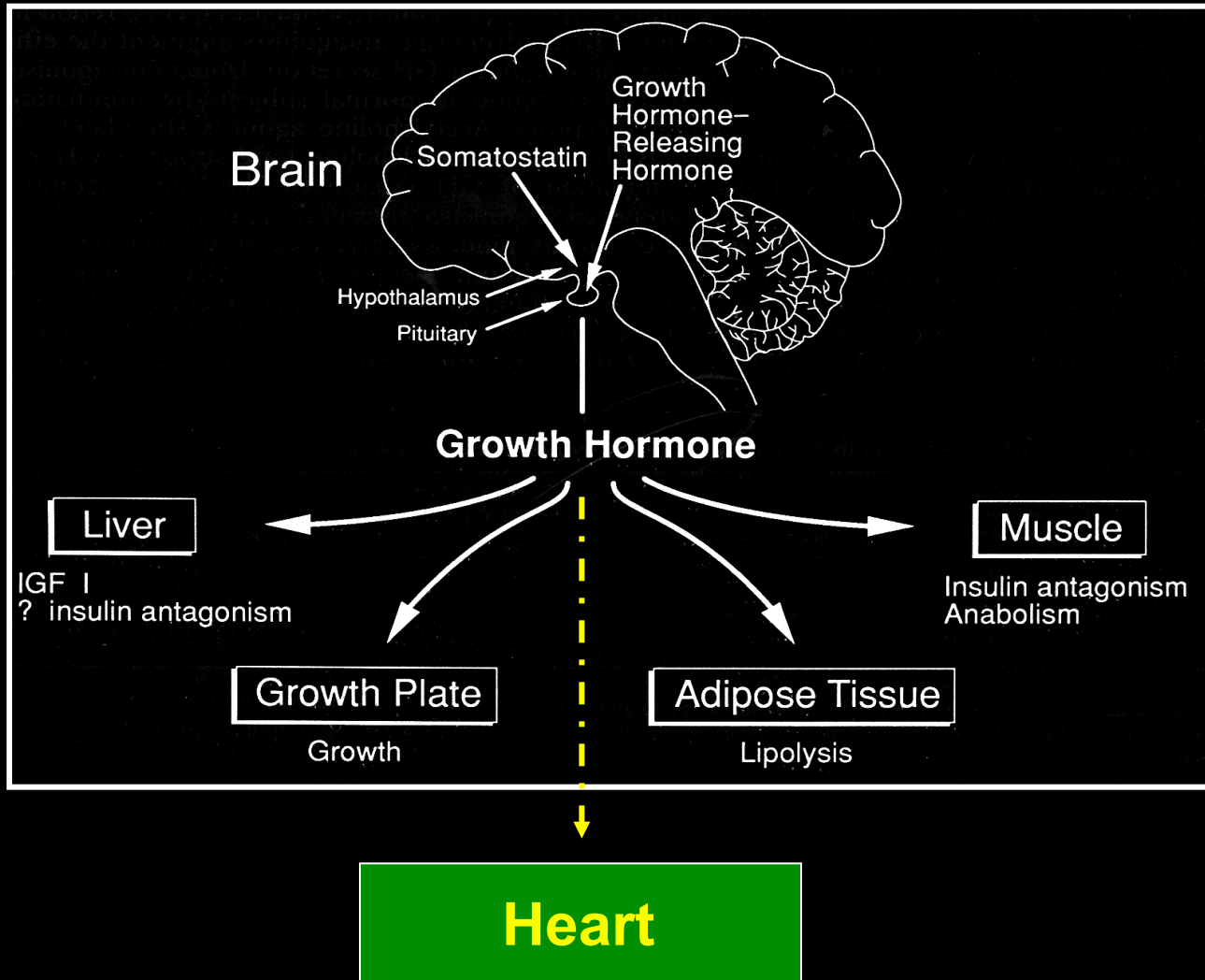
# GH E CARDIOPATIA DILATATIVA



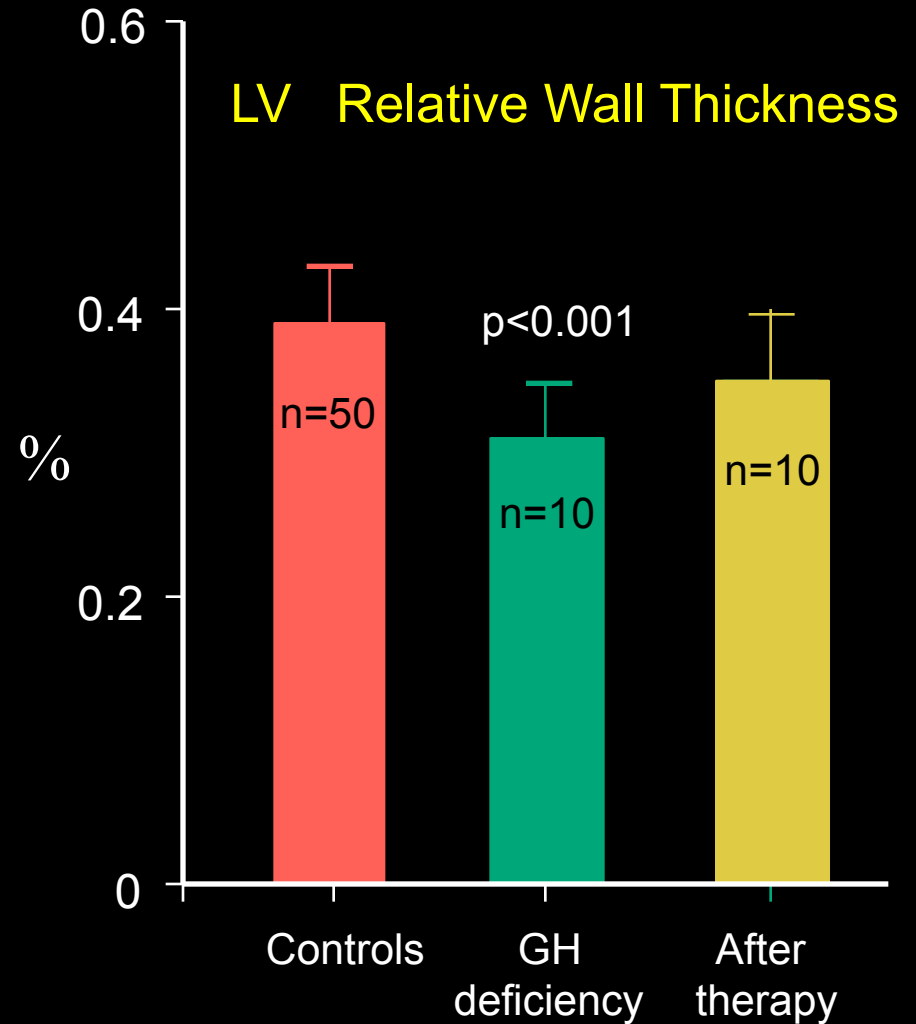
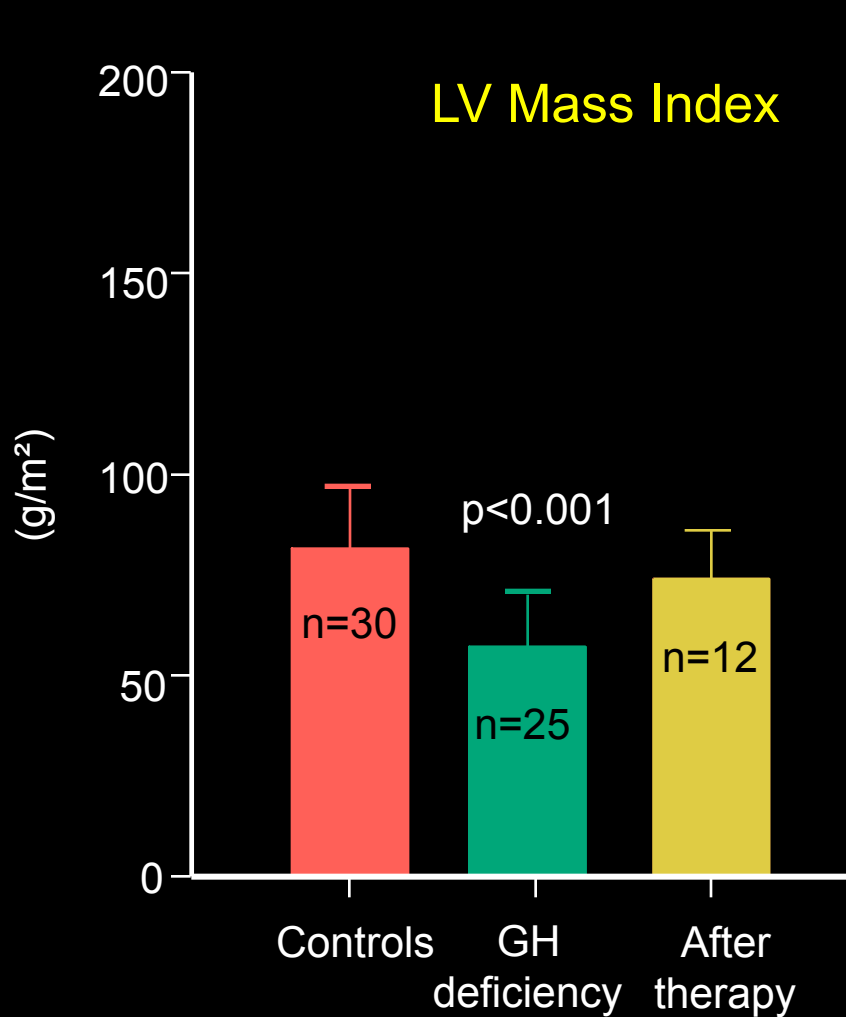
Trattamento Ormonale Scompenso Cardiaco

**Prof. Antonio Cittadini**  
**Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali**  
**Università degli studi di Napoli-Federico II**

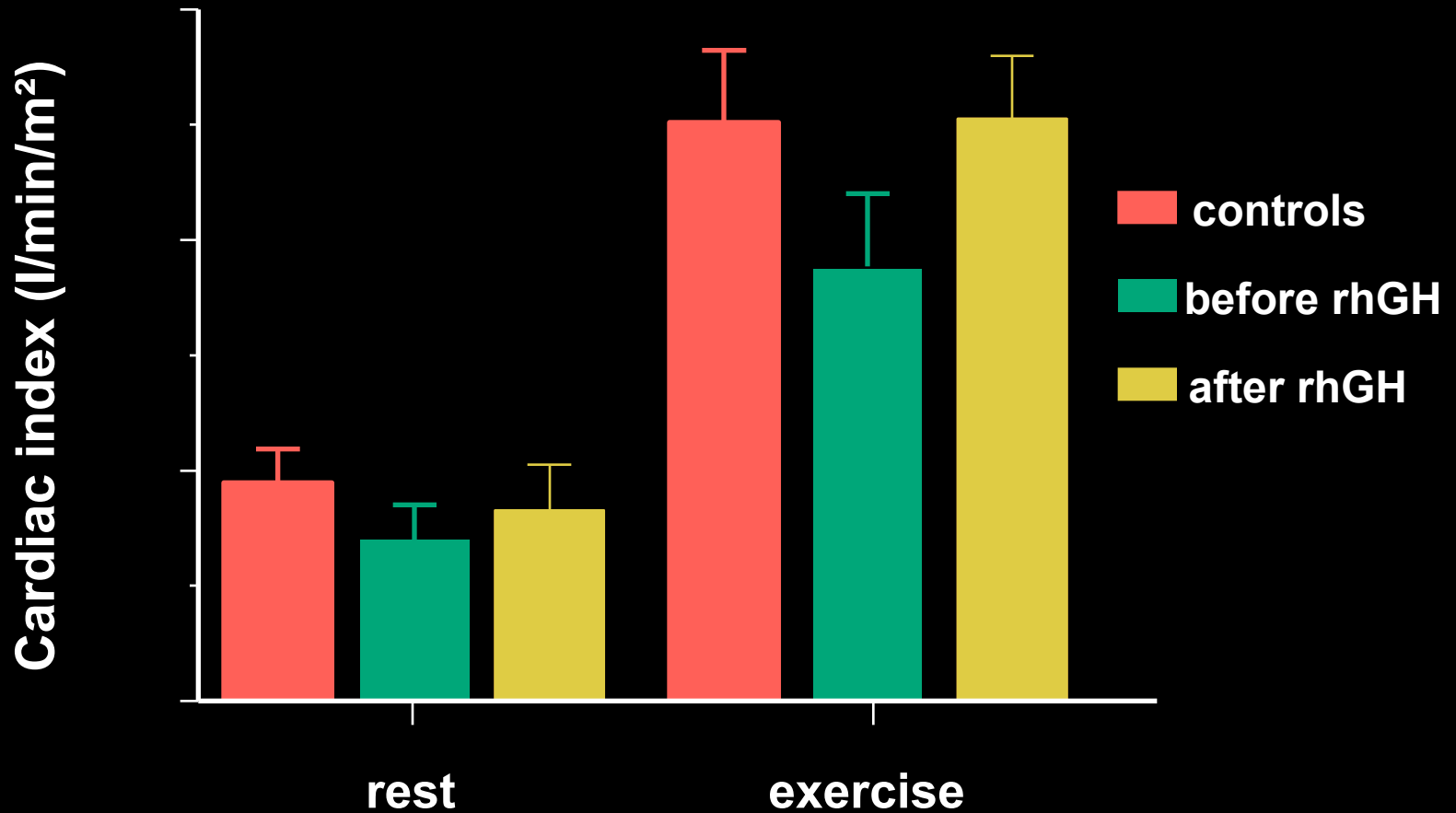
# Growth Hormone Effects



# Growth Hormone Deficiency



# Cardiac Performance in GH Deficiency



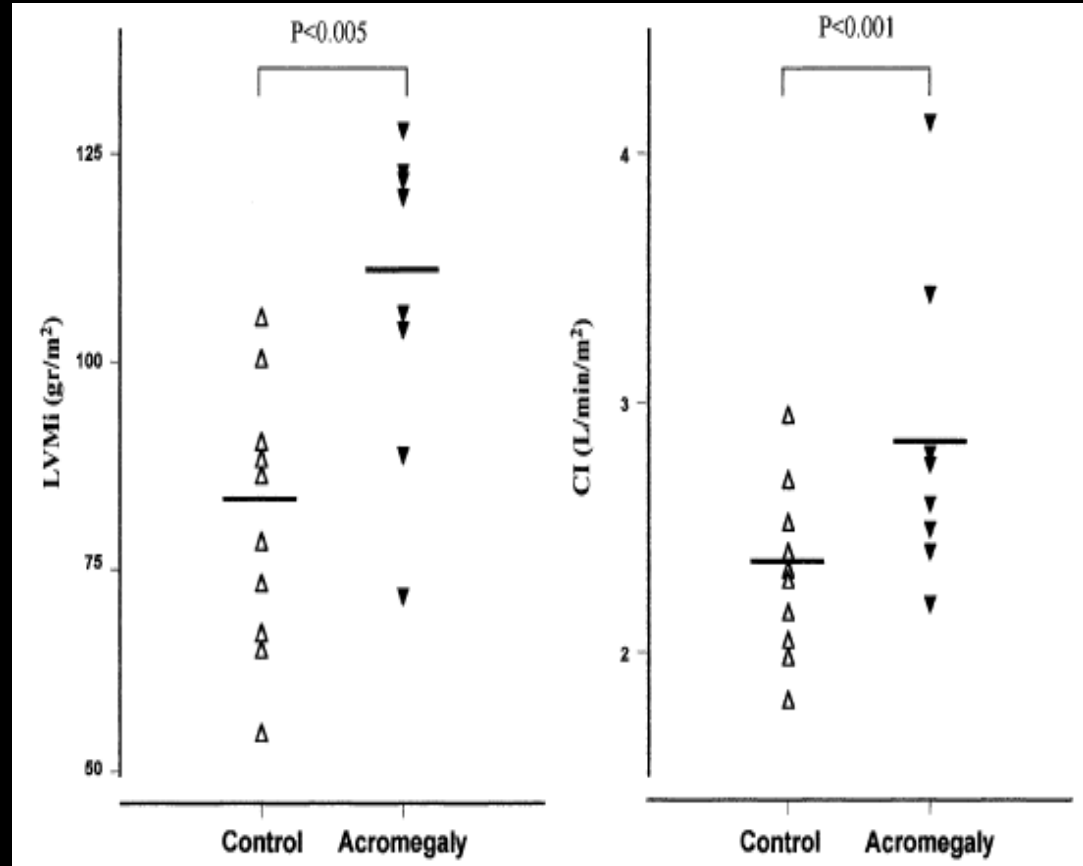
# Cardiopatía Acromegálica

10 pazienti con  
Acromegalia di breve  
durata (< 5 anni) vs 10  
controlli sani

	Controls (n = 10)	Patients (n = 10)
<b>Systolic function</b>		
SI (ml/m <sup>2</sup> )	33 ± 2	39 ± 6 <sup>a</sup>
CI (L/min-m <sup>2</sup> )	2.30 ± 0.34	2.85 ± 0.57 <sup>b</sup>
SVR (dyn-sec-cm <sup>-5</sup> )	1731 ± 225	1428 ± 248 <sup>b</sup>
<b>Diastolic function</b>		
E (cm/sec)	77 ± 11	76 ± 15
A (cm/sec)	46 ± 7	49 ± 8
E/A ratio	1.70 ± 0.22	1.58 ± 0.32
MDT (msec)	156 ± 27	151 ± 24
IRT (msec)	82 ± 7	80 ± 14

<sup>a</sup> P < 0.01.

<sup>b</sup> P < 0.001 vs. controls.



# Rationale for GH Therapy in CHF



- GH/IGF-1 activity in CHF
- Stimulation of “adaptive” myocardial growth

*Mild concentric remodelling*

*No fibrosis or reduction of capillary density*

*↑ Contractility*

*No fetal gene reprogramming*

- Metabolic advantages

*Relatively low oxygen cost of contractility*

*e.g. reduction of parietal stress, ↑  $Ca^{2+}$  sensitization*

- Stimulation of survival anti-apoptotic pathways
- ↑ Vascular reactivity
- Beneficial effects on skeletal muscle



Bari,  
7-10 novembre 2013

# The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1996, by the Massachusetts Medical Society

Volume 334

MARCH 28, 1996

Number 13

## **A PRELIMINARY STUDY OF GROWTH HORMONE IN THE TREATMENT OF DILATED CARDIOMYOPATHY**

SERAFINO FAZIO, M.D., DOMENICO SABATINI, M.D., BRUNELLA CAPALDO, M.D., CARLO VIGORITO, M.D.,  
ARTURO GIORDANO, M.D., RAFFAELE GUIDA, M.D., FRANCESCO PARDO, M.D.,  
BERNADETTE BIONDI, M.D., AND LUIGI SACCÀ, M.D.

*“Recombinant human growth hormone administered for three months to patients with idiopathic dilated cardiomyopathy increased myocardial mass and reduced the size of the left ventricular chamber, resulting in improvement in hemodynamics, myocardial energy metabolism, and clinical status.”*



# GH therapy in 119 patients with CHF

*(in order of publication date)*



Bari,  
7-10 novembre 2013



<b>1<sup>st</sup> author</b>	<b>Dose (IU/ week)</b>	<b>Duration</b>	<b>No</b>	<b>Placebo</b>	<b>Benefit</b>	<b>IGF (ng/ml)</b>
Cuneo	12 (IU/week) (84)	3 months	1	No	Yes	?
Fazio	4 IU/2nd day (14)	3 months	7	No	Yes	198 to 406
Frustaci	4 IU/ day (28)	3 months	5	No	No	?
Volterrani	0.1 IU/Kg/24h	24 hours	12	No	Yes	169 to 248
O'Driscoll	10+14 IU day (70+98)	1+7 weeks	2	No	Yes	?
De Luis Roman	16 IU/day (12)	1 year	1	No	Yes	?
Osterziel	2 IU/day (14)	3 months	50	Yes	No	134 to 211
Isgaard	2.6 IU day (mean 18)	3 months	22	Yes	No	175 to 425
Genth-Zotz	2 IU/day (14)	3 months	7	No	Yes	0.69 to 1.45 (UI/ml)
Adamopoulos	4 UI/2nd day(14)	3 months	12	No (R&C-O)	Yes	
Cittadini	2.5 UI/day	6 months	28	No (R&C)	Yes	94 to 146
Cittadini		48 months	28	No (R&C)	Yes	94 to 166





# Potential reasons for inconsistencies of GH trials in CHF



Bari,  
7-10 novembre 2013

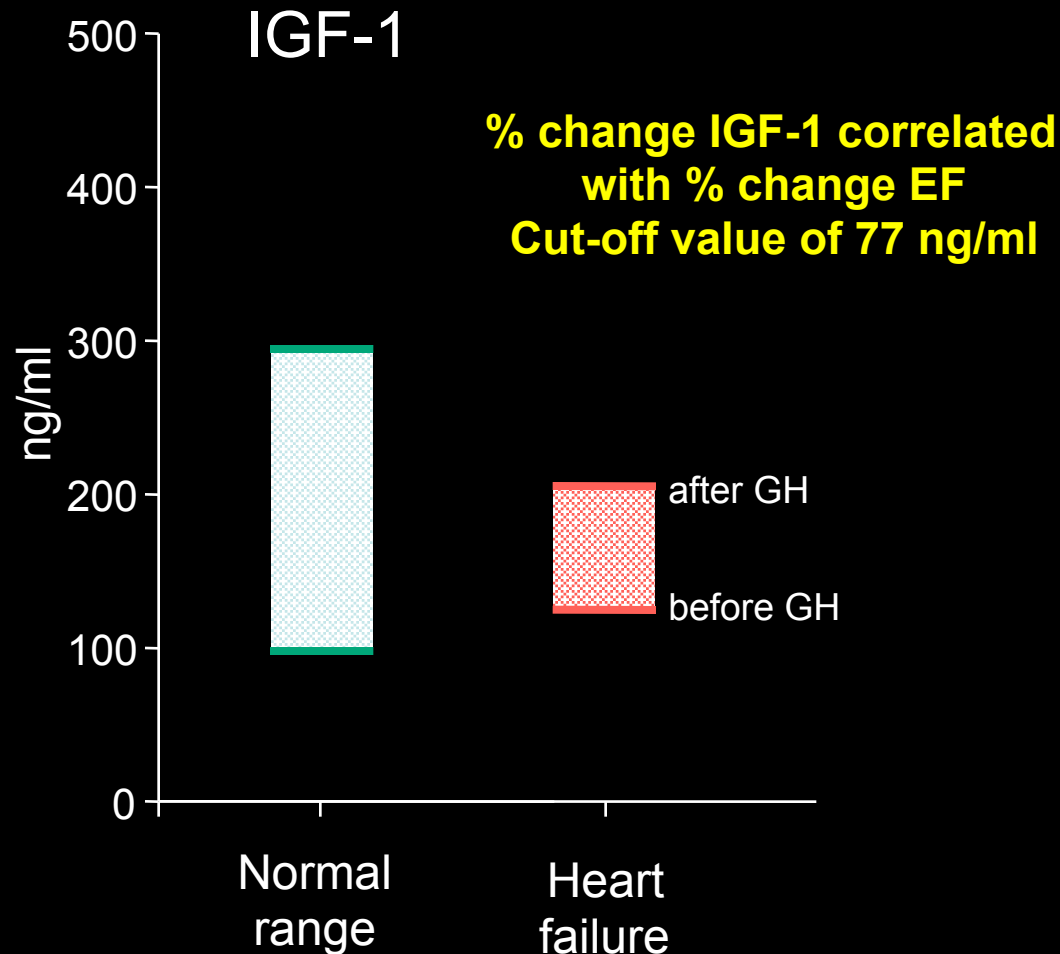
- Placebo effect
- Short study duration
- Questionable end-points
- Low dose
- Inhomogeneous GH/IGF-1 axis among study groups



# Potential reasons for inconsistencies of GH trials in CHF: GH/IGF-1 status



Bari,  
7-10 novembre 2013



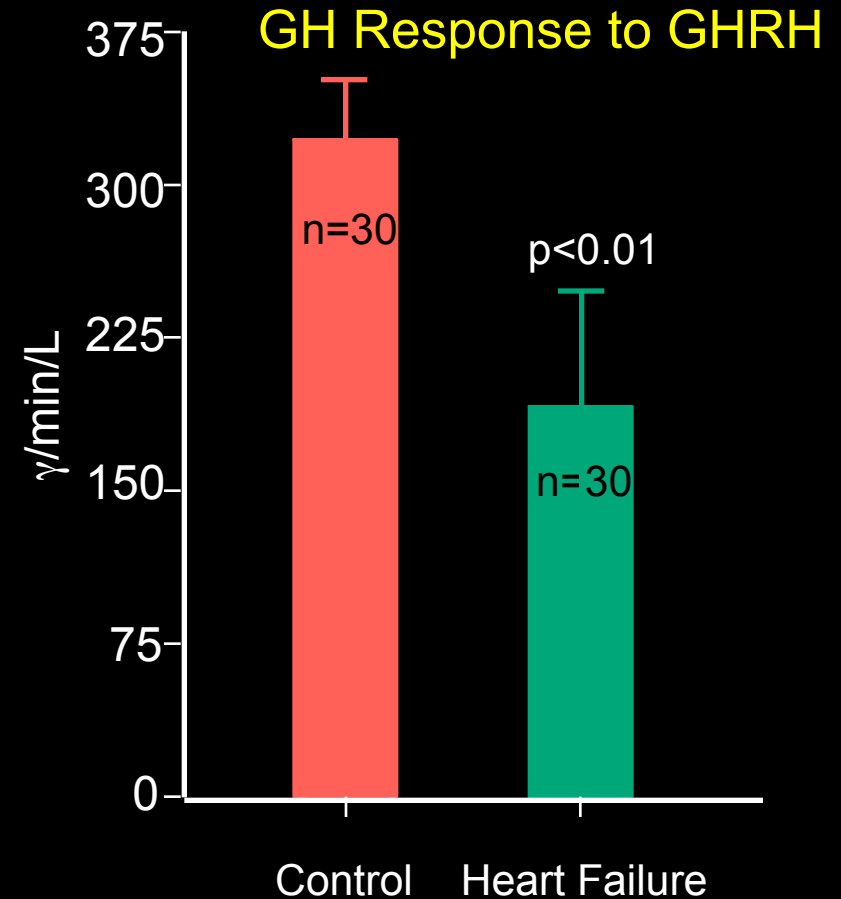
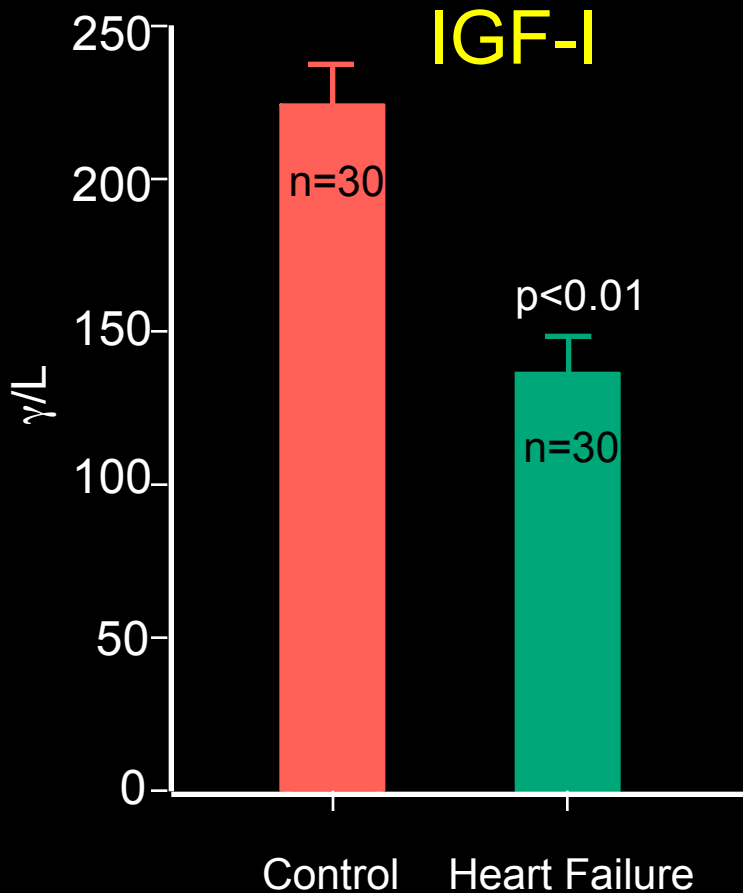
*Osterziel et al., Lancet 1998*



# GH/IGF Status in CHF



Bari,  
7-10 novembre 2013



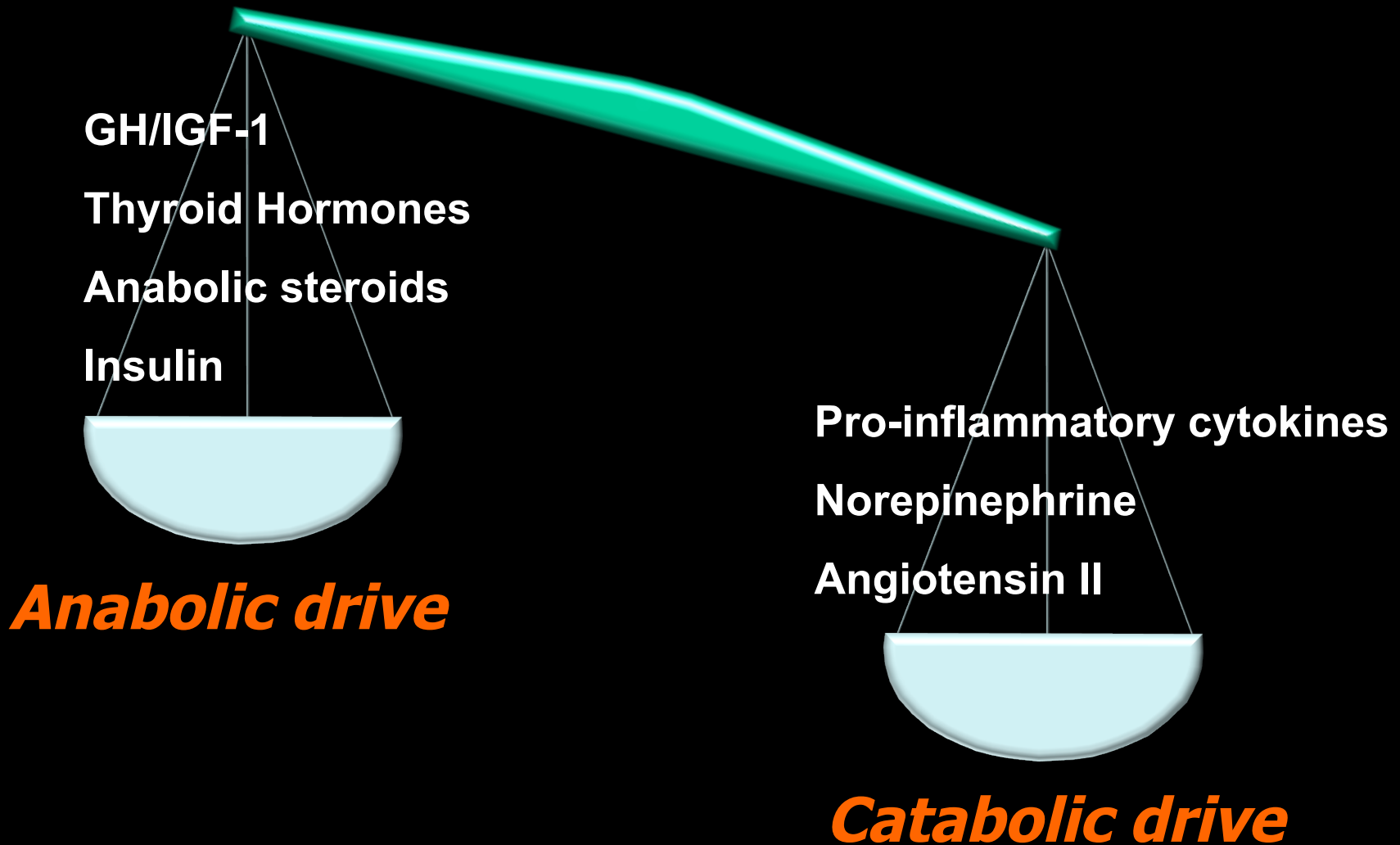
Broglio et al., Ann Endocrinol 1997

# Paradigm shift

## Lo squilibrio ormonale/metabolico nel CHF



Bari,  
7-10 novembre 2013

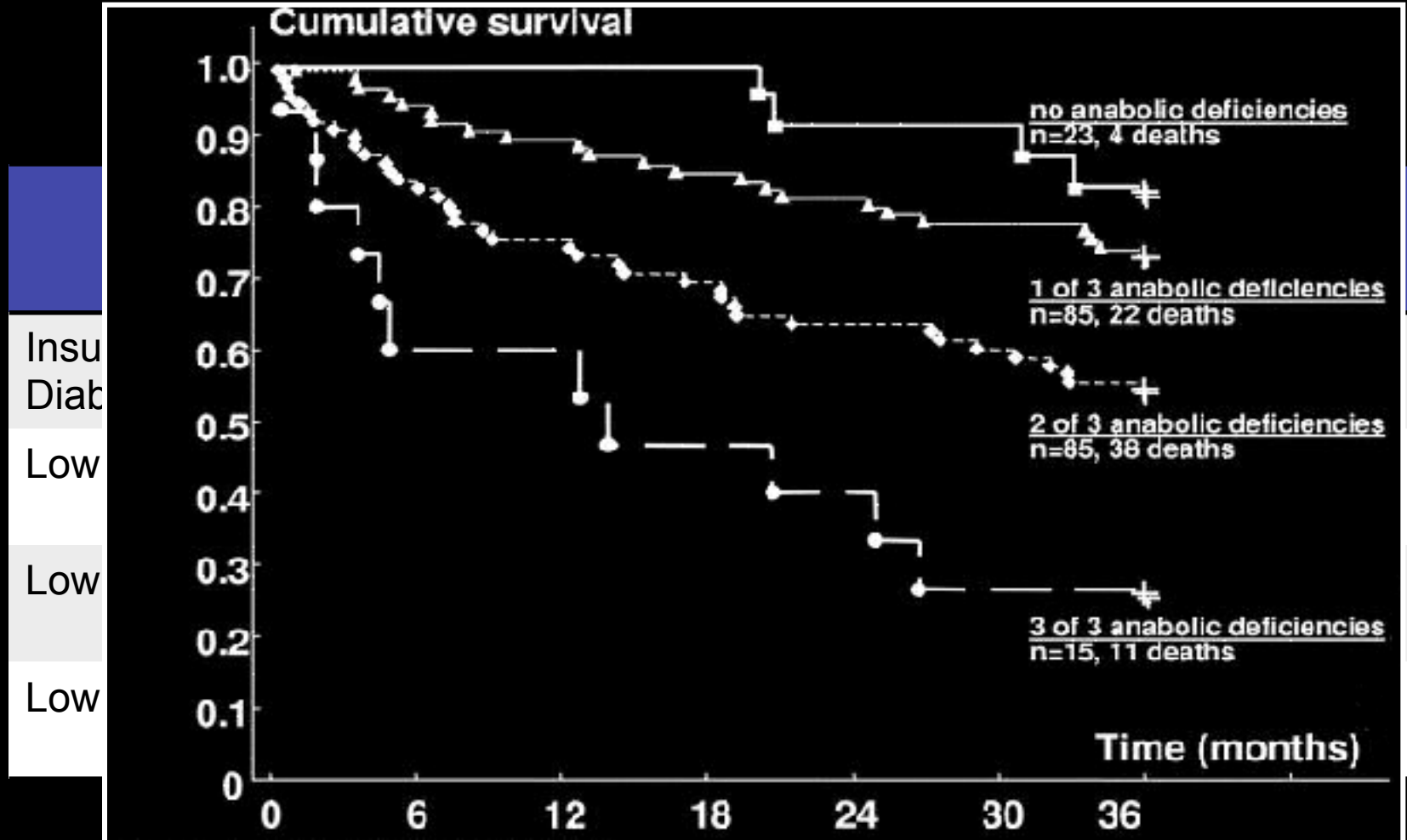




# "Reverse" model in CHF and clinical relevance

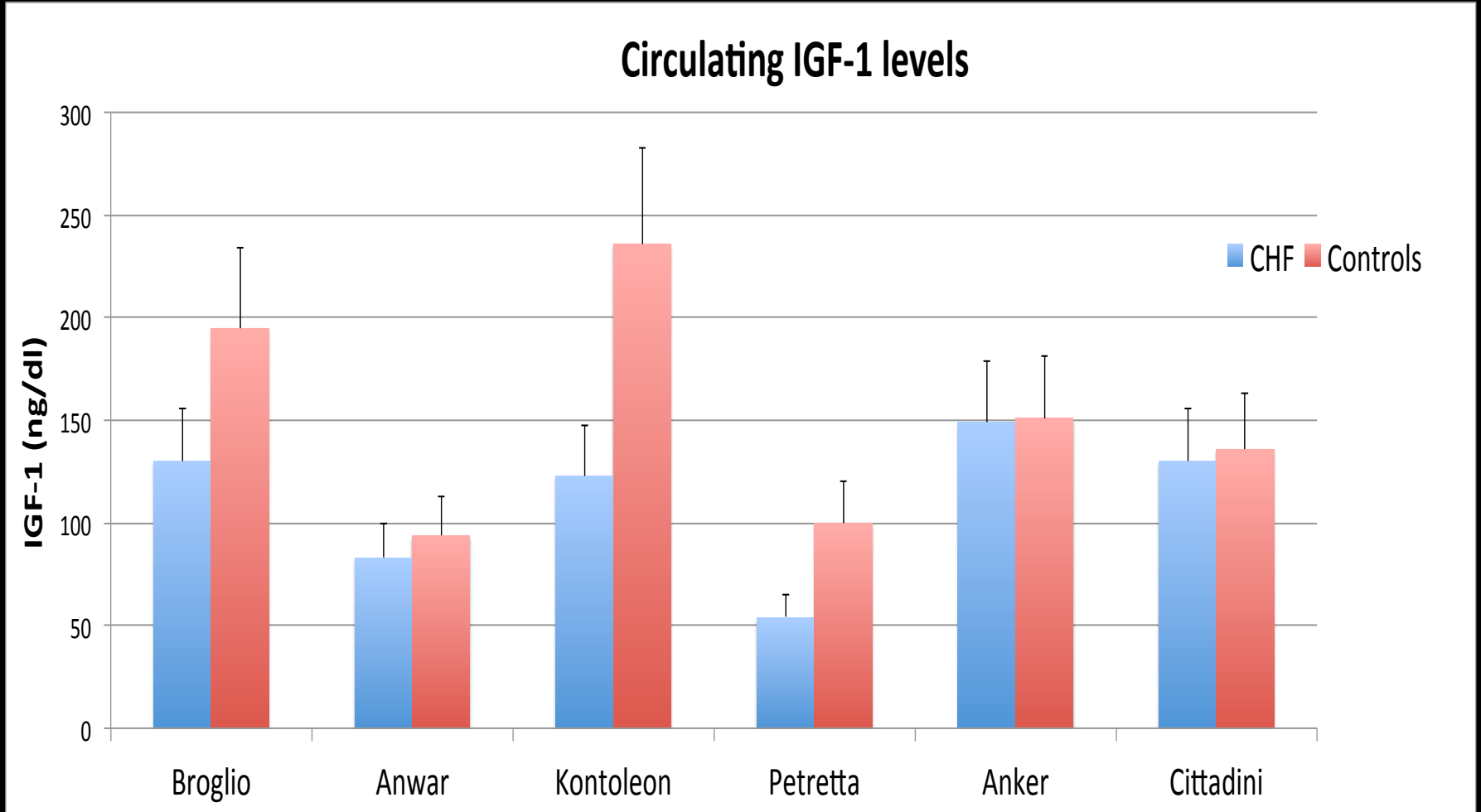


Bari,  
7-10 novembre 2013



Insu  
Diab  
Low  
Low  
Low

# Livelli IGF-1 nel CHF



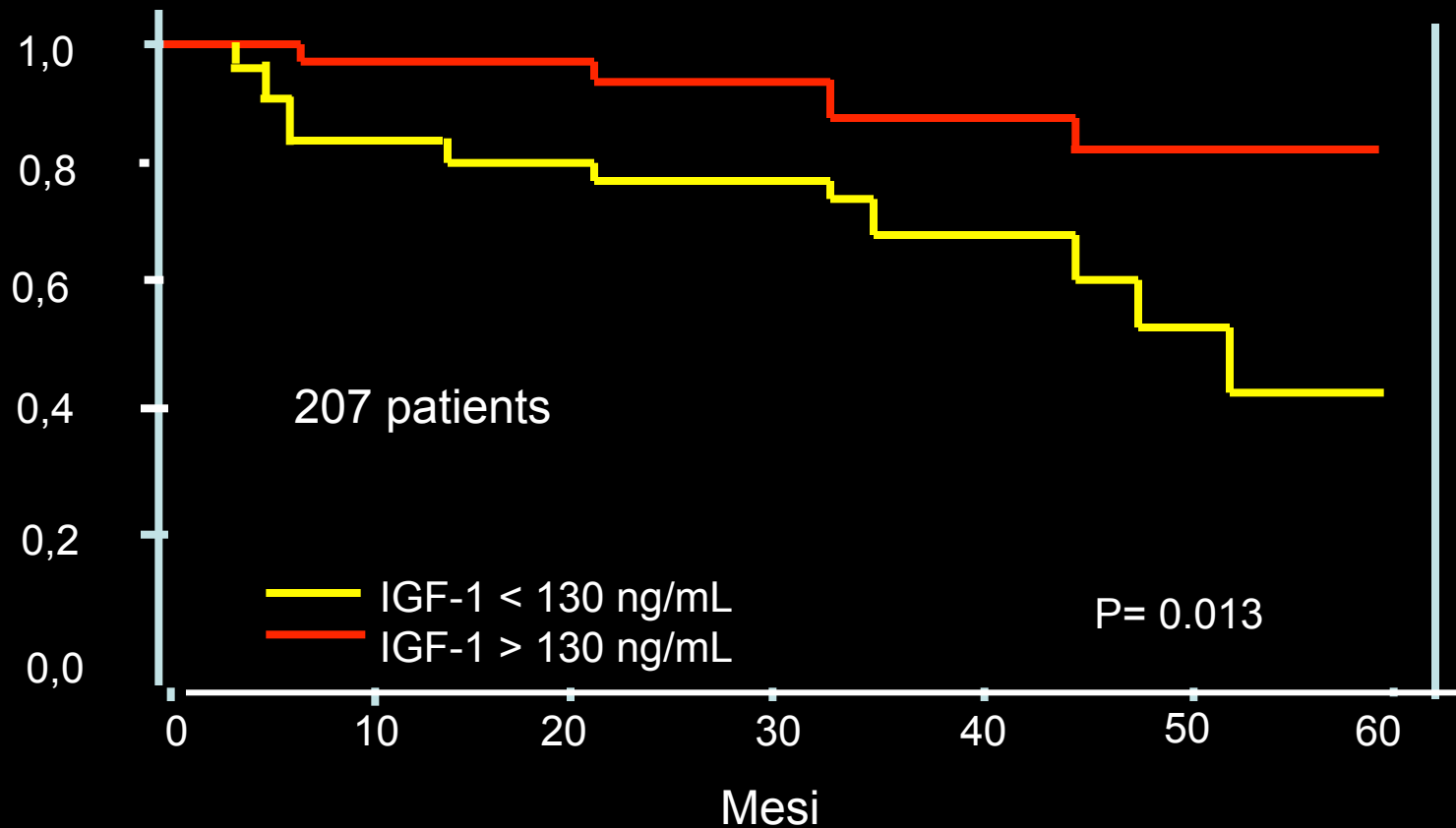


# IGF-1 and survival in CHF



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Sopravvivenza cumulativa



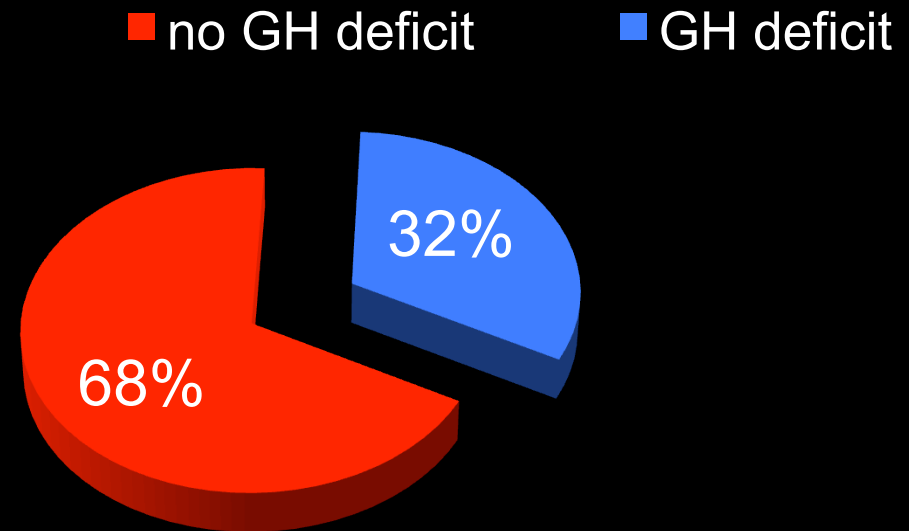
*Cittadini A, unpublished data*

## Risposta GH

130 pazienti con ICC

Test da stimolo di GH:

- Stimolazione con Growth-Hormone Releasing Hormone (GHRH) + Arginina
- Misurazione GH ai tempi 0, 15', 30', 45' 60', 90'
- Diagnosi di GH deficit (GHD)
- Picco di GH < 9 ng/dl (AIFA, nota 39)







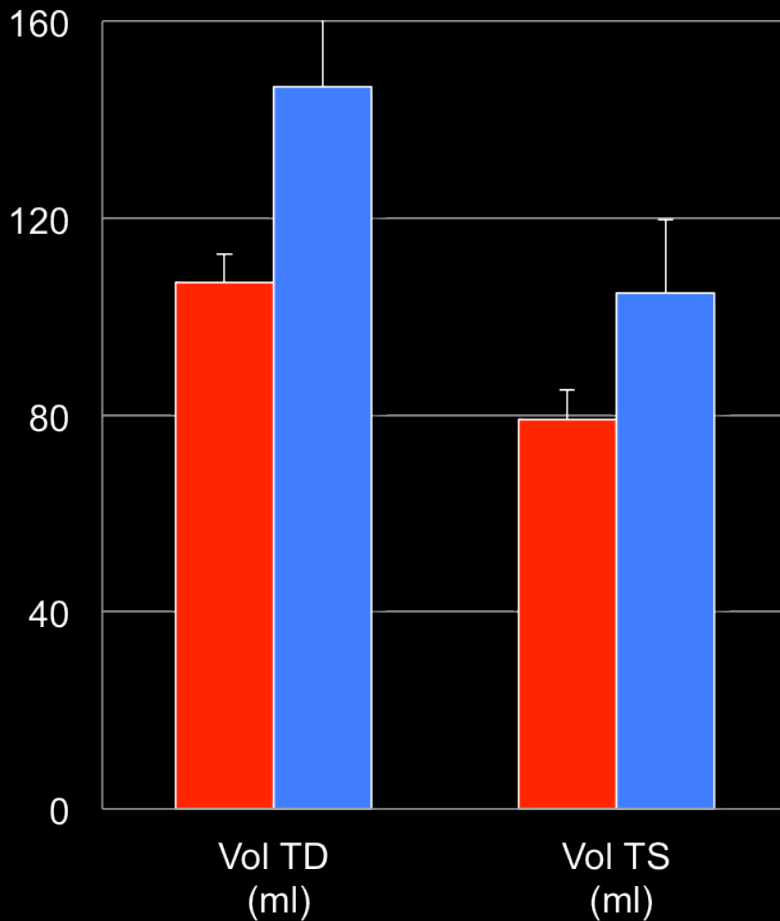
# Architettura cardiaca e Performance fisica



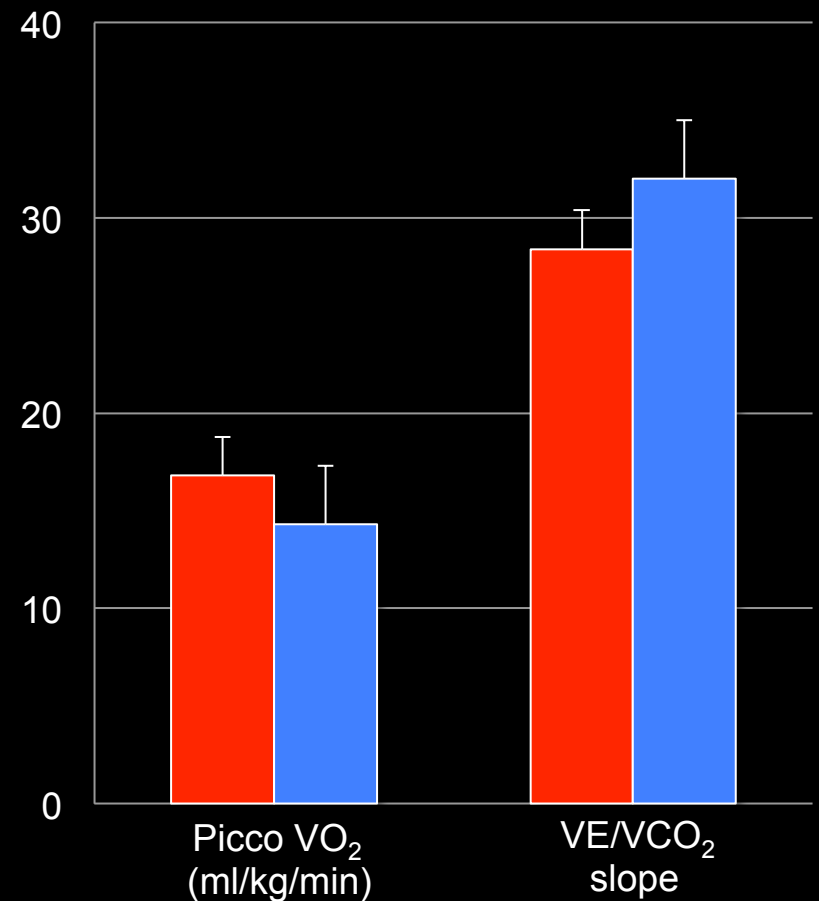
Bari,  
7-10 novembre 2013

■ No GH deficit      ■ GH deficit

## Ecocardiografia

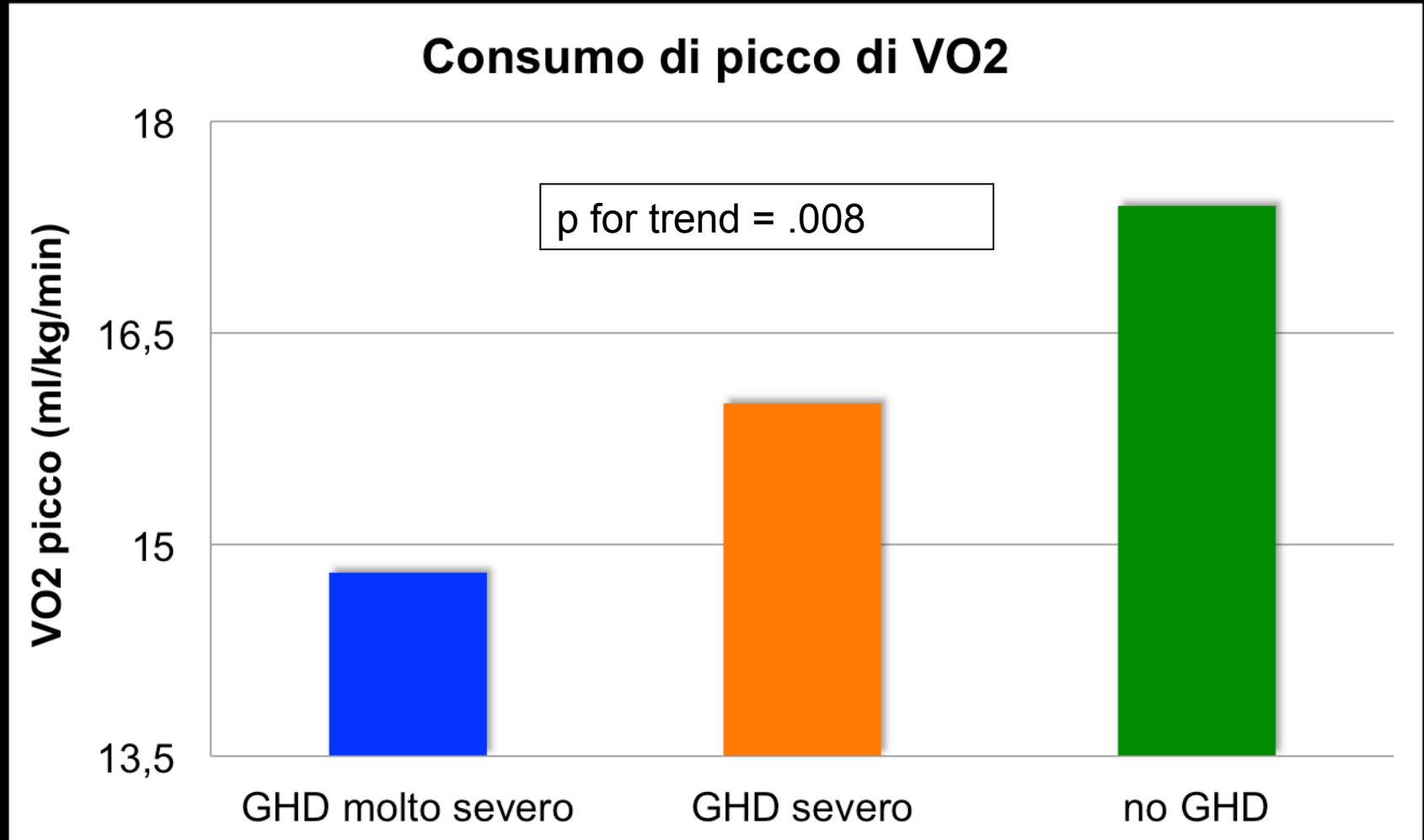


## Test Cardiopolmonare



*Cittadini A, unpublished data*

# Consumo di O<sub>2</sub> - Severità GHD



# GH replacement therapy



# JCEM

THE JOURNAL  
OF CLINICAL  
ENDOCRINOLOGY  
& METABOLISM

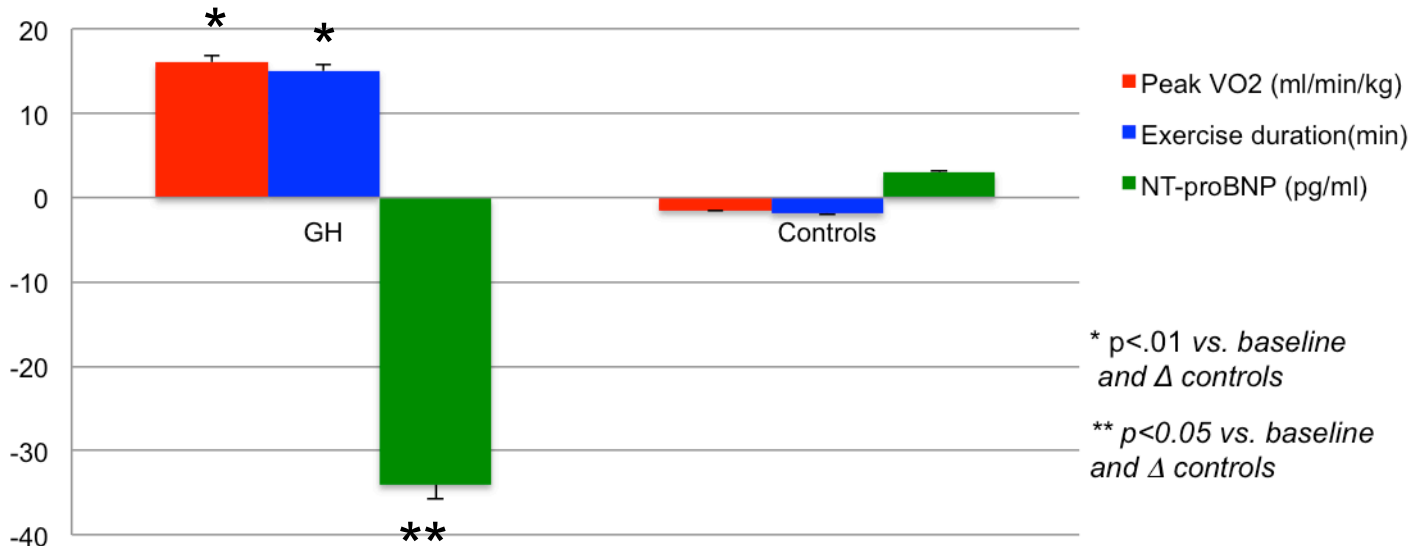
## Growth Hormone Deficiency in Patients with Chronic Heart Failure and Beneficial Effects of Its Correction

Antonio Cittadini, Lavinia Saldamarco, Alberto Maria Marra, Michele Arcopinto, Guido Carlomagno, Massimo Imbriaco, Domenico Del Forno, Carlo Vigorito, Bartolomeo Merola, Ugo Oliviero, Serafino Fazio and Luigi Sacca

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009 94:3329-3336 originally published online Jul 7, 2009; , doi: 10.1210/jc.2009-0533

Study duration: 6 months

### Treatment Effect (Delta change from baseline)



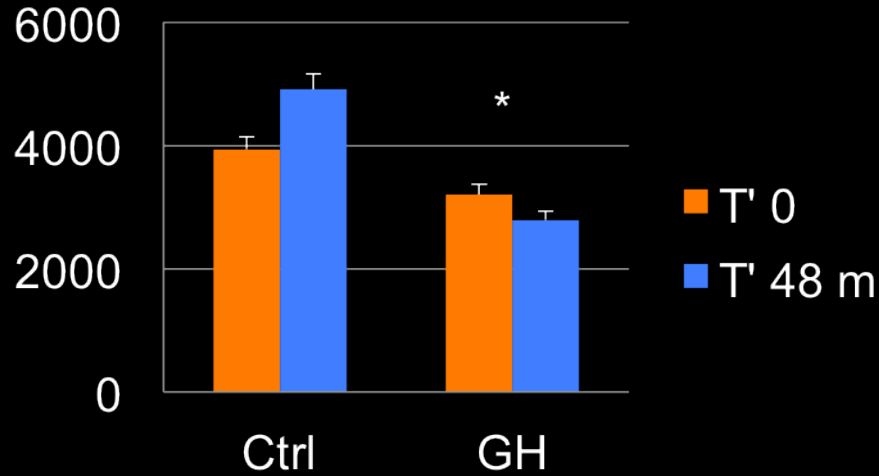


# Long-term effects

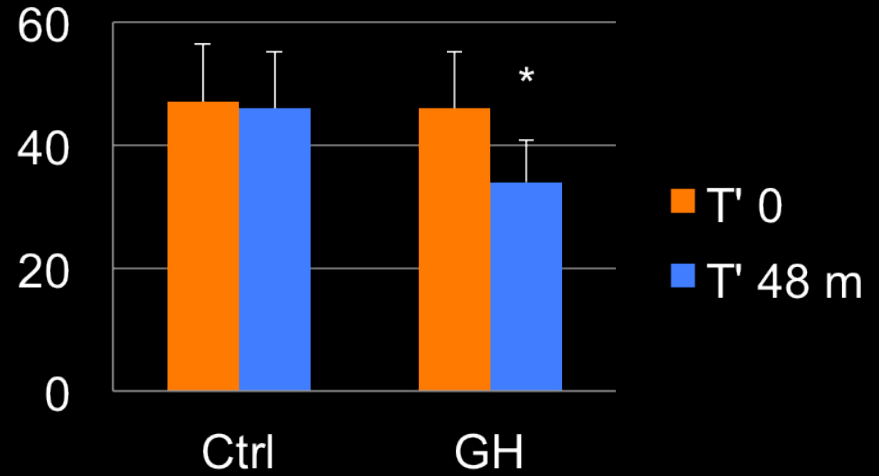


Bari,  
7-10 novembre 2013

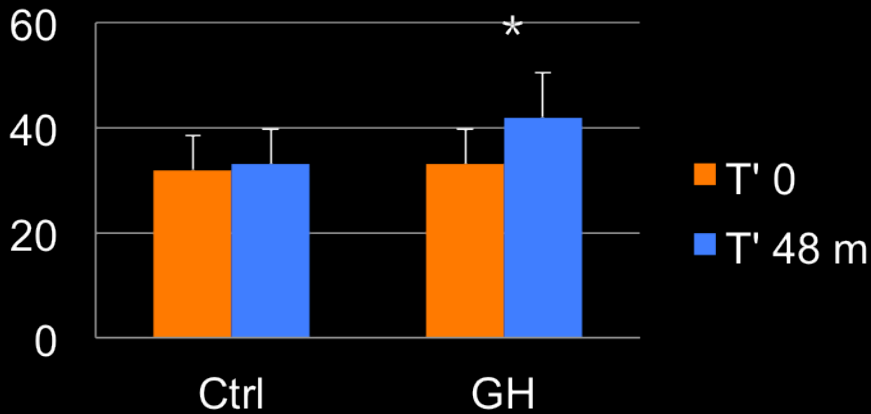
### NT-proBNP (pg/ml)



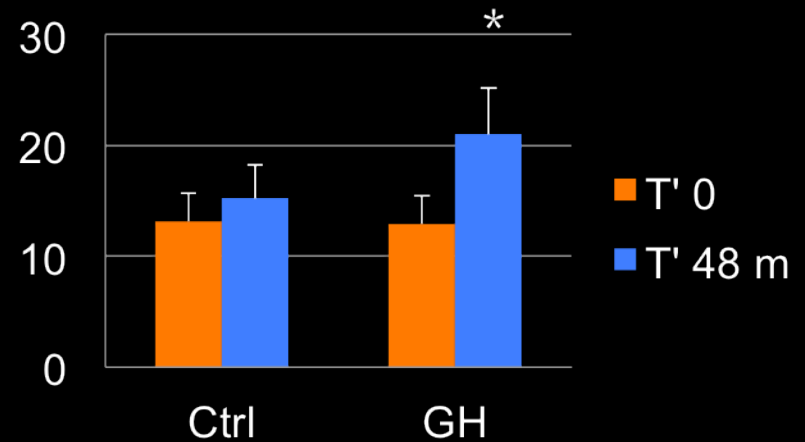
### MLWHFQ



### EF (%)



### VO2 max (ml/Kg/min)



\* p<.01 vs. baseline and Δ controls



# Direzioni Future



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Prevalenza del deficit di GH nel CHF
- Studi prospettici sull'impatto del deficit sulla progressione e mortalità del CHF
- Terapia ormonale sostitutiva nel CHF con RCT



# T.O.S.C.A. Registry



Bari,  
7-10 novembre 2013



Trattamento Ormonale Scompenso Cardiaco

## Steering Committee

**Chair:** Prof. Luigi Saccà

**Members:** Prof. Antonio Cittadini (Director), Dott. Piernicola Garofalo, Prof. Eduardo Bossone, Prof. Pasquale Perrone-Filardi, Prof. Francesco Perticone

**Scientific Advisors:** Prof. Raffaele Napoli, Prof. Annamaria Colao

**Participating fellows:** Dott. Emanuele Bobbio, Dott. Domenico Sirico, Dott. Andrea Salzano

Valutare la prevalenza e l'impatto prognostico dei difetti ormono-metabolici nella Insufficienza Cardiaca Cronica.

- **End-point primario:** Valutare l'associazione tra presenza di deficit ormono-metabolici e mortalità da tutte le cause
- **End-point secondari:** Valutare l'associazione tra presenza di deficit ormono- metabolici ed il combinato di mortalità da causa cardiache ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco
- **End-point terziari:** Variazioni della  $VO_2$  max, dei volumi ventricolari, della capacità funzionale e della frazione di eiezione del Ventricolo Sinistro



# Significato e potenzialità



Bari,  
7-10 novembre 2013

- La durata prevista per il registro sarà di 5 anni con un follow-up medio di 2,5 anni.
- Al fine di testare l'ipotesi che i deficit ormono-metabolici siano predittori di mortalità nei pazienti con ICC, sarà necessario arruolare almeno 700 pazienti.





# Implicazioni cliniche



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Miglioramento della stratificazione del rischio nel paziente con ICC.
- Selezione dei soggetti a maggior rischio, per i quali siano necessari approcci terapeutici più aggressivi.
- Dimostrazione di un'associazione prognostica indipendente tra difetti ormono-metabolici e prognosi.



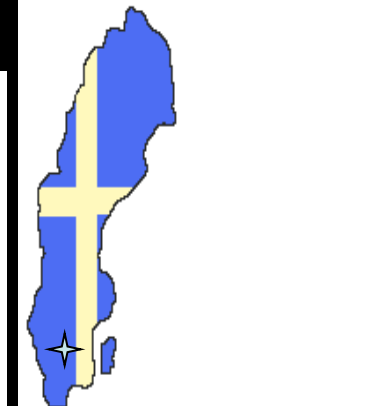
# Centri Coinvolti



Trattamento Ormonale Scompenso Cardiaco

**Prof. Luigi Saccà**  
**Prof. Antonio Cittadini**  
**A.O.U. "Federico II" Napoli**

- **Prof. Edoardo Bossone**  
Ospedale "S.Maria dell' Olmo"  
Cava de' Tirreni (Sa)
- **Prof. Pasquale Perrone-Filardi**  
A.O.U. "Federico II" Napoli
- **Prof. Giuseppe Limongelli**  
Seconda Università degli Studi di Napoli
- **Prof. Francesco Perticone, Prof. Antonino Belfiore**  
Università "Magna Graecia", Catanzaro
- **Prof. Vincenzo Cirrincione**  
A.O. "Villa Sofia", Palermo
- **Prof. Aldo Calogero, Prof.ssa Ines Monti**  
A.O.U. "Vittorio Emanuele", Catania
- **Dott.ssa Letizia Ragusa**  
IRCSS "Oasi Maria Santissima", Troina (EN)
- **Prof. Stefano Favale, Francesco Giorgino, Massimo Iacoviello**  
A.O.U. "Aldo Moro", Bari
- Prof. Luigi Caliendo, A.O. Nola
- Prof. Roberto Manfredini, A.O.U. Ferrara
- Prof. Nicola Montano, A.O. "Sacco", Milano
- Prof. Pietro Amedeo Modesti, A.O.U. Firenze
- Prof. Marco Metra, Brescia
- Dott. Luigi Anastasio, Vibo Valentia



- **Prof. Jorgen Isgaard**  
"Sahlgrenska" Academy  
Gotheborg - Svezia



Bari,  
7-10 novembre 2013

# Grazie per l'attenzione