



**Istituto di Ricovero e Cura a Carattere
Scientifico per lo studio del Ritardo
Mentale IRCCS**

La Nostra Esperienza

Dr. Letizia Ragusa (Endocrinologia)

Dr. Alfonso Puzzo (Cardiologia)

Dr. Benedetta Moscuza (Endocrinologia)

Daidone Concetta (Infermiera)

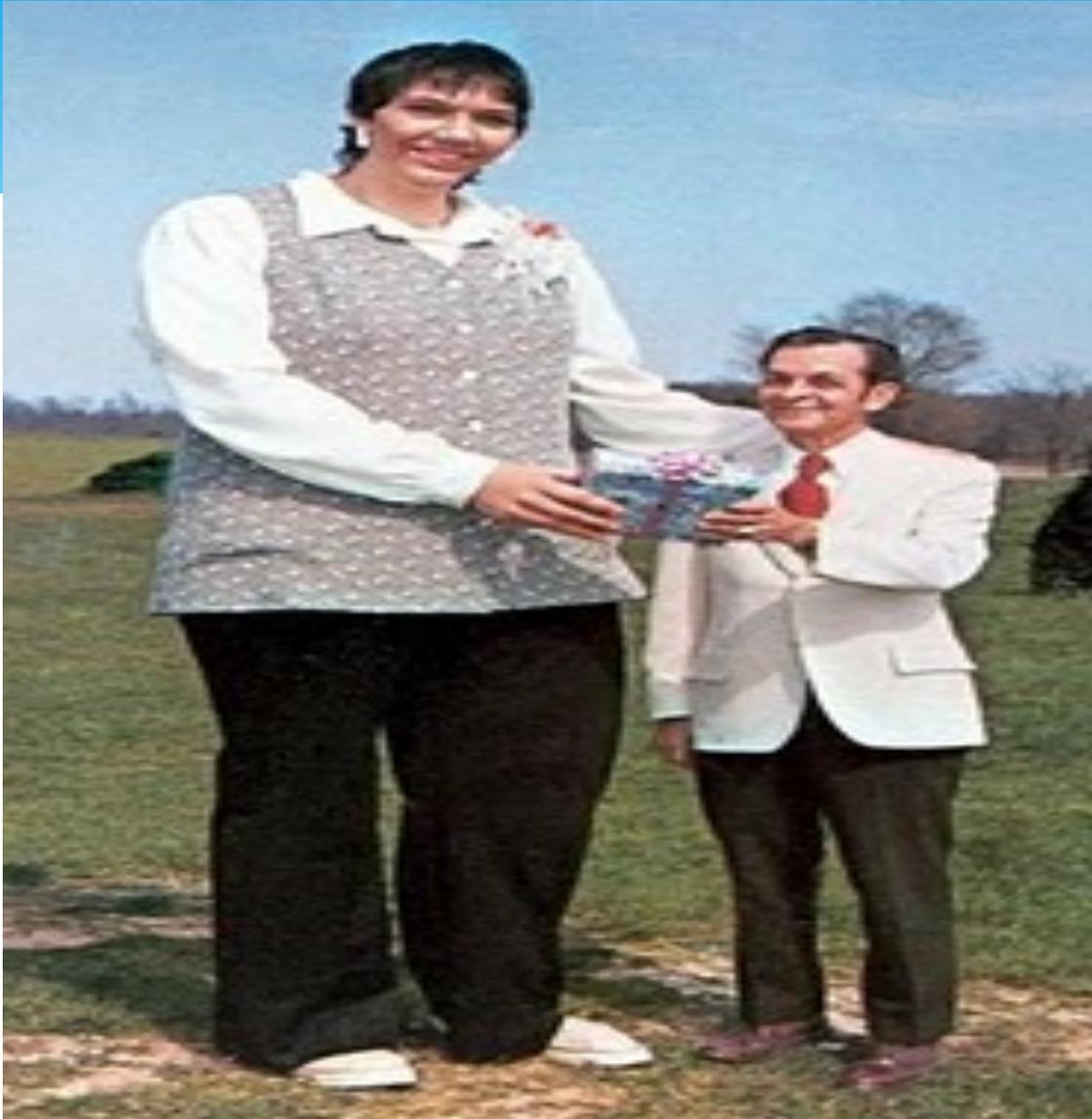
Bari 7/11/2013

*La parola Ormone deriva dal greco ὄρμάω
"mettere in movimento".*

*L'ormone è un messaggero chimico che
trasmette segnali da una cellula ad un'altra
cellula.*

*Ogni ormone raggiunge attraverso il sangue
tutte le cellule su cui agisce, e tali cellule sono
dotate di opportuni recettori.*





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 neuroormoni ipotalamici, il **GH-releasing-hormone (GHRH)** e la **somatostatina (SS)** i quali, rispettivamente, ne stimolano ed inibiscono il rilascio di altri neuroormoni e neuropeptidi che partecipano alla regolazione della secrezione di GH.

Deficit di GH nell'adulto

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

- * persone con deficit di GH (congenito o acquisito) esordito 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.

Deficit di GH nell'adulto

Le manifestazioni cliniche:

- * 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 cerebrali e cardiovascolari.**

Diagnosi del deficit di GH nell'adulto

- * La **diagnosi clinica** di deficit di GH nell'adulto non è così immediata come nel bambino, dove la bassa statura o il rallentamento del suo accrescimento rappresentano utili elementi per il riconoscimento di tale condizione.
- * Comunque anche nell'adulto la misurazione nel sangue del **GH dopo test da stimolo** rappresenta un momento importante nella diagnosi di deficit. Gli stimoli farmacologici più utilizzati nell'adulto sono il **GHRH, l'Arginina, l'insulina o una combinazione di essi (test potenziati)**.

Deficit di GH nell'adulto

- * Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque 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 (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), **a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi** utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza. 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 < 20 µg/L**.

Deficit di GH nell'adulto

- * La diagnosi dovrebbe essere sempre supportata da un'accurata valutazione cardiovascolare mediante ECG ed Ecocardiografia
- * La terapia ormonale sostitutiva può migliorare la sintomatologia del soggetto, solo se il trattamento viene iniziato precocemente e se viene somministrata una quantità di GH adeguata all'età del soggetto.

Somatopause hyposomatotropism

- * 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.

Secrezione di GH

- * Diversi studi hanno dimostrato che l'ampiezza della pulsatilità del GH si riduce con l'invecchiamento, sia negli uomini che nelle donne.
- * Nelle donne gli estrogeni possono avere un effetto protettivo che limita il tasso di declino della secrezione di GH con l'invecchiamento.

Somatopause

- * I livelli di IGF-1 e IGFBP-3 diminuiscono con l'invecchiamento.
- * Questa riduzione è causata da un'alterata regolazione ipotalamica (cioè una diminuzione del GHRH e un aumento della somatostatina), piuttosto che da una diminuita capacità di secernere GH.

Somatopause

- * 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.

GH agente anti-invecchiamento

- * L'efficacia e la sicurezza d'uso del GH come agente anti-invecchiamento sono sconosciuti in quanto tale uso non è stato testato.
- * Negli ultimi anni negli Stati Uniti, alcuni medici hanno iniziato a prescrivere l'ormone della crescita nei pazienti anziani con deficit di GH per aumentare la vitalità.

GH agente anti-invecchiamento

- * Nel 1990 il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato uno studio in cui il GH veniva utilizzato per il trattamento di 12 uomini over 60.
- * A conclusione dello studio, tutti gli uomini mostravano un aumento statisticamente significativo della massa magra e della densità minerale ossea rispetto il gruppo di controllo.

GH agente anti-invecchiamento

Una meta-analisi presentata dalla Stanford University School of Medicine, pubblicata all'inizio del 2007, ha dimostrato che l'uso del GH su pazienti sani e anziani determina un aumento muscolare di circa 2 kg ed una diminuzione del grasso corporeo dello stesso importo.

IGF-1

- * Inibisce la disfunzione endoteliale, lo sviluppo della placca aterosclerotica, la sindrome metabolica, l'instabilità della placca, e il danno miocardico ischemico
- * 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

Studi dimostrano:

- * 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.
- * L'uso di IGF-1 in soggetti con diabete di tipo 1 determina un miglioramento del compenso glico-metabolico con una riduzione della dose di insulina necessaria e risultati simili sono stati evidenziati in soggetti con diabete di tipo 2

Scopo dello studio

- ✓ *Valutare la presenza del deficit di GH in soggetti adulti con insufficienza cardiaca mediante test di stimolo al GHRH+Arginina.*
- ✓ *Valutare il miglioramento della qualità di vita dopo l'inizio della terapia con GH in pazienti positivi al test.*
- ✓ *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 NYHA II-IV
- FE \leq 40%
- Sottoscrizione del consenso informato

Criteria di esclusione

- * cardiomiopatia ipertrofica
- * miocardite in fase attiva
- * endocardite infettiva in fase attiva
- * insufficienza renale (creatininemia > 3)
- * insufficienza epatica (stadio Child B-C)
- * fase attiva di malattia neoplastica

Materiali e Metodi

- * **Anamnesi completa: familiare** (familiarità per malattie cardiovascolari, tireopatie, diabete mellito), **patologica remota** (pregresse endocrinopatie, interventi chirurgici), **fisiologica**.
- * **Valutazione clinica:** peso, altezza, BMI, circonferenza vita, classe NHYA.
- * **Valutazione terapia farmacologica** del paziente.

Materiali e Metodi

- * Emocromo con formula, assetto lipidico, funzione renale
- * Curva glicemica, emoglobina glicata
- * TSH, FT4
- * IGF-1
- * GH basale, 30', 60', 90' 120 ' dopo test GHRH+Arginina

Materiali e Metodi

- * Ecocardiogramma (alla prima visita e ai successivi controlli ambulatoriali con cadenza semestrale)
- * Questionario sulla qualità di vita (**Minnesota Living With Hearth Failure Questionnaire**) alla prima visita e ai successivi controlli ambulatoriali

Nome:

Data:

	No	Molto Poco	Poco	Abbastanza	Molto	Moltissimo
1. Gonfiore alle caviglie, gambe, etc.?						
2. Bisogno di sedersi o stendersi per riposare durante il giorno?						
3. Difficoltà nel camminare o salire le scale?						
4. Difficoltà nell' esecuzione di lavori domestici o in giardino?						
5. Difficoltà nel raggiungere luoghi lontani da casa?						
6. Difficoltà a dormire bene di notte?						
7. Difficoltà a relazionarsi o ad interagire con amici e familiari?						
8. Difficoltà nello svolgere lavoro remunerato?						
9. Difficoltà nello svolgere attività ricreative o hobbies?						
10. Difficoltà nello svolgimento di attività sessuali?						
11. Introduzione di meno cibo di quanto si vorrebbe?						
12. Sensazione di fame d' aria?						
13. Stanchezza, fatica o calo di energia?						
14. Ricovero ospedaliero?						
15. Spese per cure mediche?						
16. Effetti collaterali da farmaci?						
17. Si sente un peso per i suoi familiari o amici?						
18. Le sembra di perdere il controllo della sua vita?						
19. Si sente preoccupato?						
20. Ha difficoltà nel concentrarsi o ricordare le cose?						
21. Si sente depresso?						

STUDIO

- * 18 pazienti testati
- * 16 uomini e 2 donne
- * Età range 50-79 anni
- * n°10 obesi, n°8 sovrappeso
- * Pazienti con FE < 40% (cardiopatia dilatativa post ischemica, cardiopatia post miocardite, cardiopatia dilatativa primitiva)

TEST GHRH+ARGININA *tab 1* **RISULTATI**

PAZIENTE	ETA'	BMI	PICCO GH	IGF-1
I.A.	75	28	4,6	115,26
G.S.	70	29	6,4	57,62
R.A.	65	31	0,57	159,05
D.M.	60	28	0,71	78,54
L.R.	60	31	5.6	72
P.S	61	33	4,8	114,39
Z.G.	74	30	2.2	87,51
C.T.	62	30	2.6	199.98
P.G.	63	33	1.4	212.51

TEST GHRH+ARGININA Tab 2 RISULTATI

PAZIENTE	ETA'	BMI	PICCO GH	IGF-1
T.G.	70	26	10,6	257,6
S.B.	69	35	1.9	133.9
T.C.	73	28	8.1	182.1
F.D.	54	28.7	4.2	144.2
M.S.	79	32	2.8	118
P.SG.	58	31.48	1.6	106
P.L.	60	29.8	2.0	120
G.S.	65	30	6.2	309
T.A.	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/m²
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
T.A.	0.7	11.19

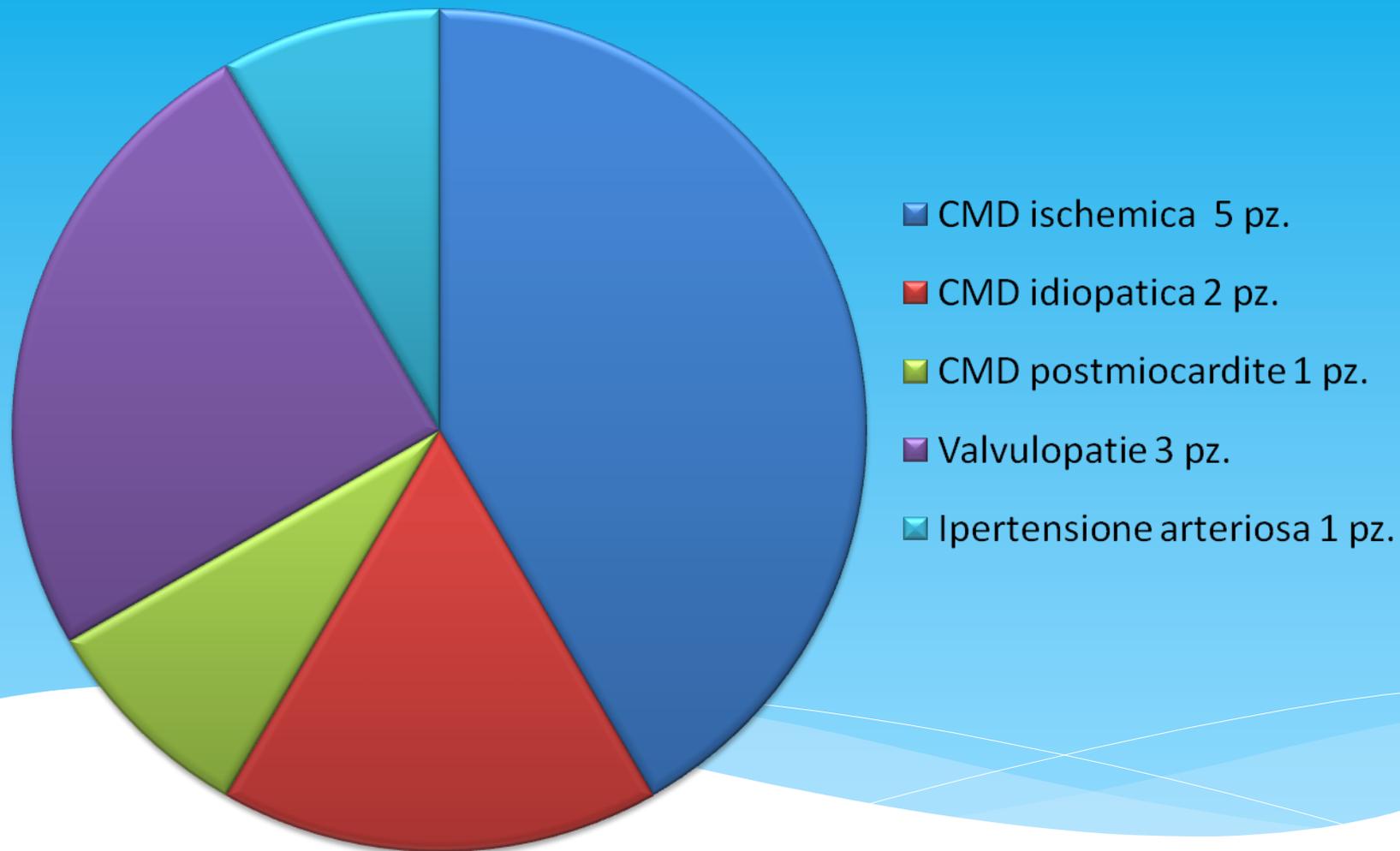
Risultati

- I 18 pazienti sono risultati tutti **positivi al test GHRH-Arginina** e 2 di questi presentavano **bassi livelli di IGF-1**
- 12 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.

Campione di studio

- 12 pazienti (10 maschi e 2 femmine), età media 64 ± 11 anni
- FE $36\% \pm 3,7$
- Classe NYHA III in 4 pazienti e II in 8 pazienti

DISTRIBUZIONE DELLE CARDIOPATIE



			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

Conclusioni

1. I pazienti di età > 65 anni, a prescindere dalla patologia cardiaca di base e/o dal grado di compromissione miocardica, non sembrano rispondere al trattamento sostitutivo con GH.
2. Nei pazienti di età < 65 anni, età media 53 ± 6 , al follow – up si evidenzia un significativo miglioramento della contrattilità, con aumento della frazione d'eiezione (valore medio iniziale $37 \% \pm 3$; valore medio finale $44\% \pm 6$): si potrebbe ipotizzare che il GH risvegli la contrattilità in miociti vitali.
3. Nella prosecuzione del follow – up, la nostra attenzione si concentrerà sulla selezione dei pazienti in base all' età.

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.**

Conclusioni

- * 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.

Conclusioni

- * La diagnosi di deficit di GH dovrebbe essere sempre affiancata ad un'accurata **valutazione cardiovascolare** mediante **ecocardiografia** nonché dalla valutazione della funzione respiratoria mediante **spirometria**, della composizione corporea e della mineralizzazione ossea mediante **MOC**.



Grazie per l'attenzione