



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

Dr. Antonio Mancini
Professore Aggregato Endocrinologia
Università Cattolica S.Cuore Roma

GHD acquisito nell'adulto: profilo lipidico e rischio cardiovascolare



17° Congresso Nazionale AME
Simposio Sindrome metabolica
e terapia con GH



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

GHD acquisito nell'adulto: profilo lipidico e rischio cardiovascolare



Dr. Antonio Mancini

CONFLITTI DI INTERESSE

Finanziamento no-profit della ditta MERCK sullo studio:
“Evaluation of oxidative stress effects on different
macromolecular systems in adult growth hormone
deficiency” Case-control observational study



Rischio cardiovascolare GHD

Ricerca su Pubmed:

GH and cardiovascular system	2586 articoli (2252 nell'uomo)
IGF-1 and cardiovascular system	2828 articoli (2068 nell'uomo)
GHD and cardiovascular system	481 articoli (383 nell'uomo)

- **Aumento della mortalità per causa cardiovascolare nei pazienti ipopituitarici**
(Bates)

■ Rischio

- Stu
- Ma
- Lar
- Au
- Ris
- 200
- Effe
- Effe
- aur
- Dep
- (Ca

**Rischio cardiovascolare
come componente
della sindrome da GHD**

03, Laughlin
o vascolare,
sione e IR)

- **Prevalenza di GHD del 60% nelle scompense carotidiche**

- **Aumentata prevalenza di MetS nel GHD (Attanasio 2010)**



GHD subclinico o funzionale

GHD parziale

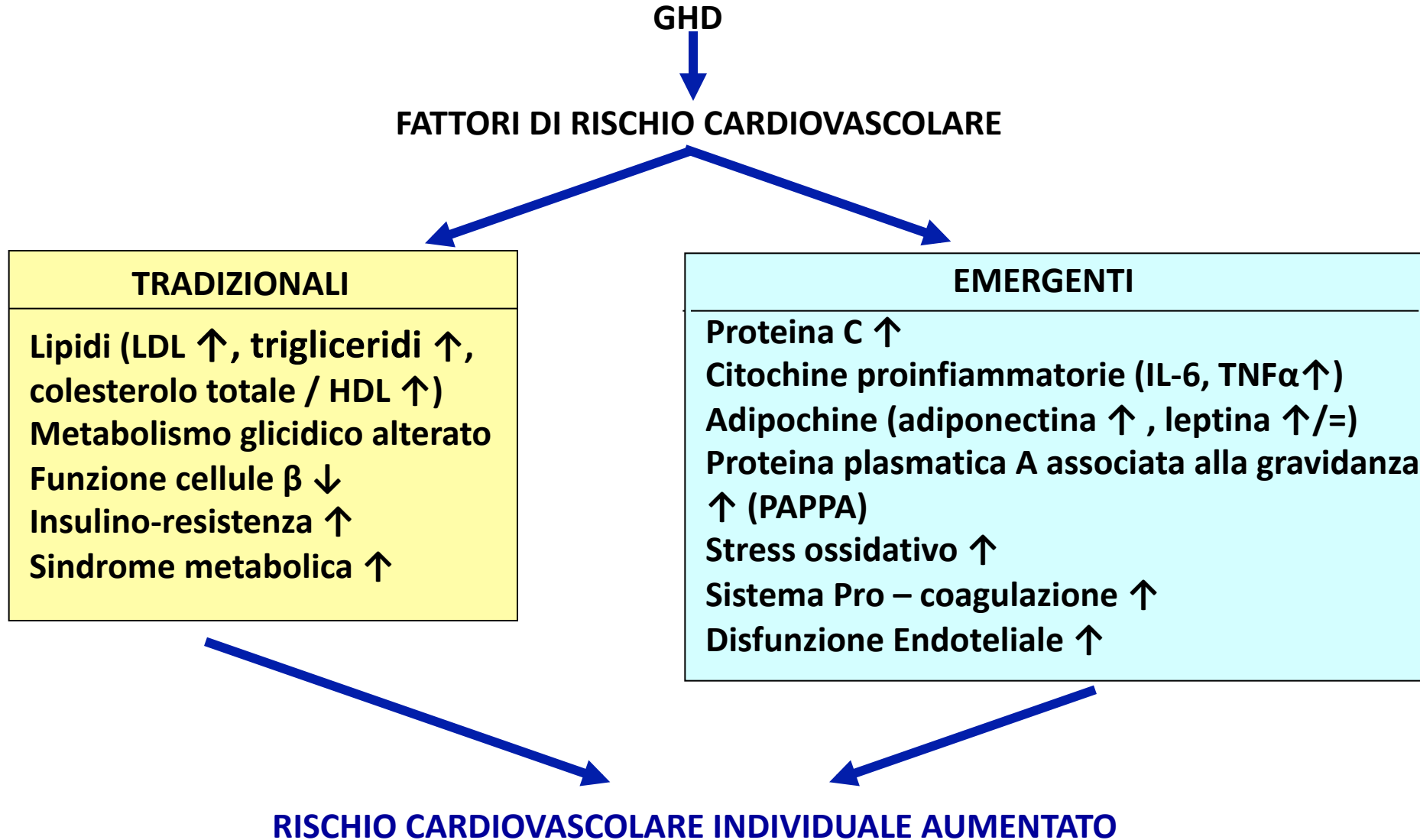
GHD ageing

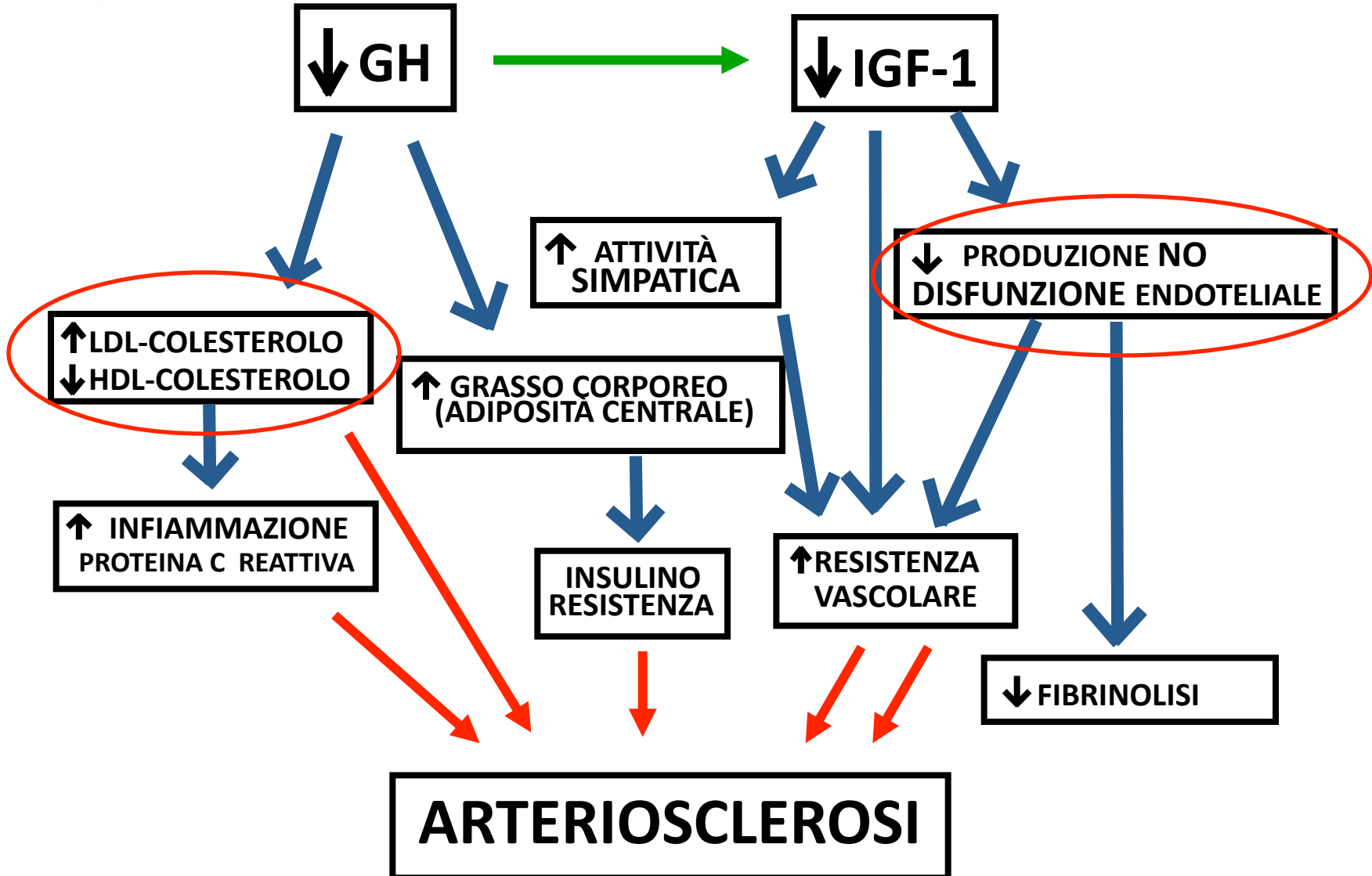
NUOVI MECCANISMI DI REGOLAZIONE

Klotho (rene, endotelio)

GDF 15 (cuore)

Altri secretagoghi







Profilo lipemico nel GHD

- Aumento LDL e trigliceridi
- Ridotto HDL nelle donne
- Riduzione totale/HDL in ambo i sessi
- Non differenza di Lp(a) e apolipoproteina B

(Abdu 2001, Gazzaruso 2001 e 2013, Robinson 2012)

- Aumento di sdLDL
- Azione sinergica con le statine
- Aumento dei trigliceridi nel GHD indotto dal pegvisomant

(Stalenhoef 2008, Monson 2007, Muller 2001)

- Ruolo del GH nel fegato (secrezione di trigliceridi, steatosi nel GHD, aumento della risposta di HGF dopo epatectomia parziale)
- Modulazione della sintesi di steroidi surrenalici
- Stimolazione angiogenesi (bilanciati da vaso-inibine)
- Azioni endoteliali (riduzione della lipo-ossigenasi e delle ox-LDL)

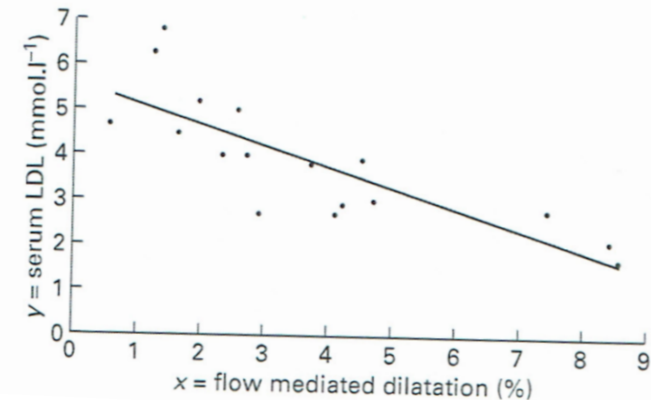
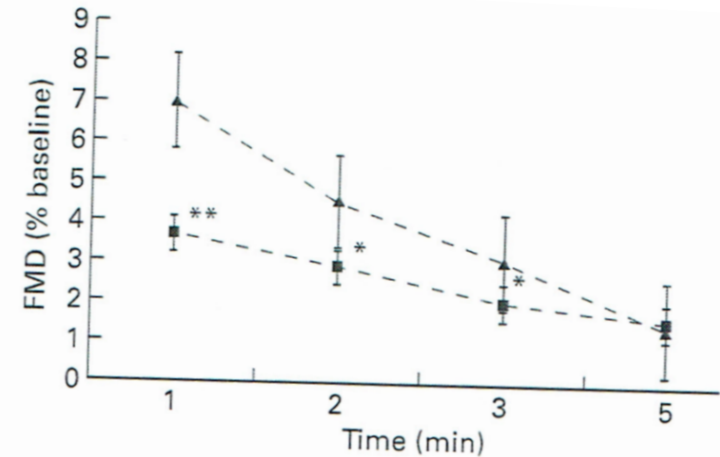
(Devesa)

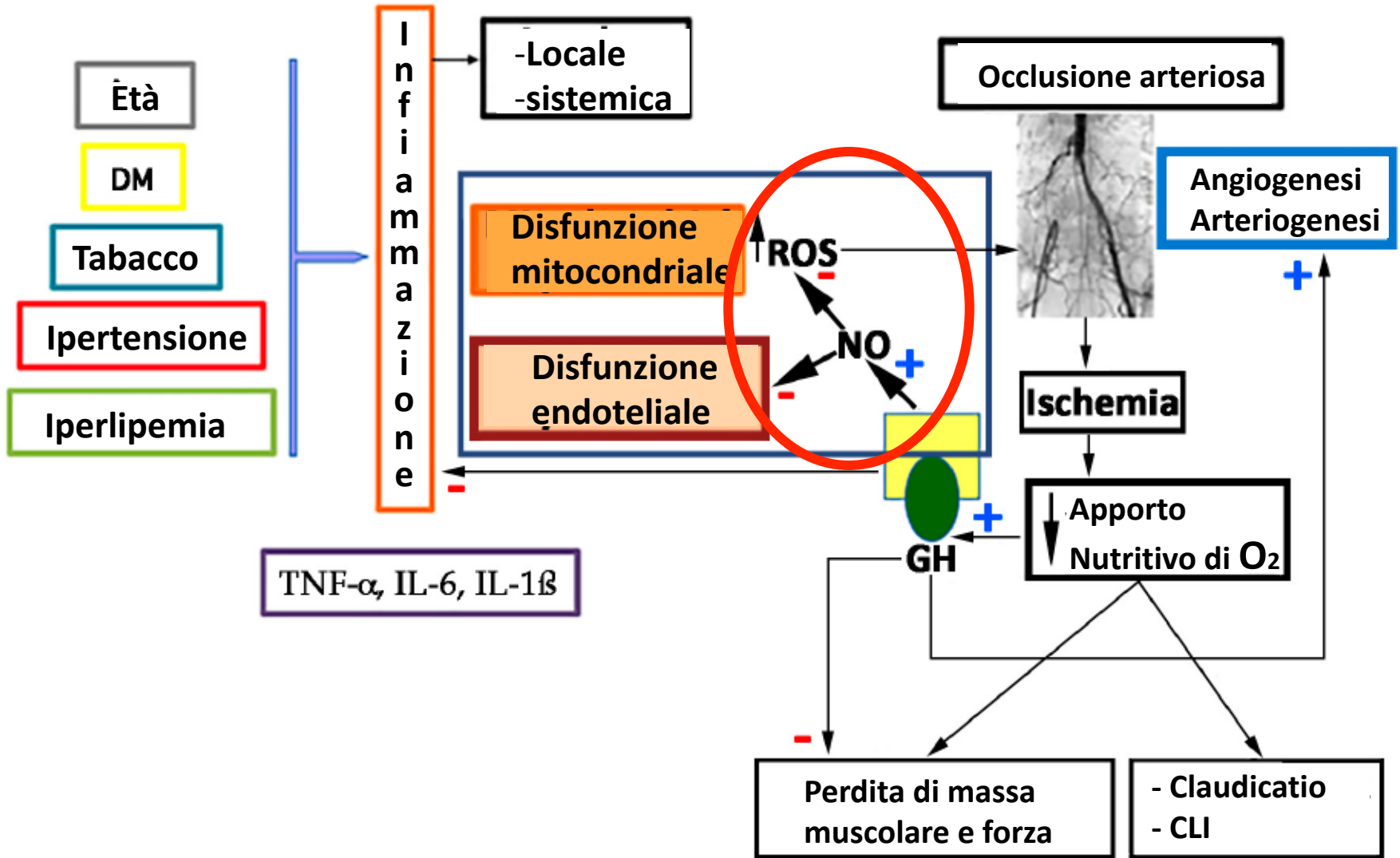


DISFUNZIONE ENDOTELIALE

ENDOTELIO

- Tono vascolare
- Emostasi
- Fattori di crescita
- Immuno-modulazione







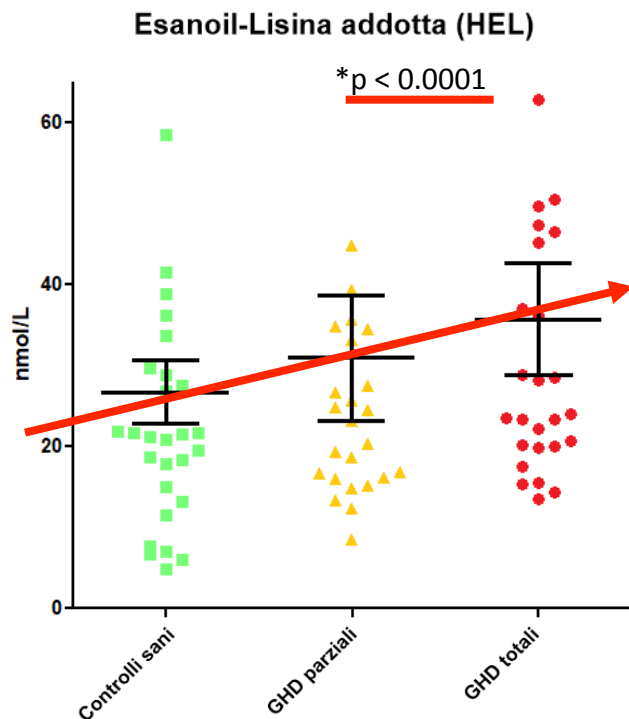
GH e stress ossidativo

- Ruolo dello SO nella genesi ed evoluzione aterosclerosi
- Aumento ox-LDL (Ozbey 2003, Gonzalez-Duarte 2012)
- Correlazione tra OxLDL e PA, colesterolo totale e VLDL, durata dell'ipopituitarismo (Ozbey 2003)
- Aumento ADMA (inibitore NO) nel GHD (Krzyzanowska 2005)
- Riduzione perossidazione lipidica con trattamento con GHD
- (Scacchi 2006)
- Inadeguata risposta sistemi anti-ossidanti endoteliali (ruolo del Nrf2, mediatore tra ROS e risposta infiammatoria) (Wu 2014)
- Inadeguata risposta anti-ossidanti plasmatici (Mancini 2017)

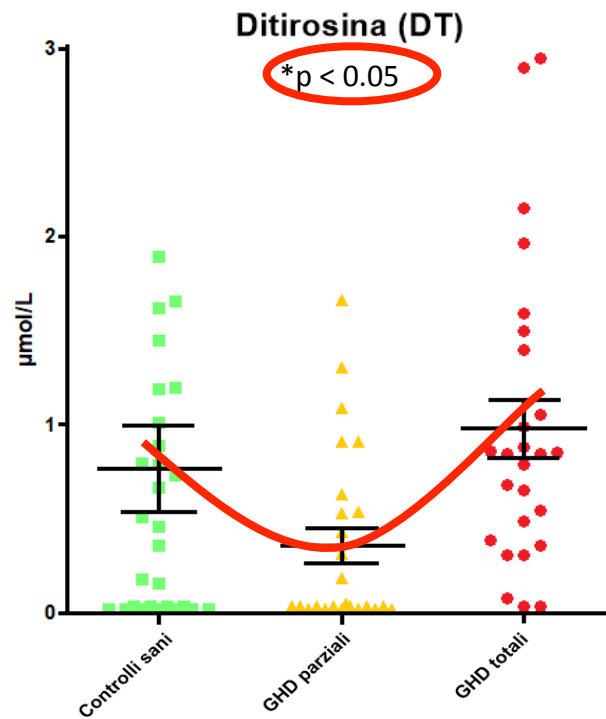


Studio Sperimentale RISULTATI

INDICI DI OSSIDAZIONE E CAPACITÀ ANTI-OSSIDANTE TOTALE



I risultati della HEL mostrano un trend a valori crescenti nel gruppo **GHD totale** rispetto agli altri due gruppi, senza però una significatività statistica adeguata.

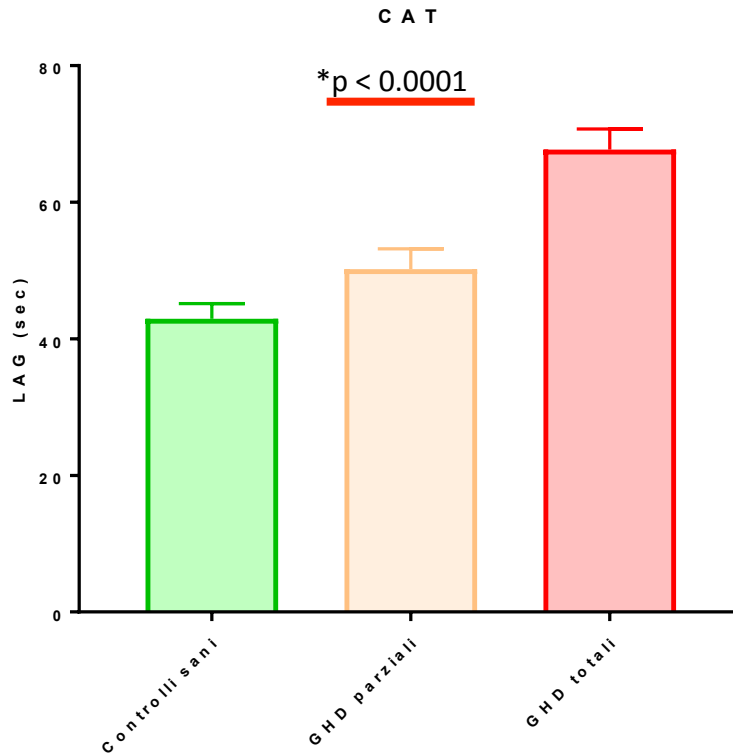


Più interessanti sono i risultati della DT che mostrano una diminuzione dei valori di questo parametro nel gruppo **GHD parziali** con una significatività documentata.

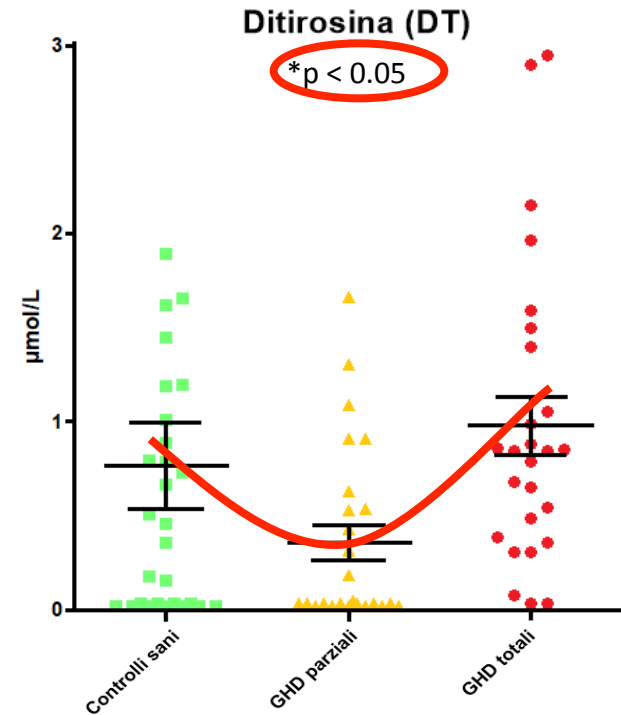


Studio Sperimentale RISULTATI

INDICI DI OSSIDAZIONE E CAPACITÀ ANTI-OSSIDANTE TOTALE



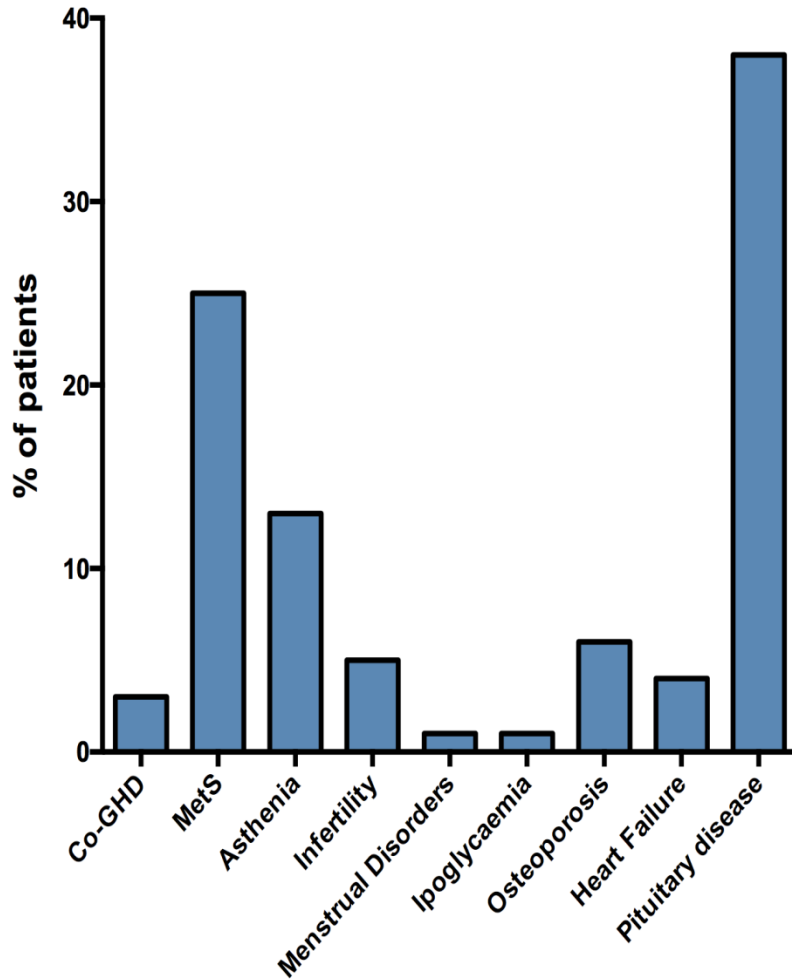
La CAT risulta più elevata nel gruppo dei GHD totali rispetto agli altri due, indice di un maggior **insulto ossidativo** con il peggiorare della condizione di malattia



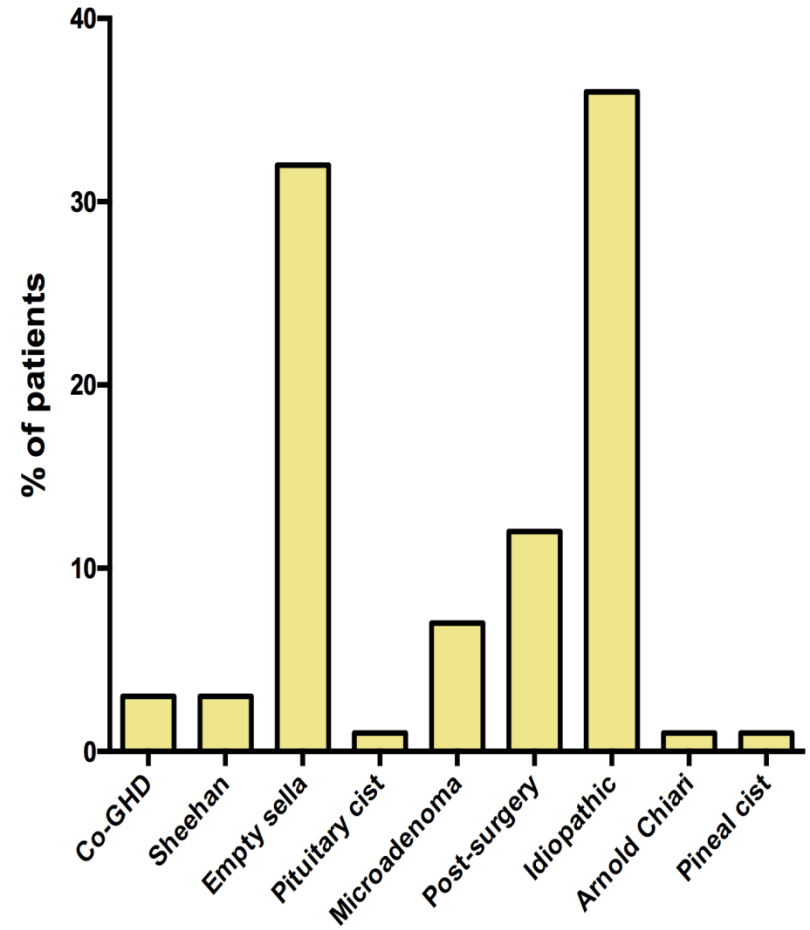
Più interessanti sono i risultati della DT che mostrano una diminuzione dei valori di questo parametro nel gruppo **GHD parziali** con una significatività documentata.



Reason for the test



Etiology assessed by MRI





STUDI SUL TRATTAMENTO

Outcomes	No. of trials	Treatment		Weighted mean (SD) change (GH-placebo)	Global effect size (95% CI)
		GH	Placebo		
Lean B mass	19	473	474	2.82 kg (2.68)	
Fat mass	13	352	345	-3.05 kg (3.29)	
BMI	8	134	134	-0.12 kg/m ² (1.40)	
TG	11	202	203	0.07 mmol/liter (0.36)	
HDL Chol.	13	267	261	0.06 mmol/liter (0.09)	
LDL Chol.	13	255	248	-0.53 mmol/liter (0.29)	
Total Chol.	15	310	306	-0.34 mmol/liter (0.31)	
D.B.P.	10	200	201	-1.80 mm Hg (3.77)	
S.B.P.	9	190	191	2.06 mm Hg (5.34)	
Insulin	11	192	194	8.66 pmol/liter (6.98)	
Glucose	13	254	257	0.22 mmol/liter (0.14)	



TAKE HOME MESSAGES

- GHD: diagnosi sottostimata
- Punti comuni con MetS
- Dislipidemia come fattore di rischio cardiovascolare e indicazione allo studio GHD
- Lo stress ossidativo come meccanismo comune della disfunzione endoteliale e dell'aumento di fattori aterogeni
- Possibile alterazione nel GHD parziale
- Studi sulla mortalità nel GHD ancora da effettuare per la complessità



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

GHD acquisito nell'adulto: profilo lipidico e rischio cardiovascolare



Dr. Antonio Mancini

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Dott. **Francesco Guidi**, Istituto di Patologia Generale

Dott. **Andrea Silvestrini** e Prof.ssa **Elisabetta Meucci**, Istituto di Biochimica e Biochimica Clinica

Dott. **Carmine Bruno** , Dott. **Andrea Palladino**, Dott. **Alessandro Brunetti**, Dott. **Sa Nunzia Ciferri**
e Dott. **Edoardo Vergani**, UOC di Endocrinologia