
ADIS TOP TRIALS REVIEW

*Influenza della terapia
sostitutiva con GH sulla
funzione cardiovascolare*

Indice

INTRODUZIONE	3
ARTICOLI DI RICERCA	
L'ormone della crescita (GH) diminuisce il grasso viscerale e migliora i marcatori di rischio cardiovascolare in donne con ipopituitarismo: uno studio randomizzato, controllato con placebo Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2063-71	4
Effetti di 5 anni di terapia sostitutiva con ormone della crescita (GH) sui parametri cardiaci e sulla performance fisica in adulti con deficit di GH Cenci MC, Soares DV, Spina LD, et al. Pituitary 2009; 12: 322-9	6
Effetto dell'ormone della crescita (GH) sulla contrattilità cardiaca in pazienti con insorgenza di deficit di GH in età adulta Cho GY, Jeong IK, Kim SH, et al. Am J Cardiol 2007; 100: 1035-9	8
Deficit di ormone della crescita (GH) in pazienti con insufficienza cardiaca cronica ed effetti positivi della sua correzione Cittadini A, Saldamarco L, Marra AM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3329-36	10
Tattamento dell'aterosclerosi con ormone della crescita (GH): risultati di uno studio in aperto, prospettico, controllato, della durata di 5 anni, condotto in pazienti maschi affetti da deficit grave di GH Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3416-24	12
Influenza della terapia sostitutiva con ormone della crescita (GH) sui marcatori di infiammazione e di rischio cardiovascolare in adulti con deficit grave di GH Deepak D, Daousi C, Javadpour M, et al. Growth Horm IGF Res 2010; 20: 220-5	14
Risultati di uno studio di 4 anni su parametri cardiovascolari, metabolismo lipidico, composizione corporea e massa ossea: differenze tra pazienti adulti con deficit grave di ormone della crescita (GH) sottoposti o meno a terapia sostitutiva Fideleff HL, Boquete HR, Stalldecker G, et al. Growth Horm IGF Res 2008; 18: 318-24	16
La riserva di flusso coronarico è diminuita in pazienti adulti con deficit di ormone della crescita (GH) Ofiaz H, Sen F, Elitok A, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66: 524-9	18
Fenotipo delle lipoproteine aterogeniche e dimensioni e sottoclassi di lipoproteine a bassa densità in pazienti con deficit di ormone della crescita (GH), prima e dopo una terapia sostitutiva a breve termine Rizzo M, Trepp R, Berneis K, Christ ER. Eur J Endocrinol 2007; 156: 361-7	20
REVIEW	
L'asse GH/IGF-1 e l'insufficienza cardiaca Castellano G, Affuso F, Di Conza P, Fazio S. Curr Cardiol Rev 2009; 5: 203-15	22
KEY POINTS	24
BIBLIOGRAFIA RAGIONATA	25

ADIS TOP TRIALS REVIEW

*Influenza della terapia sostitutiva con GH
sulla funzione cardiovascolare*

ISBN 978 88 7556 617 3

Comitato Editoriale

Stephanie Blick
Giuliana Gerardo
Luisa Granziero
Claudio Oliveri
Filippo Polcaro

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi
Loredana Biscardi
Silvia Minora
Rita Sgreccia



inScience Communications™

a Wolters Kluwer business

Wolters Kluwer Health

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

www.wkhealth.it

© 2010 Wolters Kluwer Health Italy S.r.l.

Finito di stampare nel mese di dicembre 2010 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Ipsen S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

IPBCZZ2174

Introduzione

Il deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD) produce manifestazioni cliniche caratteristiche secondo il momento di insorgenza e la gravità e la durata della malattia. È noto che l'ipopituitarismo riduce l'aspettativa di vita e aumenta il rischio di morte per malattie cardio- e cerebrovascolari. Il GHD a esordio infantile è caratterizzato da atrofia cardiaca, con una significativa riduzione della massa ventricolare sinistra. Inoltre, i pazienti sono affetti da sindrome ipocinetica, cioè presentano una bassa frazione di eiezione, un basso gettito e alte resistenze vascolari periferiche. Il GHD a esordio in età adulta, invece, non determina riduzione della massa cardiaca, ma ridotta performance cardiaca e capacità di esercizio, oltre ad alterazioni endoteliali, aterosclerosi precoce, anormale composizione corporea, alterazione del profilo lipidico e ridotta mineralizzazione ossea. Il GHD influisce negativamente sulla funzione cardiovascolare, agendo direttamente sul cuore e sull'endotelio, ma esercita la sua azione anche indirettamente, provocando insulino-resistenza, obesità addominale, ipercoagulabilità, aumento dei lipidi sierici, riduzione della performance fisica e della capacità polmonare. Oltre ai fattori di rischio cardiovascolare citati, i pazienti con GHD presentano un aumento dello spessore dell'intima-media (*intima-media thickness*, IMT) delle arterie, che è la prima variazione morfologica osservata nello sviluppo dell'aterosclerosi.

La prova che le alterazioni cardiache sono strettamente in relazione con il GHD deriva da molti studi, nei quali i pazienti con GHD sono stati trattati con terapia sostitutiva; nel loro insieme, questi studi dimostrano che dopo il trattamento con GH si osservano un aumento della massa ventricolare sinistra e un miglioramento delle funzioni cardiache.

Il razionale dell'utilizzo del GH in pazienti con insufficienza cardiaca cronica si basa sui suoi effetti cardiovascolari e sulle caratteristiche morfologiche e funzionali del cuore in questa patologia. La terapia sostitutiva con GH può essere utile in tutte le fasi dello scompenso cardiaco. Il GH, infatti, stimola la crescita cardiaca inducendo un modello concentrico di rimodellamento, che riduce lo stress di parete. Poiché diminuisce le resistenze vascolari periferiche, il GH riduce il postcarico e migliora la funzionalità cardiaca. Inoltre, inducendo effetti inotropi positivi, contrasta direttamente l'alterazione contrattile. In conclusione, il deficit di GH a insorgenza nell'età adulta è associato a molti fattori che inducono precoci modificazioni aterosclerotiche: aumento dell'IMT, insulino-resistenza, aumento degli indici di infiammazione, anomalie del profilo lipidico, alterazioni della coagulazione e della fibrinolisi e disfunzioni microvascolari ed endoteliali. La terapia sostitutiva con GH migliora la sensibilità all'insulina, il profilo lipidico e i marcatori dell'infiammazione.

Globalmente questi dati suggeriscono che la terapia sostitutiva con GH in adulti con GHD determini effetti cardiovascolari positivi, soprattutto prevenendo l'aterosclerosi precoce e migliorando la funzionalità cardiaca.



L'ormone della crescita (GH) diminuisce il grasso viscerale e migliora i marcatori di rischio cardiovascolare in donne con ipopituitarismo: uno studio randomizzato, controllato con placebo

Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study

Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2063-71

BACKGROUND

Data regarding gender-specific efficacy of GH on critical endpoints are lacking. There are no randomized, placebo-controlled studies of physiological GH therapy solely in women.

OBJECTIVES

Our objective was to determine the effects of physiological GH replacement on cardiovascular risk markers and body composition in women with GH deficiency (GHD).

METHODS

This was a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. The study was conducted at the General Clinical Research Center. Forty-three women with GHD due to hypopituitarism were included in the study. Study participants were randomized to receive GH (goal mid-normal serum IGF-1) or placebo. The main outcome measures were cardiovascular risk markers, including high-sensitivity C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and body composition, including visceral adipose tissue by cross-sectional computed tomography, were measured.

RESULTS

Mean daily GH dose was 0.67 mg. The mean IGF-1 sd score increased from -2.5 ± 0.3 to -1.4 ± 0.9 (GH) [$P < 0.0001$ vs. placebo]. High-sensitivity C-reactive protein decreased by $38.2 \pm 9.6\%$ (GH) vs. $18.2 \pm 6.0\%$ (placebo) [$P = 0.03$]. Tissue plasminogen activator and total cholesterol decreased, and high-density lipoprotein increased. Homeostasis model assessment-insulin resistance and other markers were unchanged. Body fat decreased [-5.1 ± 2.0 (GH) vs. $1.9 \pm 1.0\%$ (placebo); $P = 0.002$] as did visceral adipose tissue [-9.0 ± 5.9 (GH) vs. $4.3 \pm 2.7\%$ (placebo); $P = 0.03$]. Change in IGF-1 level was inversely associated with percent change in visceral adipose tissue ($r = -0.61$; $P = 0.002$), total body fat ($r = -0.69$; $P < 0.0001$), and high-sensitivity C-reactive protein ($r = -0.51$; $P = 0.003$).

CONCLUSIONS

Low-dose GH replacement in women with GHD decreased total and visceral adipose tissue and improved cardiovascular markers, with a relatively modest increase in IGF-1 levels and without worsening insulin resistance.

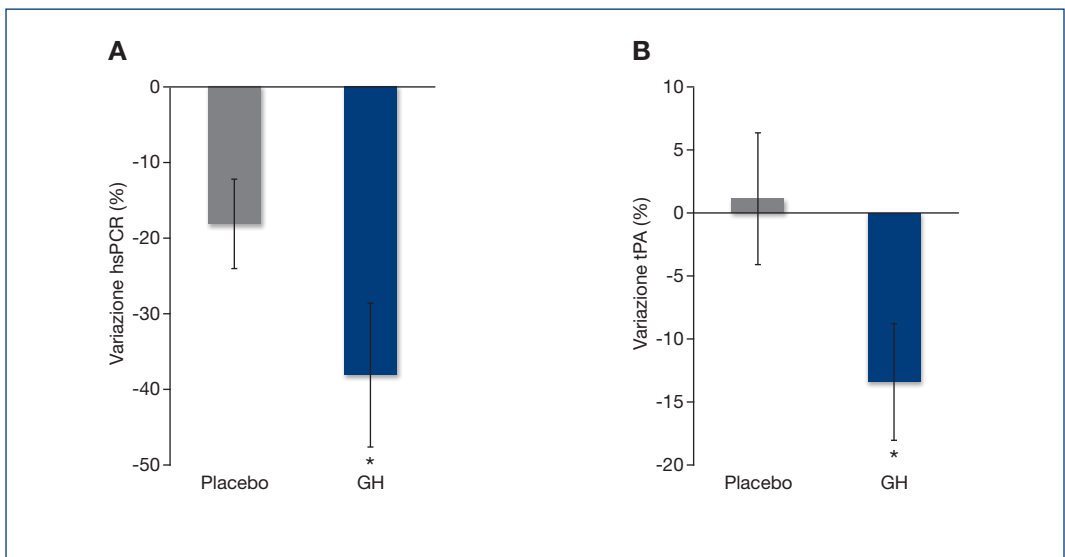
Lo scopo di questo studio era determinare gli effetti della terapia sostitutiva con ormone della crescita (*growth hormone*, GH) sui marcatori di rischio cardiovascolare e sulla massa corporea, in donne con deficit di GH. Lo studio, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, ha avuto la durata di 6 mesi ed è stato condotto presso il *General Clinical Research Center*. Sono state reclutate 43 donne con deficit

di GH dovuto a ipopituitarismo, randomizzate a ricevere GH o placebo. L'obiettivo del trattamento era la normalizzazione dei livelli sierici del fattore di crescita insulino-simile (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1). Come marcatori di rischio cardiovascolare sono stati valutati la proteina C-reattiva e l'attivatore tissutale del plasminogeno; per la composizione corporea è stato misurato il tessuto adiposo viscerale

mediante tomografia computerizzata (TC). Nelle pazienti trattate con GH sono aumentati in modo significativo i valori medi di IGF-1 sierico e le lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL), mentre sono diminuite la proteina C-reattiva ad alta sensibilità, l'attivatore tissutale del plasminogeno e il colesterolo

totale (Figura 1). È stata osservata anche una diminuzione del grasso corporeo e del tessuto adiposo viscerale. La variazione del livello di IGF-1 è risultata inversamente associata con il cambiamento percentuale del tessuto adiposo viscerale, del grasso corporeo totale e della proteina C-reattiva ad alta sensibilità.

Figura 1. A) La proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) è diminuita maggiormente nelle pazienti trattate con ormone della crescita (GH) che in quelle del gruppo placebo ($-38,2 \pm 9,6\%$ vs $-18,2 \pm 6,0\%$; $p = 0,03$). **B)** L'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) è maggiormente diminuito nel gruppo di pazienti trattate con GH rispetto al gruppo placebo ($-13,0 \pm 4,6\%$ vs $+1,1 \pm 5,2\%$; $p = 0,02$). *, $p < 0,05$.



CONCLUSIONI

- I risultati di questo studio indicano che la terapia sostitutiva con GH diminuisce la massa grassa viscerale, la proteina C-reattiva ad alta sensibilità e l'attivatore tissutale del plasminogeno in donne con ipopituitarismo e deficit di GH e suggeriscono che il GH possa modulare meccanismi di infiammazione coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi. Ciò può essere particolarmente importante per le donne con ipopituitarismo, che presentano un aumentato rischio di eventi cardiovascolari.
- Questi cambiamenti favorevoli si sono verificati nonostante la somministrazione di basse dosi di GH, con conseguenti incrementi relativamente modesti dei livelli di IGF-1, in presenza di scarsi effetti collaterali e di nessun peggioramento della resistenza all'insulina.



Effetti di 5 anni di terapia sostitutiva con ormone della crescita (GH) sui parametri cardiaci e sulla performance fisica in adulti con deficit di GH

Effects of 5 years of growth hormone (GH) replacement therapy on cardiac parameters and physical performance in adults with GH deficiency

Cenci MC, Soares DV, Spina LD, et al. *Pituitary* 2009; 12: 322-9

OBJECTIVES

The purpose of this study was to evaluate the effects of 5 years of GH substitution on cardiac structure and function, physical work capacity and blood pressure levels in adults with GH deficiency (GHD).

METHODS

Fourteen patients were clinically assessed every 3 months for 5 years. Transthoracic echocardiography and exercise test were performed at baseline, 24, 48 and 60 months. Blood pressure (BP) was measured by means of ambulatory monitoring of blood pressure at baseline, 6, 12, 24 and 60 months.

RESULTS

Left ventricular mass and its index increased progressively during the 5 years of GH substitution ($P = 0.008$ and 0.007 , respectively). There were no significant changes in all others cardiac parameters evaluated. It was observed a significant improve in functional capacity ($P < 0.001$) and maximal oxygen uptake ($P = 0.006$) during the treatment. Diurnal systolic BP increased by 15 mmHg ($P = 0.024$) and diurnal diastolic BP by 4.5 mmHg ($P = 0.037$). There was no change in diurnal systolic pressure load but a considerable but non-statistically significant reduction in diurnal diastolic pressure load was observed during the study. During the night diastolic BP increased by 4 mmHg ($P = 0.012$) despite a substantial but non-statistically significant reduction in diastolic pressure load. We observed an increase in the proportion of persons with a non-physiological nocturnal fall (non-dippers) throughout the study (from 36.4% at baseline to 54.6% after 60 months of therapy).

CONCLUSIONS

We concluded that 5 years of GH replacement promoted positive effects on exercise capacity and maximum oxygen uptake in spite of a modest increase in BP levels and left ventricular mass. Continuous monitoring is mandatory to arrive at further conclusions concerning the effects of GH substitution in adults on cardiovascular parameters with respect to possible unfavorable long term effects.

Gli adulti con ipopituitarismo hanno un'aspettativa di vita ridotta e presentano un rischio 2 volte maggiore di morte per malattie cardiovascolari rispetto a quello della popolazione di controllo; il deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD) è considerato il fattore responsabile dell'aumento di mortalità. Tuttavia, sebbene molti studi abbiano dimostrato che la terapia sostitutiva con GH è in grado di migliorare i parametri cardiaci e la capacità di esercizio, dati prospettici a lungo termine sulla funzionalità cardiaca e sulla reversibilità del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da GHD e trattati con

terapia sostitutiva non sono ancora disponibili. Lo scopo di questo studio prospettico a lungo termine era valutare gli effetti di 5 anni di terapia sostitutiva con GH sulla struttura e funzionalità cardiaca, sulla capacità di lavoro fisico e sui valori pressori negli adulti con GHD. Lo studio ha coinvolto 14 pazienti, che sono stati valutati clinicamente ogni 3 mesi per 5 anni. La massa ventricolare sinistra è aumentata progressivamente nel corso dei 5 anni di trattamento sostitutivo e non sono emersi cambiamenti significativi in tutti gli altri parametri cardiaci valutati. Durante il trattamento è stato osservato un significativo miglioramento della

capacità funzionale e dell'*uptake* massimale di ossigeno. La pressione sistolica diurna è aumentata di 15 mmHg e quella diastolica di 4,5 mmHg. Durante la notte la pressione diastolica è aumentata di 4 mmHg, nonostante

una riduzione importante del carico di pressione diastolica. È stato osservato un aumento della percentuale di pazienti con una caduta notturna non fisiologica (dal 36,4% al basale al 54,6% dopo 60 mesi di terapia).

CONCLUSIONI

- I risultati di questo studio indicano che la terapia sostitutiva con GH, della durata di 5 anni, ha determinato effetti positivi sulla capacità di esercizio e sull'assorbimento massimo di ossigeno, nonostante un aumento modesto dei livelli di pressione arteriosa e massa ventricolare sinistra.
- Il monitoraggio continuo è indispensabile per trarre ulteriori conclusioni sugli effetti della terapia sostitutiva con GH sui parametri cardiovascolari, rispetto a possibili effetti negativi a lungo termine.



Effetto dell'ormone della crescita (GH) sulla contrattilità cardiaca in pazienti con insorgenza di deficit di GH in età adulta

Effect of growth hormone on cardiac contractility in patients with adult onset growth hormone deficiency

Cho GY, Jeong IK, Kim SH, et al. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1035-9

OBJECTIVES

This study was conducted to investigate the effect of growth hormone (GH) replacement on cardiac function assessed by standard or tissue Doppler echocardiography in GH deficiency.

METHODS

Ten patients (mean age 47 ± 14 years) received GH at a dose of 1.0 IU/day (6 times/week). After 6 months of GH replacement, GH substitution was discontinued. Echocardiography was performed at baseline, after 6 months of therapy, and 1 year after the withdrawal of GH replacement. All parameters were compared with those from 11 healthy controls matched for age, gender, and left ventricular (LV) mass index.

RESULTS

After GH replacement, LV ejection fractions were nonsignificantly increased. However, fractional shortening, LV dimensions, and LV volumes did not change. Compared with controls, peak strain ($-18.9 \pm 4.8\%$ vs $-15.7 \pm 6.9\%$, $p < 0.01$) and strain rate ($-1.3 \pm 0.4/s$ vs $-1.0 \pm 0.5/s$, $p < 0.01$) at baseline were significantly decreased in patients with GH deficiency. Strain and strain rate increased significantly after 6 months of replacement but returned to baseline levels after 12 months off therapy.

CONCLUSIONS

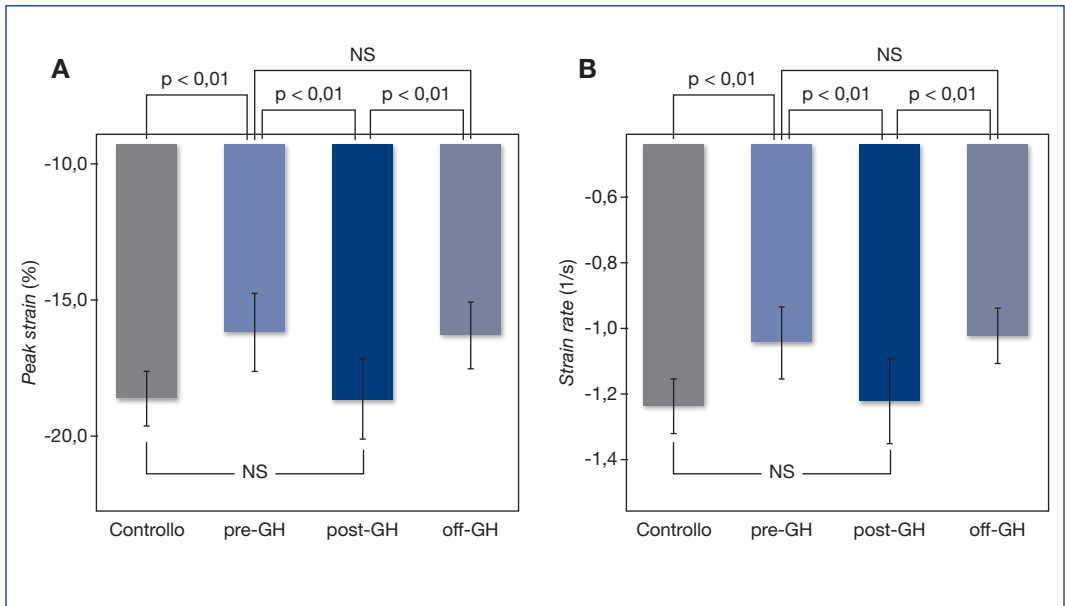
In conclusion, GH replacement in adult-onset GH deficiency demonstrated beneficial effects on cardiac contractility assessed by strain and strain rate, but these parameters returned to baseline levels after the withdrawal of GH. Strain and strain rate can be used to evaluate subtle changes in myocardium after GH replacement.

Alcuni studi ecocardiografici hanno dimostrato che il deficit di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) diminuisce la massa del ventricolo sinistro e la sua funzionalità sistolica rispetto ai controlli e che questi parametri migliorano dopo terapia sostitutiva con GH.

Questo studio è stato condotto in pazienti con deficit di GH per studiare l'effetto della somministrazione sostitutiva di GH sulla funzionalità cardiaca valutata mediante ecocardiografia normale o Doppler (lo *strain* e lo *strain rate* valutati con il Tissue Doppler possono essere utilizzati come indici non invasivi per la contrattilità, che sembra essere estremamente efficace per l'identificazione di disfunzioni ventricolari sinistre subcliniche). Questo studio ha reclutato 10 pazienti (età media 47 ± 14 anni) che hanno ricevuto GH alla dose

di 1,0 UI/die (6 volte/settimana). Dopo 6 mesi di terapia, il GH è stato sospeso. La valutazione è stata eseguita al basale, dopo 6 mesi di terapia e 1 anno dopo la sospensione di GH. Tutti i parametri sono stati confrontati con quelli di 11 controlli sani simili per età, sesso e indice di massa ventricolare sinistra. Dopo la terapia sostitutiva con GH, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è aumentata in modo non significativo. Tuttavia, la contrattilità, le dimensioni e il volume del ventricolo sinistro non sono cambiati. Rispetto ai controlli, il *peak strain* e lo *strain rate* basali erano significativamente ridotti nei pazienti con deficit di GH, ma sono aumentati significativamente dopo 6 mesi di terapia sostitutiva; dopo 12 mesi di interruzione della terapia, tuttavia, i valori sono ritornati ai livelli basali (Figura 1).

Figura 1. A) *Peak strain* (percentuale) e **(B)** *strain rate* (al secondo) prima del trattamento con GH (pre-GH), dopo 6 mesi di trattamento (post-GH) o 12 mesi dopo la sospensione della terapia (off-GH). GH, ormone della crescita; NS, non significativo.



CONCLUSIONI

- Il *peak strain* medio e il *peak strain rate* sono risultati significativamente ridotti in pazienti con deficit di GH, anche in presenza di una normale funzione ventricolare sinistra sistolica misurata con ecocardiografia convenzionale, e che l'alterazione della contrattilità cardiaca è migliorata dopo 6 mesi di terapia sostitutiva con GH.
- Anche se la funzione sistolica ventricolare sinistra misurata mediante ecocardiografia convenzionale era apparentemente normale nei pazienti con deficit di GH, la contrattilità del ventricolo sinistro valutata con lo *strain rate* è risultata significativamente ridotta.
- Dopo la terapia sostitutiva con GH, tutte e 4 le pareti ventricolari sono risultate uniformemente aumentate, anche se sono tornate ai valori originari dopo la sospensione del trattamento.
- La terapia sostitutiva con GH in età adulta ha quindi dimostrato effetti positivi sulla contrattilità cardiaca, ma questi parametri sono ritornati ai livelli basali dopo la sospensione di GH. Questi dati suggeriscono che i risultati positivi della terapia sostitutiva non siano permanenti, anche se la valutazione dovrebbe essere condotta su un campione più ampio di pazienti.



Deficit di ormone della crescita (GH) in pazienti con insufficienza cardiaca cronica ed effetti positivi della sua correzione

Growth hormone deficiency in patients with chronic heart failure and beneficial effects of its correction

Cittadini A, Saldamarco L, Marra AM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3329-36

BACKGROUND

A reduced activity of the GH/IGF-1 axis in chronic heart failure has been described by several independent groups and is associated with poor clinical status and outcome.

OBJECTIVES

The aim of the current study was to investigate the prevalence of GH deficiency in a patient population with CHF and evaluate the cardiovascular effects of GH replacement therapy.

METHODS

The randomized, single-blind, controlled trial was conducted at the Federico II University. One hundred fifty-eight patients with CHF, New York Heart Association class II-IV, underwent a GH stimulation test. Sixty-three patients satisfied the criteria for GH deficiency, and 56 of them were enrolled in the trial. The treated group (n = 28) received GH at a replacement dose of 0.012 mg/kg every second day (~2.5 IU). The main outcomes measures were changes in physical performance and various cardiovascular indexes were measured.

RESULTS

GH replacement therapy improved quality of life score (from 46 ± 5 to 38 ± 4 ; $P < 0.01$), increased peak oxygen uptake and exercise duration (from 12.9 ± 0.9 to 14.5 ± 1 ml/kg · min and from 520 ± 36 to 586 ± 43 sec, respectively; $P < 0.01$), and flow-mediated vasodilation (from 8.8 ± 1.3 to $12.7 \pm 1.2\%$; $P < 0.01$). GH increased left ventricular ejection fraction (from 34 ± 2 to $36 \pm 2\%$; $P < 0.01$) and reduced circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels (from 3201 ± 900 to 2177 ± 720 pg/ml; $P < 0.006$). No significant changes from baseline were observed in controls.

CONCLUSIONS

As many as 40% of patients with CHF are GH deficient. GH replacement therapy in these patients improves exercise capacity, vascular reactivity, left ventricular function, and indices of quality of life.

Nell'insufficienza cardiaca cronica sono frequentemente presenti molte carenze anaboliche che identificano sottogruppi di pazienti con più alta mortalità. Prima fra questi è la ridotta attività del sistema ormone della crescita/fattore di crescita insulino-simile (*growth hormone/insulin-like growth factor 1*, GH/IGF-1). Bassi livelli di IGF-1 correlano con il grado di disfunzione sistolica, la presenza di cachessia, la debolezza dei muscoli scheletrici e gli indici di attivazione neuro-ormonali e di citochine. Sebbene molti lavori suggeriscano che la ridotta attività del sistema GH/IGF-1 sia abbastanza

comune nell'insufficienza cardiaca cronica, sono disponibili poche informazioni sulla prevalenza del deficit di GH in tale patologia e non sono stati riferiti gli effetti cardiovascolari della terapia sostitutiva con GH nei pazienti che ne sono affetti. Pertanto, questo studio è stato realizzato per valutare lo stato clinico, i parametri neuro-ormonali, la capacità di esercizio, la reattività vascolare, l'architettura e la funzionalità del ventricolo sinistro in un sottogruppo di pazienti con insufficienza cardiaca cronica con deficit di GH, al basale e dopo 6 mesi di terapia sostitutiva con GH.

Lo studio, randomizzato e controllato, è stato condotto presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II. Complessivamente, 158 pazienti con insufficienza cardiaca cronica, di classe II-IV secondo i criteri della *New York Heart Association*, hanno subito un test di stimolazione del GH; a 63 di essi è stato diagnosticato un deficit di GH e 56 sono stati arruolati nello studio. Il gruppo trattato ha ricevuto GH alla dose di 0,012 mg/kg ogni 2 giorni (~2,5 UI). Le principali misure di *outcome* sono state le modifiche

in termini di prestazioni fisiche e vari indici cardiovascolari.

La terapia sostitutiva con GH ha migliorato la qualità della vita, aumentato il picco di consumo di ossigeno, la durata dell'attività fisica e la vasodilatazione flusso-mediata. Il GH ha aumentato la frazione di eiezione ventricolare sinistra e ha ridotto i livelli circolanti del peptide natriuretico N-terminale. Nei controlli non è stato osservato alcun cambiamento significativo rispetto al basale.

CONCLUSIONI

- I risultati di questo studio permettono di concludere che il 40% dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica presenta deficit di GH. In questi pazienti la terapia sostitutiva con GH migliora la capacità di esercizio, la reattività vascolare, la funzione ventricolare sinistra e gli indici di qualità della vita.
- Le recenti dimostrazioni che le carenze di sistemi anabolici, tra cui il sistema somatotropo, peggiorano la prognosi dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica e le prove disponibili di un beneficio clinico della terapia sostitutiva con GH dovrebbero promuovere l'attuazione di studi di maggiori dimensioni, multicentrici, controllati con placebo, finalizzati a valutare i vantaggi di un potenziamento del sistema anabolizzante GH/IGF-1.



Trattamento dell'aterosclerosi con ormone della crescita (GH): risultati di uno studio in aperto, prospettico, controllato, della durata di 5 anni, condotto in pazienti maschi affetti da deficit grave di GH

Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency

Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3416-24

BACKGROUND

Severe GH deficiency (GHD) is associated with increased cardiovascular risk and intima-media thickness (IMT) at major arteries.

OBJECTIVES

The objective of the study was to investigate the 5-yr effects of GH replacement on common carotid IMT and insulin resistance syndrome (IRS) [at least two of the following: triglycerides levels \geq 1.7 mmol/liter, high-density lipoprotein-cholesterol levels \leq 1.0 mmol/liter, blood pressure above 130/85 mm Hg, fasting glucose 6.1-7 or 2 hr after glucose 7.7-11.1 mmol/liter].

METHODS

This was an interventional, open, prospective, controlled study. Patients included 35 men with severe GHD and 35 age-matched healthy men as controls. All patients received standard replacement therapy; GH replacement was added in 22 patients (group A) and refused by 13 others (group B). Five-year changes in IMT and IRS prevalence were measured.

RESULTS

At baseline, IMT was higher in the patients with ($P < 0.001$) and without IRS ($P = 0.004$) than in controls. Eighteen patients (51.4%) and two controls (5.7%; $P < 0.0001$) had IRS. At study end, use of lipid-lowering drugs (92.3 vs. 13.6 and 34.3%, $P < 0.0001$), glucose-lowering drugs (69.2 vs. 31.4 and 22.7%; $P = 0.016$), and antihypertensive drugs (61.5 vs. 20.0 and 4.5%; $P < 0.0001$) was higher in group B patients than controls and group A patients. IGF-1 levels normalized in all group A patients and remained lower than -1 sd score in 77% of group B patients. IMT significantly decreased only in group A and significantly increased in controls and nonsignificantly in group B patients. IRS prevalence significantly reduced only in group A patients.

CONCLUSIONS

Severely hypopituitary GHD men have more frequently increased IMT at common carotid arteries and IRS than controls. After 5 years, only in GH replaced patients, IMT and prevalence of IRS decreased.

Il deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD) è associato ad anomalie dei lipidi, adiposità viscerale, intolleranza al glucosio, resistenza insulinica, ipertensione, anomalie cardiache e aumento dello spessore intima-media (*intima-media thickness*, IMT) delle grandi arterie; rappresenta, pertanto, un fattore determinante per l'aumentata mortalità. Lo studio, di tipo osservazionale, prospettico (5 anni), controllato, si proponeva di verificare la

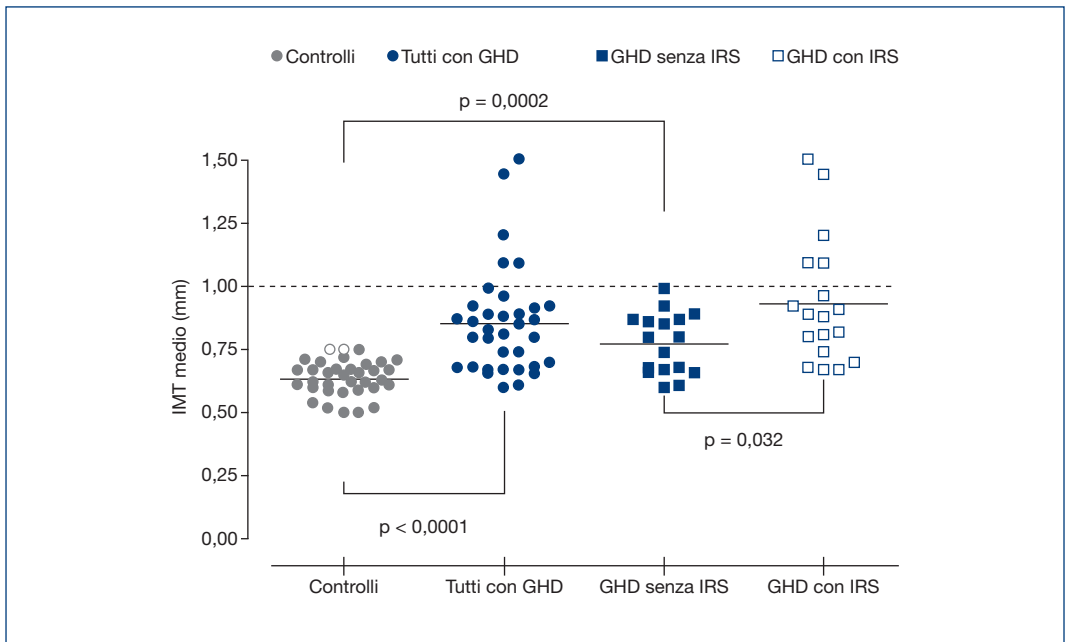
possibilità di contrastare l'aterosclerosi precoce nei pazienti con grave GHD.

Lo studio ha arruolato 35 pazienti maschi con grave deficit di GH e 35 controlli sani, confrontabili per età. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia sostitutiva standard di GH, che è stata accettata da 22 pazienti (gruppo A) e rifiutata da altri 13 (gruppo B). Al basale, l'IMT delle arterie è risultato maggiore nei pazienti rispetto ai controlli. Diciotto pazienti e

2 controlli presentavano sindrome da insulino-resistenza (*insulin resistance syndrome*, IRS). Al termine dello studio, l'impiego di farmaci ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti e antipertensivi è risultato maggiore nei pazienti del gruppo B rispetto a quelli del gruppo A e ai controlli. L'IMT

è diminuito significativamente solo nel gruppo A, è aumentato significativamente nei controlli e non è variato in modo significativo nei pazienti del gruppo B. La prevalenza di IRS si è ridotta significativamente soltanto nei pazienti del gruppo A (Figura 1).

Figura 1. Spessore intima-media (IMT) medio, calcolato come valore medio tra arterie carotidi comuni destra e sinistra, nei 22 pazienti trattati con ormone della crescita (GH), rispetto ai controlli; separatamente, in 18 pazienti con sindrome da insulino-resistenza (IRS) all'ingresso nello studio e in 17 senza IRS. Le due sfere con i nuclei bianchi indicano i controlli con IRS. GHD, deficit di GH.



CONCLUSIONI

- Nei maschi ipopituitarici con GHD grave sono più frequenti IRS e aumento dell'IMT nelle arterie carotidi comuni rispetto ai controlli confrontabili per sesso ed età.
- La terapia sostitutiva con GH della durata di 5 anni ha indotto una diminuzione dell'IMT e un miglioramento della sensibilità all'insulina.
- Nessuna modifica dell'IMT è stata osservata nei pazienti con GHD non sottoposti a terapia, mentre un aumento dell'IMT è stato osservato nei controlli.



Influenza della terapia sostitutiva con ormone della crescita (GH) sui marcatori di infiammazione e di rischio cardiovascolare in adulti con deficit grave di GH

The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency

Deepak D, Daousi C, Javadpour M, et al. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 220-5

BACKGROUND

Adult GHD syndrome is associated with clustering of adverse cardiovascular (CV) risk factors such as abnormal body composition, dyslipidemia, insulin resistance and abnormal haemostatic factors. There is a wealth of evidence linking CV events with elevated levels of inflammatory markers (hs-CRP and IL-6) in the general population; however data on their abnormalities in GHD and specially the effects of GH replacement (GHR) on these inflammatory markers are limited.

OBJECTIVES

To study the effects of GHR on inflammatory markers, glucose homeostasis and body composition in a cohort of adults with recently diagnosed severe GHD due to hypothalamic pituitary disease.

METHODS

Fifteen hypopituitary adults (11 males, mean age 48.5 years) with recently diagnosed, severe GHD were recruited. Patients received GHR (in addition to other pituitary hormone replacements) titrated to clinical response and to normalize age and gender adjusted IGF-1 levels. Weight, waist hip ratio (WHR), body composition, fasting plasma glucose and insulin, insulin resistance index (HOMA-IR), fasting serum lipid levels, hs-CRP, IL-6 and TNF- α were measured at baseline and following a minimum 6 months of stable maintenance GHR.

RESULTS

GHR resulted in a physiological increase in IGF-1 SDS (median -0.6 to +0.39, $P < 0.0001$), improved quality of life (mean pre-treatment AGHDA score 16 vs. post-treatment score 7, $P < 0.0001$) and reduction in WHR (0.94 vs. 0.92, $P = 0.01$). There were no significant changes in body weight and composition. Levels of hs-CRP [log transformed, mean (SD)] were significantly reduced following GHR [pre 1.21 (0.9) vs. post 0.27 (0.9), $P < 0.0001$] but TNF- α and IL-6 levels remained unchanged. Fasting glucose (mmol/L) [4.6 (0.1) vs. 5.1 (0.1), $P = 0.003$], fasting insulin (IU/mL) [9.4 (8.1) vs. 12.1 (9.2), $P = 0.03$] and HOMA-IR [1.2 (1.0) vs. 1.5 (1.1), $P = 0.02$] [all pre-GHR vs. post-GHR and mean (SD)] significantly increased following GHR indicating increased insulin resistance. Significant improvements were noted in fasting LDL-cholesterol (LDL-C) and HDL-cholesterol (HDL-C) levels following GHR [3.4 (0.9) vs. 2.9 (0.7), $P = 0.03$ and 1.2 (0.2) vs. 1.3 (0.2), $P = 0.02$, respectively] [all pre-GHR vs. post-GHR and mean (SD)]. Levels of total cholesterol and triglycerides did not change following GHR.

CONCLUSIONS

Physiological GHR for at least 6 months in hypopituitary adults with recently diagnosed severe GHD resulted in favourable changes in hs-CRP, WHR, fasting LDL-C and HDL-C levels all of which are recognised CV risk markers. However, there remains a high prevalence of obesity in this population and given the worsening of insulin sensitivity in the short term with GHR, monitoring and aggressive treatment of established CV risk factors is essential to reduce premature atherosclerotic CVD in this patient population.

La sindrome da deficit di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) è associata alla copresenza di diversi fattori di rischio cardiovascolari, quali anormale composizione

corporea, dislipidemia, insulino-resistenza e anormali fattori emostatici. Numerose evidenze correlano eventi cardiovascolari con elevati livelli dei marcatori infiammatori [proteina C-reattiva

(PCR) e interleuchina (IL)-6] nella popolazione generale, ma i dati sulla popolazione con deficit di GH o sui pazienti trattati con terapia sostitutiva sono limitati.

L'obiettivo di questo studio era, quindi, valutare gli effetti della terapia sostitutiva con GH sui marcatori infiammatori, sull'omeostasi del glucosio e sulla composizione corporea in una coorte di pazienti adulti con diagnosi recente di deficit grave di GH dovuto a malattie ipotalamo-ipofisarie. Lo studio ha valutato 15 adulti ipopituitarici con diagnosi recente di grave deficit di GH. I pazienti hanno ricevuto GH (in aggiunta ad altri ormoni ipofisari sostitutivi) al fine di ottenere una risposta clinica e di normalizzare i livelli di IGF-1 (*insulin-like growth factor*), in relazione all'età e al sesso. La terapia con GH ha determinato un aumento

fisiologico di IGF-1, un miglioramento della qualità della vita e la riduzione del rapporto vita/fianchi (*waist-hip ratio*, WHR).

Non sono emerse variazioni significative del peso e della composizione corporea. I livelli di PCR sono risultati significativamente ridotti in seguito a somministrazione di GH, ma il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor alpha*, TNF α) e l'IL-6 sono rimasti invariati. La glicemia a digiuno e l'insulina a digiuno sono aumentate significativamente in seguito a terapia con GH, a indicare aumentata insulino-resistenza. In condizioni di digiuno sono stati rilevati miglioramenti significativi dei livelli di colesterolo LDL e colesterolo HDL; i livelli di colesterolo totale e di trigliceridi non si sono modificati dopo la somministrazione di GH.

CONCLUSIONI

- Questo studio ha dimostrato che la somministrazione sostitutiva di GH per almeno 6 mesi in adulti con diagnosi recente di ipopituitarismo grave ha determinato significativi miglioramenti nella qualità della vita, nel rapporto vita-fianchi e nei livelli di IGF-1 e del colesterolo LDL e HDL. È stata anche osservata una marcata riduzione dei livelli di PCR, correlata agli indici di adiposità, in modo più stretto rispetto ai livelli di IGF-1; ciò suggerisce un effetto diretto del GH sui mediatori dell'infiammazione.
- Questo effetto e il notevole aumento di attività fisica volontaria dovuto al GH contribuiscono a migliorare il profilo di rischio cardio-metabolico degli adulti ipopituitarici. Tuttavia, poiché l'obesità è molto diffusa in questa popolazione e la sensibilità all'insulina è peggiorata con il trattamento a breve termine con GH, per ridurre la mortalità prematura da malattie cardiovascolari in questa popolazione di pazienti sono essenziali uno stretto controllo dell'omeostasi del glucosio e la gestione di altri fattori di rischio cardiovascolare (come la cessazione del fumo, il controllo del peso e il controllo della pressione arteriosa e dei lipidi).



Risultati di uno studio di 4 anni su parametri cardiovascolari, metabolismo lipidico, composizione corporea e massa ossea: differenze tra pazienti adulti con deficit grave di ormone della crescita (GH) sottoposti o meno a terapia sostitutiva

Comparative results of a 4-year study on cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass between untreated and treated adult growth hormone deficient patients

Fideleff HL, Boquete HR, Stalldecker G, et al. Growth Horm IGF Res 2008; 18: 318-24

OBJECTIVES

To evaluate the long-term evolution of cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass in untreated and treated adult growth hormone deficient patients (AGHD) comparing the differences between the two groups and within each group.

METHODS

Seventy-one AGHD-patients were enrolled; 48 received growth hormone (GH) therapy: treated group (TG) and 23 received no GH therapy: control group (CG). In the TG, 22 were childhood-onset (CO) GH-deficient patients, 18-44 years (12 males) and 26 were adult-onset (AO) GH-deficient patients, 27-66 years (10 males). In the CG, 10 patients were AGHD-CO, 20-43 years (8 males) and 13 were AGHD-AO, 25-70 years (8 males). For patients in the TG, GH was administered at a starting dose of 0.1 mg/day, adjusted to maintain IGF-1 levels between 0 and 2 SDS for gender and age. At baseline and during the 4th year of replacement therapy or follow-up, the following parameters were evaluated: body mass index, waist circumference, blood glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, total cholesterol/HDL-cholesterol ratio, systolic and diastolic blood pressure, 2-D echocardiogram with mitral Doppler, bone mineral density (total body, lumbar spine, and femoral neck), bone mineral content (BMC) and body composition.

RESULTS

In the TG, there was a decrease in diastolic blood pressure (-4.0 ± 1.8 mmHg, $p < 0.035$) and an increase in blood glucose levels (0.58 ± 0.19 mmol/L, $p < 0.025$), bone mineral content (0.2 ± 0.0 kg, $p < 0.015$) and bone mineral density of lumbar spine (0.3 ± 0.1 SDS, $p < 0.015$) and femoral neck (0.4 ± 0.1 SDS, $p < 0.001$). All other variables did not show significant changes in any of the two groups. At year 4, changes (delta) differed between patients in the TG and those in the CG with regard to cholesterol levels (TG: -0.27 ± 0.16 mmol/L, CG: 0.34 ± 0.23 mmol/L, $p < 0.045$), blood glucose (TG: 0.58 ± 0.19 mmol/L, CG: -0.12 ± 0.19 mmol/L, $p < 0.025$) and BMC (TG: 0.2 ± 0.0 g, CG: 0.0 ± 0.0 g, $p < 0.015$). An assessment of the changes in variables over time, with and without therapy, considering CO and AO separately, revealed a significant difference in total cholesterol levels during year 4 in CO patients CO (TG: -0.28 ± 0.25 mmol/L and CG: 0.84 ± 0.25 mmol/L, $p < 0.015$). No differences related to the time of onset of GHD were found in changes in the remaining variables studied. There were no differences related to gender, GHD etiology or the presence of other pituitary hormone deficiencies in the evolution of the parameters analyzed.

CONCLUSIONS

Our 4-year study in GH deficient adults showed significant beneficial effects on some cardiovascular risk parameters and BMC in treated patients. However, there are still unsettled issues regarding long-term benefits and these patients should be carefully monitored.

Gli adulti con deficit di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) presentano anomalie cliniche e biochimiche che coinvolgono il sistema cardiovascolare, il metabolismo lipidico, il metabolismo minerale e la qualità di vita. Molti studi hanno dimostrato che queste alterazioni possono essere normalizzate da una terapia sostitutiva con GH.

Questo studio ha valutato l'evoluzione a lungo termine di parametri cardiovascolari, metabolismo lipidico, composizione corporea e massa ossea in pazienti adulti con deficit di GH non trattati e trattati con terapia sostitutiva. Nello studio sono stati arruolati 71 pazienti, di cui 48 sono stati trattati con GH e 23 non hanno ricevuto alcuna terapia con GH (gruppo di controllo). Nel gruppo trattato, 22 pazienti presentavano malattia a esordio infantile e 26 in età adulta. Il GH è stato somministrato alla dose iniziale di 0,1 mg/die, modificata per mantenere i livelli di IGF-1 tra 0 e 2 SDS (*standard deviation score*), in relazione al sesso e all'età. Al basale e durante il 4° anno di terapia sostitutiva o di

follow-up sono stati valutati i seguenti parametri: indice di massa corporea, circonferenza vita, glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, pressione arteriosa sistolica e diastolica, ecocardiogramma 2D, densità minerale ossea, contenuto minerale osseo e composizione corporea. Nel gruppo trattato sono stati osservati una diminuzione della pressione arteriosa diastolica e un aumento dei livelli di glucosio nel sangue, del contenuto minerale osseo, della densità minerale ossea della colonna lombare e del collo del femore. Tutte le altre variabili non hanno evidenziato variazioni significative in entrambi i gruppi. Una valutazione dei cambiamenti nel tempo, con e senza terapia, ha rilevato una differenza significativa nei livelli di colesterolo totale durante il 4° anno nei pazienti con malattia a esordio giovanile. Per l'evoluzione dei parametri analizzati non sono emerse differenze legate al sesso, all'eziologia del deficit di GH o alla presenza di altre carenze di ormoni ipofisari.

CONCLUSIONI

- Questo studio della durata di 4 anni condotto in pazienti adulti con deficit di GH ha confrontato soggetti sottoposti a terapia sostitutiva vs soggetti non trattati e ha mostrato significativi effetti benefici su alcuni parametri di rischio cardiovascolare e di contenuto minerale osseo nei pazienti trattati.
- Anche se non sono stati rilevati effetti negativi sul metabolismo del glucosio, non è tuttavia possibile escludere che in gruppi più ampi di pazienti o in periodi più lunghi di trattamento si possano osservare disordini del metabolismo dei carboidrati. Pertanto, poiché sono ancora presenti questioni irrisolte per quanto riguarda i benefici a lungo termine della terapia sostitutiva, questi pazienti devono essere attentamente monitorati.



La riserva di flusso coronarico è diminuita in pazienti adulti con deficit di ormone della crescita (GH)

Coronary flow reserve is impaired in patients with adult growth hormone (GH) deficiency

Ofitaz H, Sen F, Elifok A, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 524-9

OBJECTIVES

Relationship between adult growth hormone deficiency (AGHD) and increased cardiovascular disease risk is very well known in hypopituitary patients treated with conventional hormone replacement therapy other than growth hormone (GH) administration. Endothelial dysfunction, an early and reversible event in pathogenesis of atherosclerosis, is associated with increased vascular smooth muscle tone, arterial stiffening and intima-media thickness (IMT). Coronary flow reserve (CFR) measurement by transthoracic Doppler echocardiography (TTDE) reflects coronary microvascular and endothelial functions, as a cheaper and an easy screening test. We have used TTDE to evaluate endothelial function and coronary microvascular function in AGHD.

METHODS

Cross-sectional observational study. A total of 10 GH-deficient adults on conventional replacement therapy other than GH (4 males, 6 females; mean age 37 ± 11 years) and 15 healthy subjects (7 males, 8 females; mean age 41 ± 11 years) were studied. Patients and controls were all nonsmokers, normotensive and nondiabetic. IGF-1, free T4, lipid profile, insulin, glucose, insulin resistance (IR), anthropometrical and physical parameters were recorded. CFR recordings and IMT measurements were performed using the Vivid 7 echocardiography device.

RESULTS

IMT were significantly higher in patients than controls ($0.70 + 0.19$ mm and $0.53 + 0.13$ mm, respectively; $P = 0.02$). CFR was significantly lower in patients than in controls (1.96 ± 0.35 and 2.62 ± 0.45 , respectively; $P < 0.001$). CFR was positively correlated with IGF-1 levels ($r = 0.54$, $P = 0.005$).

CONCLUSIONS

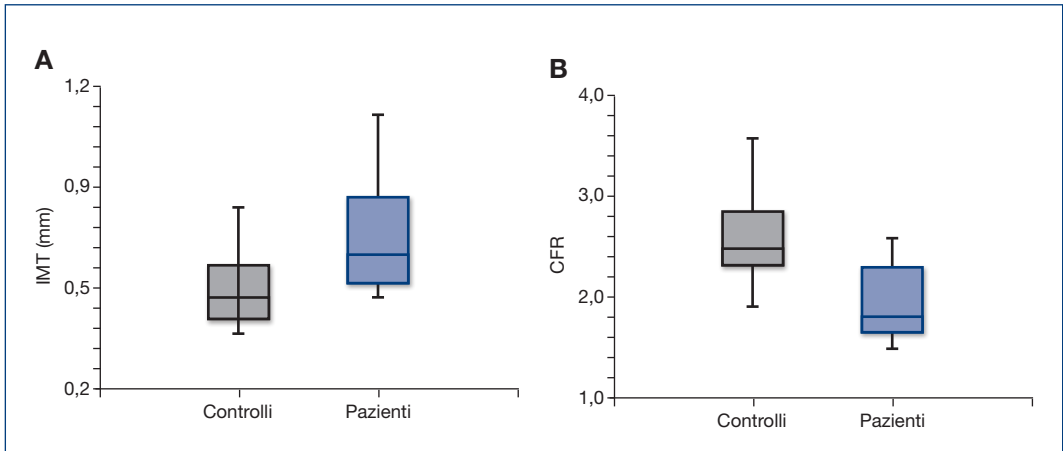
CFR is significantly lower in adults with GH deficiency than in controls. Direct correlation between CFR and IGF-1 concentrations suggests GH replacement could improve microvascular function and thereby could decrease cardiovascular morbidity and mortality in AGHD.

La disfunzione endoteliale, un evento precoce e reversibile nella patogenesi dell'aterosclerosi, è associata ad aumento del tono della muscolatura liscia vascolare, a rigidità arteriosa e a ispessimenti dello spessore intima-media (*intima media thickness*, IMT).

La riserva di flusso coronarico (*coronary flow reserve*, CFR), misurata mediante ecocardiografia transtoracica Doppler (*transthoracic Doppler echocardiography*, TTDE), è stata utilizzata per valutare la funzione endoteliale coronarica e la

funzione microvascolare in adulti con deficit di ormone della crescita (*growth hormone*, GH). Lo studio ha coinvolto 10 adulti con deficit di GH in terapia sostitutiva convenzionale diversa da GH e 15 soggetti sani. I pazienti e i controlli erano non fumatori, non diabetici e normotesi. Le rilevazioni hanno dimostrato che l'IMT era significativamente maggiore nei pazienti rispetto ai controlli. La CFR è risultata significativamente più bassa nei pazienti che nei controlli e correlata positivamente con i livelli di IGF-1 (*Figura 1*).

Figura 1. (A) Lo spessore intima-media (IMT) [mm] nei controlli e nei pazienti ($0,70 \pm 0,19$ mm e $0,53 \pm 0,13$ mm, rispettivamente, $p = 0,02$). **(B)** Misurazioni della riserva di flusso coronarico (CFR) nei controlli e nei pazienti. La CFR è espressa come rapporto di velocità iperemica media di picco diastolico (ADPV) *versus* ADRV basale ($1,96 \pm 0,35$ e $2,62 \pm 0,45$, rispettivamente; $p < 0,001$).



CONCLUSIONI

- Questo studio dimostra per la prima volta che la CFR è significativamente più bassa nei pazienti adulti con deficit di GH rispetto ai controlli e che l'IMT dei pazienti con deficit di GH è significativamente superiore. Ciò è indice di un accelerato processo aterosclerotico e può aiutare a spiegare l'aumentata mortalità e morbilità cardiovascolare in questi pazienti.
- La correlazione diretta tra la CFR e i livelli di IGF-1 suggerisce che la terapia sostitutiva con GH possa migliorare la CFR aumentando la concentrazione di IGF-1 e, quindi, la funzione microvascolare; ciò potrebbe contribuire a diminuire il rischio cardiovascolare in questi pazienti.



Fenotipo delle lipoproteine aterogeniche e dimensioni e sottoclassi di lipoproteine a bassa densità in pazienti con deficit di ormone della crescita (GH), prima e dopo una terapia sostitutiva a breve termine

Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoprotein size and subclasses in patients with growth hormone deficiency before and after short-term replacement therapy

Rizzo M, Trepp R, Berneis K, Christ ER. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 361-7

OBJECTIVES

Patients with growth hormone deficiency (GHD) have increased cardiovascular risk and may show elevated triglyceride and reduced high density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations, two lipid abnormalities usually accompanied by increased small dense LDL in the 'atherogenic lipoprotein phenotype' (ALP). In the present study, we directly investigated (1) whether hypopituitary patients with GHD have increased small dense LDL; (2) whether growth hormone replacement therapy (GHRT) beneficially impact on such particles; (3) the prevalence of ALP in GHD and GHRT patients.

METHODS

In 14 hypopituitary patients with GHD [44 ± 13 years, body mass index (BMI) 27 ± 3] before and after 4 months of GHRT, and in 11 healthy age- and BMI-matched controls we measured plasma lipids and LDL size and subclasses by gradient gel electrophoresis.

RESULTS

Compared with controls, GHD showed increased triglycerides ($P = 0.0024$), similar total and LDL cholesterol levels and a tendency towards reduced HDL cholesterol concentrations ($P = 0.0894$). GHRT reduced total and LDL cholesterol levels ($P = 0.0303$ and 0.0120 respectively), but no effect was found on triglycerides and HDL cholesterol levels. LDL size was unchanged in GHD versus controls, but LDL subclass analysis revealed a shift towards more dense particles ($P = 0.0046$). GHRT had no significant impact on LDL size and subclasses. The prevalence of ALP was 14% in GHD and 7% in GHRT.

CONCLUSIONS

In GHD patients, individual features of ALP (including increased small dense LDL) may be common, but complete ALP is relatively uncommon. Short-term replacement therapy seems to be ineffective on such lipid alterations, but the effect of a longer GHRT remains to be assessed.

Questo studio ha valutato se i pazienti ipopituitarici con deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD) presentano un aumento delle lipoproteine a bassa densità (*low density lipoprotein*, LDL), se la terapia sostitutiva con GH ha un effetto positivo sulle LDL e quale sia la prevalenza di ALP (*atherogenic lipoprotein phenotype*) nei pazienti con GHD sottoposti o meno a terapia sostitutiva.

Lo studio è stato condotto in 14 pazienti ipopituitarici con GHD, prima e dopo 4 mesi di

terapia sostitutiva con GH, e in 11 controlli sani, di età e massa corporea corrispondente. Sono stati valutati i lipidi plasmatici e le LDL. Rispetto ai controlli, i pazienti con GHD hanno evidenziato un aumento significativo dei trigliceridi, livelli di colesterolo totali e LDL invariati e una tendenza alla riduzione delle concentrazioni di colesterolo HDL. La terapia sostitutiva con GH ha ridotto i livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL, ma non sono stati osservati effetti su trigliceridi e colesterolo HDL. Rispetto ai controlli, nei pazienti con GHD la dimensione delle LDL è

rimasta invariata, ma l'analisi delle sottoclassi LDL ha rivelato un significativo spostamento verso le particelle più dense. La terapia sostitutiva con GH non ha avuto un impatto significativo

sulla dimensione delle LDL e sulle sottoclassi. La prevalenza di ALP è stata del 14% nei soggetti con GHD e del 7% in quelli che hanno ricevuto terapia sostitutiva (Tabella 1).

Tabella 1. Dimensioni e sottoclassi di LDL (*low-density lipoprotein*) nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita sottoposti (GHRT) o non sottoposti (GHD) a terapia sostitutiva con ormone della crescita (GH) e controlli. NS, non significativo

	Controlli (n = 10)	GHD (n = 12)	GHRT (n = 12)	GHD vs controlli (p)	GHRT vs GHD (p)
Dimensioni LDL (Å)	274 ± 6	269 ± 9	270 ± 9	NS	NS
LDL-I (%)	39 ± 8	34 ± 8	33 ± 8	NS	NS
LDL-IIA (%)	21 ± 4	20 ± 3	20 ± 4	NS	NS
LDL-IIB (%)	17 ± 3	21 ± 5	21 ± 5	NS (0,0749)	NS
LDL-IIIA (%)	10 ± 1	12 ± 2	13 ± 5	0,0046	NS
LDL-IIIB (%)	4 ± 1	4 ± 1	5 ± 1	NS	NS
LDL-IVA (%)	7 ± 4	6 ± 2	6 ± 1	NS	NS
LDL-IVB (%)	5 ± 2	5 ± 2	5 ± 2	NS	NS

CONCLUSIONI

- Utilizzando una metodologia di alta qualità questo studio ha permesso di dimostrare che le dimensioni delle LDL sono rimaste invariate nei pazienti ipopituitarici con GHD, rispetto ai controlli di pari età; l'analisi di sottoclasse delle LDL ha però rivelato uno spostamento verso le particelle LDL a maggiore densità.
- Lo studio ha inoltre dimostrato che le caratteristiche di ALP possono essere comuni nei pazienti con GHD, ma che una situazione conclamata di ALP è relativamente rara.



L'asse GH/IGF-1 e l'insufficienza cardiaca

The GH/IGF-1 axis and heart failure

Castellano G, Affuso F, Di Conza P, Fazio S. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 203-15

BACKGROUND

The growth hormone (GH)/insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis regulates cardiac growth, stimulates myocardial contractility and influences the vascular system. The GH/IGF-1 axis controls intrinsic cardiac contractility by enhancing the intracellular calcium availability and regulating expression of contractile proteins; stimulates cardiac growth, by increasing protein synthesis; modifies systemic vascular resistance, by activating the nitric oxide system and regulating non-endothelial-dependent actions. The relationship between the GH/IGF-1 axis and the cardiovascular system has been extensively demonstrated in numerous experimental studies and confirmed by the cardiac derangements secondary to both GH excess and deficiency. Several years ago, a clinical non-blinded study showed, in seven patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and chronic heart failure (CHF), a significant improvement in cardiac function and structure after three months of treatment with recombinant GH plus standard therapy for heart failure. More recent studies, including a small double-blind placebo-controlled study on GH effects on exercise tolerance and cardiopulmonary performance, have shown that GH benefits patients with CHF secondary to both ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. However, conflicting results emerge from other placebo-controlled trials. These discordant findings may be explained by the degree of CHF-associated GH resistance.

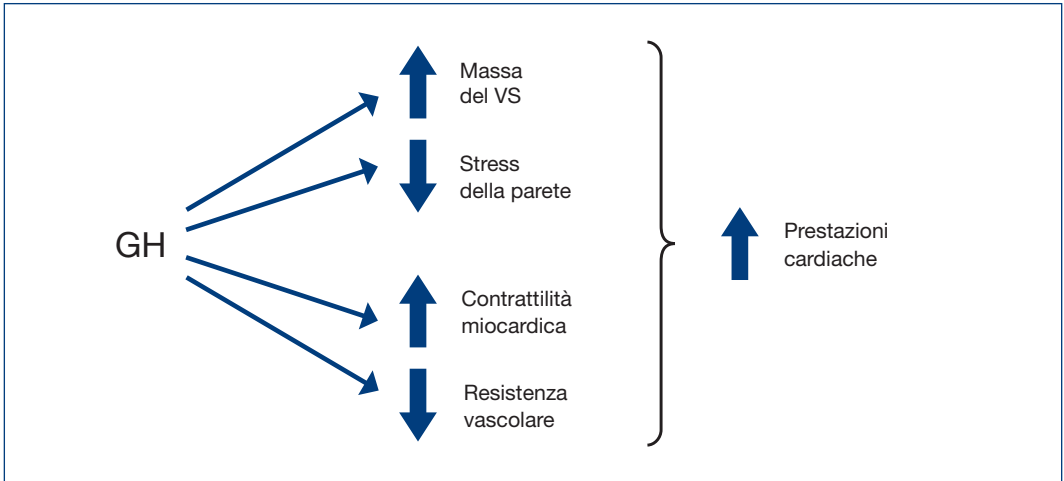
In conclusion, we believe that more clinical and experimental studies are necessary to exactly understand the mechanisms that determine the variable sensitivity to GH and its positive effects in the failing heart.

L'ormone della crescita (*growth hormone*, GH) esercita i suoi effetti direttamente, interagendo con il suo recettore, o indirettamente. La maggior parte degli effetti indiretti è mediata dall'induzione del fattore di crescita insulino-simile (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1) nel fegato e nei tessuti periferici. Il sistema ormone della crescita/fattore di crescita insulino-simile (*growth hormone/insulin-like growth factor 1*, GH/IGF-1) regola la crescita cardiaca, stimola la contrattilità miocardica e influenza il sistema vascolare. Il miocardio e l'endotelio non solo esprimono i recettori per il GH e l'IGF-1, ma producono anche localmente IGF-1.

L'asse GH/IGF-1 controlla la contrattilità cardiaca intrinseca, migliorando la disponibilità intracellulare di calcio e regolando l'espressione delle proteine contrattili; stimola la crescita cardiaca, aumentando la sintesi proteica; modifica le resistenze vascolari sistemiche attivando il sistema dell'ossido nitrico e regolando attività non endotelio-dipendenti (*Figura 1*). Il rapporto tra l'asse GH/IGF-1 e il sistema cardiovascolare è stato ampiamente dimostrato

in numerosi studi sperimentali e confermato dai disordini cardiaci secondari sia all'eccesso sia al deficit di GH. Diversi anni fa uno studio clinico ha dimostrato, in pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e insufficienza cardiaca cronica, un miglioramento significativo della funzione e della struttura cardiaca dopo 3 mesi di trattamento con GH ricombinante più terapia standard per l'insufficienza cardiaca. Studi più recenti hanno indicato che la terapia sostitutiva con GH arreca beneficio a pazienti con insufficienza cardiaca cronica secondaria a cardiomiopatia ischemica o dilatativa idiopatica. Tuttavia, da altri studi controllati con placebo emergono risultati contrastanti. Sebbene modelli sperimentali e studi preliminari condotti su umani abbiano dimostrato che la somministrazione di GH può avere effetti cardiovascolari benefici nell'insufficienza cardiaca cronica, saranno necessari ulteriori dati sperimentali e studi clinici per chiarire i meccanismi che determinano la differente sensibilità al GH e i suoi effetti positivi sull'insufficienza cardiaca.

Figura 1. L'ormone della crescita (GH), aumentando la massa del ventricolo sinistro (VS) e la contrattilità miocardica e diminuendo lo stress della parete e la resistenza vascolare, migliora le prestazioni cardiache.





Key points

- Il deficit di GH riduce l'aspettativa di vita e aumenta il rischio di morte per malattie cardio- e cerebrovascolari.
- Il deficit di GH a esordio in età adulta determina una riduzione della performance cardiaca e della capacità di esercizio, oltre ad alterazioni endoteliali, aterosclerosi precoce, anormale composizione corporea, alterazione del profilo lipidico e ridotta mineralizzazione ossea.
- Il trattamento con GH dei pazienti affetti da deficit di GH determina un aumento della massa ventricolare sinistra e un miglioramento delle funzioni cardiache.
- La terapia sostitutiva con GH diminuisce la massa grassa viscerale, la proteina C-reattiva e l'attivatore tissutale del plasminogeno; ciò suggerisce che il GH possa modulare meccanismi di infiammazione coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi.
- La terapia sostitutiva con GH a lungo termine ha determinato effetti positivi sulla capacità di esercizio e sull'assorbimento massimo di ossigeno.
- La terapia sostitutiva con GH può essere utile in tutte le fasi dell'insufficienza cardiaca. Il GH, infatti, riduce lo stress di parete e il postcarico e migliora la funzionalità cardiaca. Inoltre, inducendo effetti inotropi positivi contrasta direttamente l'alterazione contrattile.
- Globalmente si può concludere che la terapia sostitutiva con GH in adulti con GHD determini effetti cardiovascolari positivi, soprattutto prevenendo l'aterosclerosi precoce e migliorando la funzionalità cardiaca.

Bibliografia ragionata

*Di seguito una bibliografia ragionata circa gli effetti cardiovascolari della terapia sostitutiva con GH. Sono stati scelti gli articoli più significativi, sulla base della numerosità dei pazienti valutati e dell'importanza dei risultati. Gli articoli di particolare interesse sono indicati con * e sono oggetto della presente pubblicazione.*

- Andreassen M, Raymond I, Kistorp C, et al. IGF-1 as predictor of all cause mortality and cardiovascular disease in an elderly population. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 25-31
- *Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, et al. Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2063-7
- Bocchi E, Moura L, Guimarães G, et al. Beneficial effects of high doses of growth hormone in the introduction and optimization of medical treatment in decompensated congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 110: 313-7
- Boschetti M, Goglia U, Teti C, et al. Replacement therapy and cardiovascular diseases. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 85-90
- *Castellano G, Affuso F, Di Conza P, Fazio S. The GH/IGF-1 axis and heart failure. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 203-15
- *Cenci MC, Soares DV, Spina LD, et al. Effects of 5 years of growth hormone (GH) replacement therapy on cardiac parameters and physical performance in adults with GH deficiency. *Pituitary* 2009; 12: 322-9
- *Cho GY, Jeong IK, Kim SH, et al. Effect of growth hormone on cardiac contractility in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1035-9
- *Cittadini A, Saldamarco L, Marra AM, et al. Growth hormone deficiency in patients with chronic heart failure and beneficial effects of its correction. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3329-36
- Colao A. The GH-IGF-1 axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 347-58
- *Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3416-24
- Colao A, Vitale G, Pivonello R, et al. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl. 1): 93S-101
- *Deepak D, Daousi C, Javadpour M, et al. The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 220-5
- Fazio S, Palmieri EA, Affuso F, et al. Effects of growth hormone on exercise capacity and cardiopulmonary performance in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4218-23
- Fazio S, Palmieri EA, Biondi B, et al. The role of the GH-IGF-1 axis in the regulation of myocardial growth: from experimental model to human evidence. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 211-6
- *Fideleff HL, Boquete HR, Stalldecker G, et al. Comparative results of a 4-year study on cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass between untreated and treated adult growth hormone deficient patients. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 318-24
- Gomberg-Maitland M, Frishman WH. Recombinant growth hormone: a new cardiovascular drug therapy. *Am Heart J* 1996; 132: 1244-62
- Houck WW, Pan LC, Kribbs SB, et al. Effects of growth hormone supplementation on left ventricular morphology and myocyte function with the development of congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2003-9
- Isgaard J, Bergh CH. Clinical potential of growth hormone in the treatment of congestive heart failure. *BioDrugs* 1999; 12: 245-50
- Le Corvoisier P, Hittinger L, Chanson P, et al. Cardiac effects of growth hormone treatment in chronic heart failure: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 180-5
- *Ofaz H, Sen F, Elitok A, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with adult growth hormone (GH) deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 524-9
- Pérez-Berbel P, Climent VE, Picó A, Marín F. Short- and long-term effects of growth hormone on the heart. *Int J Cardiol* 2008; 14: 393-4
- Petretta M, Colao A, Sardu C, et al. NT-proBNP, IGF-1 and survival in patients with chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 288-96
- *Rizzo M, Trepp R, Berneis K, Christ ER. Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoprotein size and subclasses in patients with growth hormone deficiency before and after short-term replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 361-7
- Santos DP, Okoshi K, Moreira VO, et al. Growth hormone attenuates skeletal muscle changes in experimental chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 149-55
- Tajima M, Weinberg EO, Bartunek J, et al. Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure. *Circulation* 1999; 99: 127-34



NutropinAq[®] 10mg/2ml

Soluzione iniettabile in cartuccia

Somatropina

- 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), soluzione iniettabile.
- 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Una cartuccia contiene 10 mg (30 UI) di somatropina*. *ormone della crescita umano prodotto in Escherichia coli con tecnologia del DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
- 3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile. NutropinAq è una soluzione per uso sottocutaneo. La soluzione limpida, incolore e sterile da usare per più somministrazioni, è contenuta in una cartuccia di vetro, chiusa da un tappo di gomma e un sigillo di gomma.
- 4. INFORMAZIONI CLINICHE.**
 - 4.1 Indicazioni terapeutiche.** - Terapia a lungo termine in bambini affetti da deficit di accrescimento dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno. - Terapia a lungo termine del deficit di accrescimento associato alla sindrome di Turner. - Trattamento del deficit staturale in bambini in età prepuberale affetti da insufficienza renale cronica, fino al momento del trapianto di rene. - Trattamento sostitutivo in pazienti adulti con deficit di ormone della crescita endogeno ad esordio infantile o in età adulta. Il deficit di ormone della crescita deve essere accertato adeguatamente prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 4.4).
 - 4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e tenute sotto controllo da medici adeguatamente qualificati e con esperienza nella diagnosi e nella gestione di pazienti per i quali esiste l'indicazione terapeutica per l'uso del prodotto. La posologia e lo schema terapeutico di NutropinAq devono essere adattati alle esigenze di ogni singolo paziente. **Dosaggio. Deficit staturale dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita nei bambini:** 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo, somministrato quotidianamente per via sottocutanea. La terapia con somatropina nei bambini e negli adolescenti deve continuare fino a quando le loro epifisi sono saldate. Deficit staturale associato alla sindrome di Turner: fino a 0,05 mg/kg di peso corporeo, somministrato quotidianamente per via sottocutanea. La terapia con somatropina nei bambini e negli adolescenti deve continuare fino a quando le loro epifisi sono saldate. **Deficit staturale associato a insufficienza renale cronica:** fino a 0,05 mg/kg di peso corporeo, somministrato quotidianamente per via sottocutanea. La terapia con somatropina nei bambini e negli adolescenti deve continuare fino a quando le loro epifisi sono saldate o fino al momento del trapianto renale. **Deficit di ormone della crescita negli adulti:** all'inizio del trattamento si consigliano basse dosi di somatropina, 0,15-0,3 mg, somministrate quotidianamente mediante iniezioni sottocutanee. Successivamente la dose potrà essere aggiustata gradualmente tenendo conto dei livelli di IGF-1 (Insulin-like Growth Factor). La dose finale consigliata raramente dovrebbe superare 1,0 mg/giorno. In generale deve essere somministrata la minima dose efficace. In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi. **Somministrazione.** La soluzione iniettabile deve essere somministrata giornalmente per via sottocutanea. Il sito di iniezione deve essere cambiato di volta in volta. Per le istruzioni per l'uso e la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.
 - 4.3 Controindicazioni.** Ipsensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. La somatropina non deve essere usata per promuovere la crescita in pazienti con le epifisi saldate. L'ormone della crescita non deve essere utilizzato in pazienti con neoplasie in fase attiva. La terapia con NutropinAq deve essere interrotta se si osservano evidenze di crescita tumorale. L'ormone della crescita non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti in condizioni critiche derivanti da malattie acute dovute a complicazioni a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto o interventi all'addome, traumi accidentali multipli o in caso di insufficienza respiratoria acuta.
 - 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Nei pazienti adulti con deficit di ormone della crescita, la diagnosi va effettuata in funzione dell'eziologia. **Esordio in età adulta:** il paziente deve presentare un deficit di ormone della crescita secondario a malattia dell'ipotalamo o dell'ipofisi ed inoltre deve essere stato diagnosticato un deficit di almeno un altro ormone (ad eccezione della prolattina). Il test per il deficit dell'ormone della crescita non va eseguito finché non venga messa in atto una terapia sostitutiva adeguata per altre carenze ormonali. **Esordio infantile:** pazienti che durante l'infanzia hanno presentato deficit di ormone della crescita, devono essere nuovamente valutati al fine di confermare il deficit di ormone della crescita in età adulta prima di iniziare la terapia sostitutiva con NutropinAq. In caso di pazienti con precedenti malattie di natura maligna prestare particolare attenzione per rilevare eventuali segni e sintomi di recidiva della neoplasia. I pazienti con una precedente storia di lesione intracranica devono essere esaminati frequentemente per il progredire o il riacutizzarsi della lesione stessa. NutropinAq non è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con deficit di accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata a meno che tali pazienti non presentino anche deficit di ormone della crescita. Sono stati segnalati casi di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti pediatrici affetti da sindrome di Prader-Willi che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, storia di ostruzione delle vie aeree superiori o di apnea durante il sonno o infezione respiratoria non identificata. Gli effetti del trattamento con ormone della crescita sono stati valutati in due studi,

controllati vs placebo, condotti su 522 pazienti adulti in condizioni di salute estremamente critiche, in seguito a complicazioni derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto o addominali, traumi multipli accidentali, o con disturbi respiratori acuti. La mortalità è risultata più elevata (41,9% contro 19,3%) nel gruppo di pazienti trattati con ormone della crescita (dosaggi 5,3-8 mg/giorno), rispetto a quelli trattati con placebo. In pazienti già in trattamento sostitutivo con somatotropina per un'indicazione approvata, non è stata confermata la sicurezza del proseguimento della terapia in caso di ricovero in reparto di terapia intensiva per malattie acute dovute a complicazioni a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto o interventi all'addome, traumi accidentali multipli o in caso di insufficienza respiratoria acuta. Pertanto i rischi ed i benefici di un proseguimento della terapia, devono essere valutati con estrema attenzione. I pazienti con carenza di ormone della crescita secondaria ad Insufficienza Renale Cronica (IRC) devono essere controllati periodicamente per rilevare segni di progressione di osteodistrofia renale. Lo slittamento delle epifisi e la necrosi asettica della testa del femore possono essere osservati in bambini con osteodistrofia renale avanzata e con carenza di ormone della crescita; non è certo se questi problemi siano influenzati dalla terapia con GH. I medici ed i genitori devono prestare attenzione alla comparsa di claudicatio o a disturbi lamentati dai pazienti trattati con NutropinAq quali dolori all'anca o al ginocchio. Nei bambini, nel corso di una crescita rapida, può svilupparsi la scoliosi. I segni della scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento. Tuttavia il trattamento con ormone della crescita non ha mostrato di aumentare l'incidenza o la gravità della scoliosi. Dato che la somatotropina può ridurre la sensibilità all'insulina, i pazienti in trattamento devono essere controllati per accertare un'eventuale intolleranza al glucosio. Per pazienti con diabete mellito in terapia con NutropinAq, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina. I pazienti con diabete o intolleranza al glucosio devono essere controllati attentamente durante la terapia con somatotropina. L'ipertensione endocranica con edema papillare, alterazioni della vista, cefalea, nausea e/o vomito, è stata osservata in un ristretto numero di pazienti sottoposti alla terapia con somatotropina. I sintomi si verificano di solito entro le prime otto settimane dall'inizio della terapia con NutropinAq. In tutti i casi segnalati, i segni ed i sintomi associati a ipertensione endocranica, sono scomparsi dopo aver ridotto il dosaggio di somatotropina o dopo aver sospeso la terapia. Si consiglia un esame oftalmoscopico all'inizio e ad intervalli regolari in corso di terapia. Durante la terapia con somatotropina può insorgere uno stato di ipotiroidismo. Dato che l'ipotiroidismo non trattato può compromettere la risposta ottimale alla terapia con NutropinAq, i pazienti devono essere sottoposti periodicamente a test di funzionalità tiroidea e, se indicato, trattati con ormoni tiroidei. I pazienti con ipotiroidismo grave devono essere adeguatamente trattati prima di iniziare la terapia con NutropinAq. Il trattamento con NutropinAq deve essere interrotto dopo trapianto renale poiché non si dispone di dati sufficienti sugli effetti della terapia con somatotropina dopo tale intervento. La terapia concomitante con glucocorticoidi interferisce con gli effetti di NutropinAq sulla crescita. In pazienti affetti da deficit di ACTH, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi deve essere accuratamente adattata, per evitare effetti inibitori sulla crescita. L'utilizzo di NutropinAq in pazienti con insufficienza renale cronica, a cui vengono somministrati glucocorticoidi, non è stato studiato.

- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Da un numero limitato di dati pubblicati, si evidenzia che nell'uomo la terapia con ormone della crescita aumenta la clearance dell'antipirina mediata dal citocromo P450. È quindi consigliabile un attento monitoraggio se NutropinAq viene somministrato insieme a medicinali noti per essere metabolizzati dagli enzimi epatici CYP450, come per esempio corticosteroidi, steroidi sessuali, farmaci anticonvulsivanti e ciclosporina.
- 4.6 Gravidanza ed allattamento.** Non vi è esperienza clinica dell'uso di NutropinAq in donne gravide, pertanto il rischio è ignoto. Anche se esperimenti sugli animali non evidenziano rischi potenziali durante la gravidanza, NutropinAq deve essere sospeso in tale condizione. Durante la gravidanza, la somatotropina materna verrà abbondantemente sostituita dall'ormone della crescita placentare. Non esistono informazioni sul passaggio della somatotropina nel latte materno, ma comunque è improbabile che una proteina integra venga assorbita nel tratto gastrointestinale del neonato.
- 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sugli effetti di NutropinAq sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono noti effetti della somatotropina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
- 4.8 Effetti indesiderati.** Dai dati sulla sicurezza derivanti da 9829 pazienti trattati con Nutropin o NutropinAq, ricavati dalla sorveglianza dopo l'introduzione sul mercato negli Stati Uniti, risulta che nel 2% circa dei pazienti possono verificarsi reazioni avverse dovute al farmaco. La maggioranza di queste reazioni avverse al farmaco sono state riportate nella classificazione sistemica organica "Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione". Le reazioni avverse sono elencate nella tabella sotto riportata, sulla base dell'esperienza derivante da studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. All'interno della classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono elencate sulla base della frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$). Come per tutti i medicinali, una minima percentuale dei pazienti può sviluppare anticorpi contro la proteina somatotropina. La capacità legante di tali anticorpi, nei pazienti sottoposti a trattamento con NutropinAq è risultata inferiore a 2 mg/l e non è stata associata ad un effetto negativo sulla crescita. Casi di leucemia sono stati riportati in un esiguo numero di pazienti affetti da deficit di ormone della crescita trattati con ormone della crescita. È improbabile tuttavia un nesso causale con la terapia a base di somatotropina. I pazienti con disturbi endocrini mostrano una maggiore predisposizione a sviluppare epifisiolisi. *Reazioni avverse al farmaco specifiche per indicazione, derivanti da studi clinici. Pazienti pediatrici. Pazienti con disturbi della crescita dovuti ad un'insufficiente secrezione di ormone della crescita. Comune:* neoplasia del sistema nervoso centrale. *Pazienti con disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner. Comune:* menorragia. *Pazienti con disturbi della crescita associati a insufficienza renale cronica. Comune:* insufficienza renale, peritonite, osteonecrosi, aumento dei livelli di creatinina nel sangue. I bambini affetti da insufficienza renale cronica a cui è stato somministrato NutropinAq, sembrano sviluppare più frequentemente ipertensione intracranica. Il rischio maggiore si verifica all'inizio della terapia. *Pazienti adulti. Adulti con deficit di ormone della crescita. Molto comune:* parestesia. *Comune:* iperglicemia, iperlipidemia, insonnia, alterazione della sinovia, artrosi, debolezza muscolare, dolore alla schiena, dolore mammario, ginecomastia.



Neoplasie benigne, maligne e non specificate (comprese cisti e polipi)	Non comune: neoplasia maligna, neoplasia
Alterazioni del sangue e sistema linfatico	Non comune: anemia
Alterazioni del sistema immunitario	Comune: sviluppo di anticorpi
Alterazioni del sistema endocrino	Comune: ipotiroidismo
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Comune: alterata tolleranza al glucosio Non comune: ipoglicemia, iperfosfatemia Rara: diabete mellito
Disturbi psichiatrici	Non comune: disturbo della personalità
Alterazioni del sistema nervoso	Comune: cefalea, ipertonìa Non comune: sonnolenza, nistagmo Rara: neuropatia, aumento della pressione intracranica
Disturbi oculari	Non comune: edema della papilla, diplopia
Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare	Non comune: vertigine
Alterazioni cardiache	Non comune: tachicardia, ipertensione
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Non comune: vomito, dolore addominale, flatulenza, nausea Rara: diarrea
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: lipodistrofia, atrofia cutanea, dermatite esfoliativa, orticaria, irsutismo, ipertrofia cutanea
Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo	Molto comune negli adulti, comune nei bambini: artralgia, mialgia Non comune: atrofia muscolare, dolori ossei, sindrome del tunnel carpale
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Non comune: incontinenza urinaria, ematuria, poliuria, frequente emissione di urina/pollachiuria, alterazioni dell'urina
Disordini del sistema riproduttivo e della mammella	Non comune: perdite a livello genitale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Molto comune negli adulti, comune nei bambini: edema, edema periferico Comune: reazione al sito di iniezione, astenia Non comune: atrofia al sito di iniezione, emorragia al sito di iniezione, ispessimento del sito di iniezione, ipertrofia
Indagini diagnostiche	Rara: alterazione dei test di funzionalità renale

4.9 Sovradosaggio. Il sovradosaggio acuto potrebbe provocare iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi di gigantismo e/o acromegalia, in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: somatropina e analoghi, Codice ATC: H01 AC 01. La somatropina stimola la crescita e, nei bambini affetti da deficit di ormone della crescita endogeno, aumenta la statura finale. Una terapia a base di somatropina su adulti affetti da deficit di ormone della crescita stimola la diminuzione della massa adiposa, l'aumento della massa corporea magra e della densità minerale ossea nella spina dorsale. Le modificazioni metaboliche che si osservano nei pazienti includono anche la normalizzazione dei livelli sierici di IGF-1. Studi preclinici e clinici in vitro e in vivo hanno dimostrato che gli effetti terapeutici della somatropina sono equivalenti all'ormone della crescita umano di origine pituitaria. *Per l'ormone della crescita umano sono stati osservati i seguenti effetti: Crescita del tessuto.* 1. Accrescimento dello scheletro: l'ormone della crescita ed il suo mediatore IGF-1 stimolano la crescita ossea nei bambini affetti da deficit di ormone della crescita, mediante l'effetto sulle placche epifisarie delle ossa lunghe. Ciò comporta un aumento misurabile dell'altezza, fino alla completa chiusura delle placche epifisarie al termine della pubertà. 2. Crescita cellulare: la terapia con somatropina provoca un aumento di numero e dimensioni delle cellule dei muscoli scheletrici. 3. Crescita degli organi: l'ormone della crescita aumenta le dimensioni degli organi interni, inclusi i reni, e aumenta la quantità dei globuli rossi. Metabolismo delle proteine. La crescita lineare viene favorita in parte dalla sintesi delle proteine, indotta dall'ormone della crescita. Ciò si riflette in una ritenzione dell'azoto come dimostrato da una diminuita escrezione dell'azoto urinario e dell'azoto ureico nel plasma durante la terapia con l'ormone della crescita. Metabolismo dei carboidrati. In pazienti affetti da deficit di ormone della crescita compare talvolta ipoglicemia a digiuno, che migliora in terapia con somatropina. La terapia con ormone della crescita può diminuire la sensibilità all'insulina e influire sulla tolleranza al glucosio. Metabolismo dei minerali. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo. Dopo la terapia con NutropinAq, nei pazienti affetti da deficit di ormone della crescita, si osserva un aumento della concentrazione serica di fosforo inorganico, dovuto alle attività metaboliche connesse alla crescita ossea ed un maggiore riassorbimento tubulare nel rene. I livelli sierici di calcio non vengono alterati significativamente dal trattamento con somatropina. Gli adulti affetti da deficit di ormone della crescita presentano una bassa densità minerale ossea e nei pazienti con deficit ad esordio infantile si è osservato che NutropinAq può incrementare la densità minerale ossea della colonna vertebrale, in modo dose-dipendente. Metabolismo del tessuto connettivo. La somatropina stimola la sintesi di condroitin solfato e di collagene così come l'eliminazione di idrossiprolina nell'urina. Struttura corporea. Pazienti adulti affetti da deficit di ormone della crescita, sottoposti a terapia con somatropina con un dosaggio medio giornaliero di 0,014 mg per chilo di peso corporeo, mostrano una diminuzione della massa adiposa ed un aumento della massa corporea magra. Quando a queste modificazioni si associa un aumento dell'acqua extracellulare e della massa ossea, l'effetto complessivo della terapia con somatropina risulta in una modifica della struttura corporea, effetto che può essere mantenuto proseguendo il trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. Caratteristiche generali. Le proprietà farmacocinetiche di NutropinAq sono state studiate solo su maschi adulti, sani. **Assorbimento:** la biodisponibilità assoluta dell'ormone della crescita umano ricombinante dopo somministrazione sottocutanea è dell'80% circa. **Distribuzione:** studi con somatropina effettuati su animali hanno dimostrato che l'ormone della crescita si concentra in organi intensamente irrorati di sangue, in particolare fegato e reni. Il volume di distribuzione della somatropina allo steady state, in adulti maschi sani, è di 50 ml per kg di peso corporeo circa, che corrisponde approssimativamente al volume sierico. **Metabolismo:** si è osservato che sia il fegato sia il rene sono importanti catabolizzatori proteici per l'ormone della crescita. Da studi su animali è risultato che il rene è l'organo principale di clearance. L'ormone della crescita viene filtrato a livello glomerulare e riassorbito nei tubuli prossimali. Esso viene poi scisso nei suoi aminoacidi costituenti all'interno delle cellule renali; gli aminoacidi rifluiscono poi nella circolazione sistemica. **Eliminazione:** dopo somministrazione sottocutanea in bolo, il tempo medio di dimezzamento $t_{1/2}$ di somatropina è di circa 2,3 ore. Dopo somministrazione in bolo intravenoso di somatropina, il tempo medio di dimezzamento $t_{1/2\beta}$ o $t_{1/2\gamma}$ è circa di 20 minuti e la clearance media oscilla fra 116-174 ml/ora/kg. I dati bibliografici disponibili suggeriscono che la clearance di somatropina sia simile negli adulti e nei bambini. **Caratteristiche dei pazienti.** Si è osservato che clearance e tempo di dimezzamento medio $t_{1/2}$ della somatropina in adulti e bambini affetti da deficienza dell'ormone della crescita sono simili a quelli osservati nelle persone sane. Bambini ed adulti con insufficienza renale cronica e malattie renali allo stadio terminale, di solito tendono ad avere una clearance diminuita rispetto ai soggetti normali. La produzione di ormone della crescita endogeno può anche aumentare in alcuni individui con malattie renali allo stadio terminale. Comunque non è stato osservato alcun accumulo di somatropina in bambini affetti da insufficienza renale cronica o da malattie renali allo stadio terminale, trattati con il dosaggio attualmente suggerito. I dati disponibili sulla somministrazione esogena di somatropina, per quanto limitati, suggeriscono che l'emivita di assorbimento ed eliminazione nonché t_{max} in pazienti con sindrome di Turner, siano simili a quelli osservati sia nella popolazione normale che in quella affetta da deficit di ormone della crescita. In pazienti con gravi disfunzioni epatiche si è osservata una diminuzione della clearance di somatropina. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. La tossicità di NutropinAq è stata studiata su ratti e scimmie, ma non sono stati evidenziati effetti rilevanti dal punto di vista tossicologico. In pazienti già affetti da neoplasia, per via della sua attività ormonale la somatropina può esercitare un effetto stimolante sulla crescita del tumore. Fino ad oggi ciò non è stato confermato nei pazienti. Studi sulla tollerabilità locale, effettuati con NutropinAq, non dimostrano l'insorgere di sostanziali reazioni locali indesiderate. Studi su topi transgenici, condotti con Nutropin liquido (invecchiato) hanno mostrato un basso potenziale di sintesi degli anticorpi. Non sono stati effettuati i comuni studi sulla riproduzione. Tuttavia, la terapia a lungo termine di scimmie durante la gravidanza e l'allattamento e di cuccioli dalla nascita fino all'adolescenza, alla maturità sessuale ed all'epoca riproduttiva, non ha evidenziato disturbi sostanziali sulla fertilità, sulla gravidanza, sul parto, sul periodo di allattamento o sullo sviluppo della progenie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1 Elenco degli eccipienti. Cloruro di sodio, fenolo, polisorbato 20, citrato di sodio e acido citrico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità. 2 anni. La stabilità chimico-fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 2 °C-8 °C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2 °C-8 °C. NutropinAq può essere mantenuto giornalmente fuori dal frigorifero per un periodo di tempo nominale (un'ora al massimo).

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione. Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Tenere il blister nella confezione esterna. Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. 2 ml di soluzione in cartuccia (vetro tipo I) chiuso con un tappo (gomma butilica) e un sigillo (gomma). Confezioni: da 1, 3 e 6 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento. Nessuna istruzione particolare. *Istruzioni per l'uso e la manipolazione.* NutropinAq viene fornito come soluzione sterile con un conservante per impiego ripetuto. Subito dopo averla prelevata dal frigorifero, la soluzione deve essere limpida. Se la soluzione è torbida, non deve essere iniettata. Agitare delicatamente. Non agitare con forza, per non denaturare la proteina. NutropinAq è concepito esclusivamente per l'uso con la penna NutropinAq Pen. Passare il sigillo di gomma di NutropinAq con dell'alcool o una soluzione antisettica per prevenire una eventuale contaminazione con microrganismi del contenuto, dovuta all'inserimento ripetuto dell'ago. Si raccomanda di somministrare NutropinAq utilizzando aghi sterili e monouso. La penna NutropinAq Pen consente la somministrazione di una dose minima di 0,1 mg e di una dose massima di 4,0 mg, con incrementi di 0,1 mg. La cartuccia che è nella penna non deve essere rimossa durante le iniezioni.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francia.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

EU/1/00/164/003. EU/1/00/164/004. EU/1/00/164/005.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. Data di prima autorizzazione: 16 Febbraio 2001. Data dell'ultimo rinnovo: 16 Febbraio 2006.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. Luglio 2009. Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/> Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti. Rimborsabile in classe A, Nota 39. Prezzo al pubblico: 327,05 €



