

Squilibrio Anabolico/Catabolico nello Scompenso Cardiaco Cronico

Anabolic/Catabolic Imbalance in Chronic Heart Failure

Antonio Cittadini^{1*}, Eduardo Bossone^{2*}, Alberto Maria Marra¹,
Michele Arcopinto¹, Emanuele Bobbio¹, Salvatore Longobardi³,
Carmine Cevara⁴, Sara Di Michele⁵, Luigi Saccà¹

ABSTRACT: *Anabolic/Catabolic Imbalance in Chronic Heart Failure. A. Cittadini, E. Bossone, A.M. Marra, M. Arcopinto, E. Bobbio, S. Longobardi, C. Cevara, S. Di Michele, L. Saccà.*

A metabolic imbalance between anabolic drive and catabolic forces is commonly observed in chronic heart failure (CHF) patients, with the latter prevailing over anabolic hormones. Moreover, anabolic deficiencies are independent markers of poor prognosis. This finding represents a solid background for the implementation of therapeutic trials based on replacement therapy. The somatotrophic axis (GH/IGF-1) is the most powerful ana-

bolic axis of the body and its decline is related with a poor outcome and a worse clinical status. Growth hormone (GH) administration may enter the therapeutic arena as adjunctive treatment in patients affected by CHF and GH/IGF-1 deficiency. The T.O.S.C.A. project aims at investigating the relationship between CHF and hormonal deficiency.

Keywords: *Chronic Heart Failure, hormonal deficiency, Growth Hormone.*

Monaldi Arch Chest Dis 2010; 74: 53-56.

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università Federico II, Napoli, Italy.

² Cava de' Tirreni - Costa d'Amalfi, Salerno, Italy.

³ Merck Serono Group, Via Casilina 125, 00176 Roma, Italy.

⁴ ASL NA 1 DS 29 UO Assistenza Anziani, Divisione di Cardiologia, Italy.

⁵ Dipartimento del Cuore e Grossi Vasi A. Reale, Università La Sapienza, Roma, Italy.

* These Authors contributed equally to the article.

Corresponding author: Antonio Cittadini, MD; Associate Professor of Medicine; Via Sergio Pansini, 5; I-80131 Naples, Italy; Tel. & Fax +39 081 746 4375; E-mail address: antonio.cittadini@unina.it

L'Insufficienza Cardiaca Cronica (ICC, Scompenso Cardiaco) inizia dopo che un "index event" (Figura 1) produce un declino iniziale della capacità di pompa cardiaca. Successivamente, si attivano una serie di meccanismi compensatori, incluso il sistema nervoso adrenergico, il sistema renina-angiotensina, ed il sistema delle citochine. Tali meccanismi compensatori a breve termine sono in grado di restaurare la funzione cardiovascolare entro un *range* omeostatico normale con il risultato di mantenere il paziente asintomatico. Tuttavia, col tempo, l'attivazione sostenuta di tali sistemi può determinare un danno secondario ventricolare, con peggioramento del rimodellamento ventricolare sinistro e successivo scompenso cardiaco. Come risultato del peggiore rimodellamento ventricolare sinistro e del successivo scompenso cardiaco, si verifica la transizione tra scompenso cardiaco asintomatico e sintomatico [1]. Tale presupposto è alla base del cosiddetto "modello neuro-ormonale" che ha di fatto accantonato i vecchi modelli proposti per questa malattia, ossia i modelli "cardio-renale" ed "emodinamico" ed ha fornito i presupposti fisiopatologici per l'utilizzo dei farmaci attualmente utilizzati per questa patologia ossia gli ACE-Inibitori, gli antagonisti recettoriali dell'An-

giotensina I, gli antagonisti dell'Aldosterone, e i Beta-bloccanti. Tali farmaci, i quali hanno dimostrato una significativa riduzione della mortalità dei pazienti affetti da ICC, inibiscono i principali pathways biochimici iperespressi nell'ICC, ovvero il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) e il Sistema Nervoso Adrenergico (SNA). Tuttavia il modello "neuro-ormonale" ha mostrato numerosi limiti. In primis può non essere possibile ottenere una completa inibizione di RAAS e SNA per effetti dose-limitanti dei farmaci. In secondo luogo, esistono pathways metabolici alternativi che non sono antagonizzati con i farmaci convenzionali (e.g. chimasi miocardiche). Inoltre è possibile che ci siano sistemi ignoti biologicamente attivi che hanno un ruolo nella patogenesi e progressione dell'ICC. Tale evenienza è supportata dall'evidenza che l'ICC ad un certo punto della sua storia naturale, progredisce indipendentemente dallo stato neuro-ormonale. Infatti la Figura 2, tratta dal trial SOLVD [2], mostra come le curve di mortalità del gruppo nel braccio di trattamento con Enalapril e del gruppo Placebo, dopo un'iniziale divergenza, diventano parallele, ad indicare che non è stato coinvolto il meccanismo fondamentale di progressione della malattia. Risulta quindi chiaro come

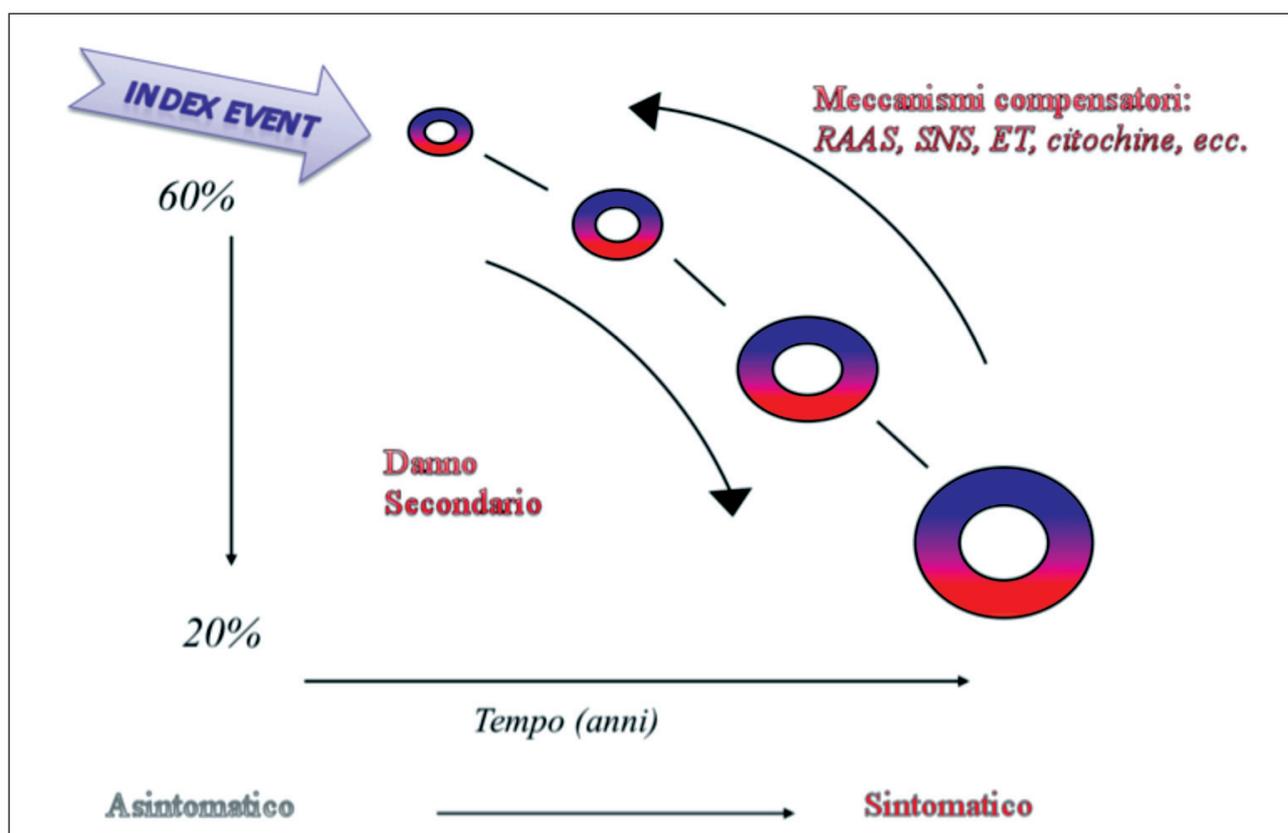


Figura 1. - Adattato da Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.

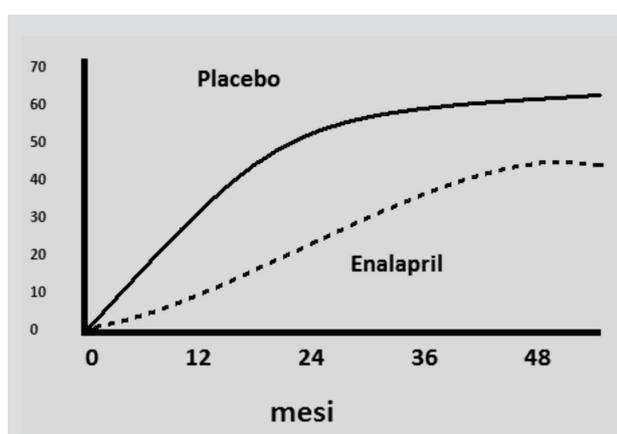


Figura 2. - Adattato da The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-300.

il “modello neuro-ormonale” non sia sufficiente per spiegare tutte le sfaccettature dell’ICC. Negli ultimi anni la comunità scientifica ha mostrato crescente interesse nei confronti di sistemi endocrini la cui insufficienza è probabilmente responsabile di un peggior assetto clinico, emodinamico, funzionale e prognostico in sottogruppi di pazienti con ICC. Sono numerose ormai le evidenze che suggeriscono come nello Scompenso Cardiaco esista un vero e proprio *disequilibrium* metabolico (Figura 3) caratterizzato da un prevalere del *drive* anabolico su quello catabolico. A sostegno di questa ipotesi è la frequente osservazione nei pazienti affetti da ICC di precoce e ingente perdita di massa muscolare e la dimostrazione che un maggior peso corporeo si associa ad una prognosi

migliore [3]. È noto inoltre che la ICC progredisce spesso verso un quadro terminale noto con il termine di “cachessia cardiaca”, caratterizzato da perdita di peso e peggioramento rapido delle condizioni cliniche, attribuita ad una alterazione del metabolismo con una prevalenza del catabolismo nei confronti dell’anabolismo [4]. Resta ancora da capire se lo squilibrio ormonale / metabolico sia un epifenomeno od un importante meccanismo fisiopatologico della progressione dello scompenso cardiaco. A tale domanda cercheremo di rispondere analizzando i dati della letteratura inerenti lo status ormonale-metabolico nei pazienti con ICC.

Già nota da anni è la cosiddetta “Low T3 syndrome” che si definisce come la presenza di ridotti livelli circolanti di T3 in presenza di normali livelli di TSH e T4, dovuta ad un’eccessiva attività della deiodinasi III che converte la T4 in rT3 e la T3 in T2. Tale condizione clinica qualora presente nei pazienti con malattia cardiaca, come dimostrato da uno studio di *Iervasi et al.* [5], si associa ad una ridotta sopravvivenza. Inoltre nei pazienti affetti da ICC, a parità di valori di frazione di eiezione, minori valori di T3 sono associati ad una peggiore prognosi [6]. Inoltre la somministrazione in acuto di T3 in pazienti affetti da ICC si associa ad una riduzione dei markers di attivazione neuro-ormonale (Aldosterone, Noradrenalina e NT-proBNP) e, contrariamente a quanto ci si possa aspettare, una riduzione della frequenza cardiaca [7].

L’evidenza scientifica più significativa inerente i deficit anabolici nei pazienti con ICC è sicuramente quella fornita in un recente studio di *Jankowska et al.* [8], secondo cui il deficit di ciascuno dei princi-

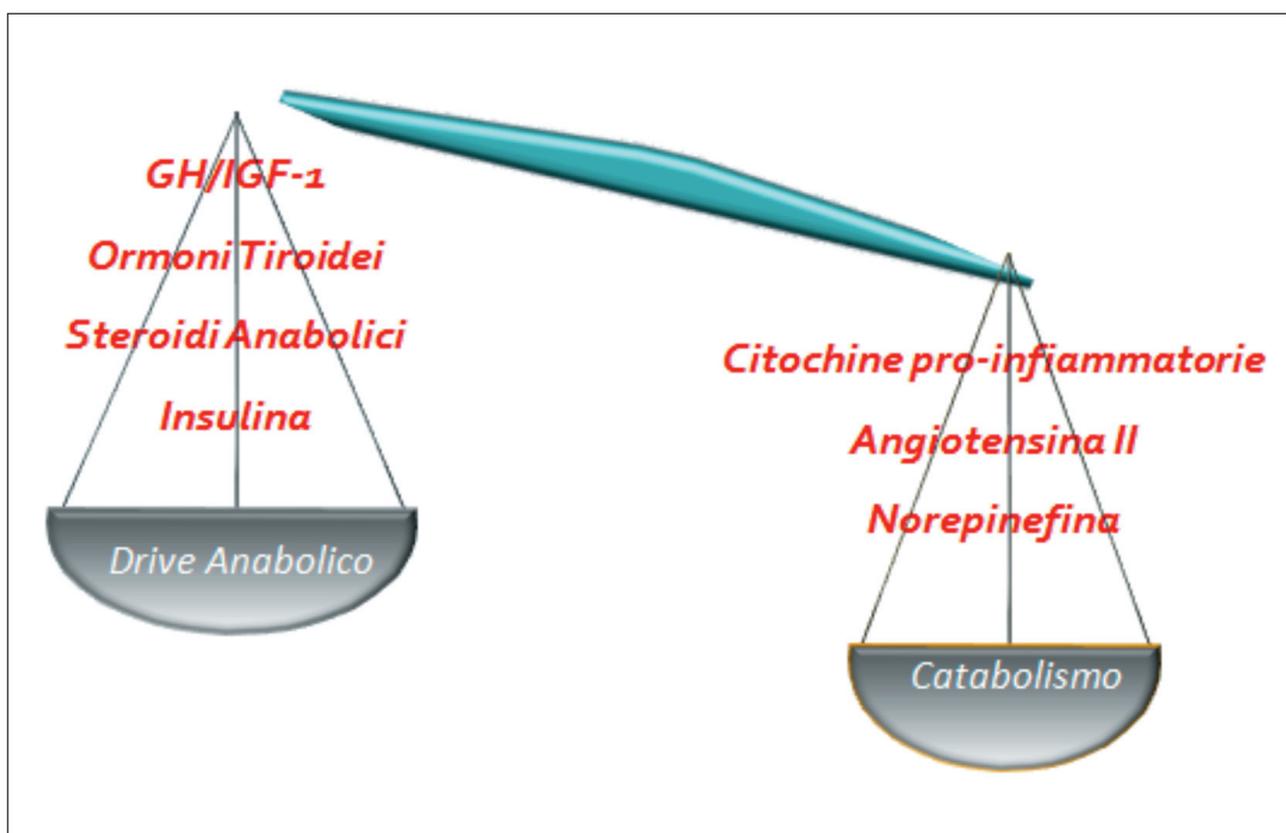


Figura 3. - Squilibrio Anabolico/Catabolico nello Scompenso Cardiaco Cronico.

pali assi anabolici (rispettivamente DHEA-S per l'asse surrenalico, testosterone totale per l'asse gonadico e IGF-1 per l'asse somatotropico) è un marker indipendente di cattiva prognosi nei pazienti con ICC e la presenza di più di un deficit identifica un gruppo di pazienti con una più alta mortalità.

Tale dato pone un importante presupposto per la somministrazione di una terapia ormonale nei pazienti con ICC. Un recente studio pubblicato da un gruppo italiano ha riportato come una terapia con testosterone della durata di sei mesi comporti un miglioramento della capacità di esercizio testimoniato dall'aumento dei valori di picco di consumo di ossigeno (VO_2 peak) misurato durante test cardio-polarizzare al cicloergometro [8].

Tuttavia il principale asse anabolico studiato nei pazienti con ICC è l'asse somatotropico, il cui deficit sembra prendere parte attiva nella progressione della malattia.

La prima evidenza che testimoniava un ruolo chiave di tale asse ormonale ci proviene da uno studio prospettico danese del 1992 condotto su un campione di circa 4000 individui sani nei quali bassi valori di IGF-1 si associavano ad un aumentato rischio di cardiopatia ischemica [9]. D'altronde è noto da tempo come la mortalità cardiovascolare è più alta nei pazienti con ipopituitarismo [10].

Da dati emersi dal celebre *Framingham Heart Study*, i bassi valori di IGF-1 nei pazienti anziani sani si correlavano ad un maggiore rischio di ICC. [11]. Inoltre nei pazienti con ICC bassi valori di IGF-1 si associano ad una maggiore attivazione neuro-ormonale, una riduzione della forza muscolare e della percentuale di fibre muscolari misurata

alla TC del quadricipite femorale [12]. Su questi presupposti fu proposto l'utilizzo del GH nei pazienti affetti da ICC. Dopo l'iniziale entusiasmo di alcuni piccoli studi preliminari di terapia [13, 14] i risultati provenienti da due studi condotti in doppio cieco e controllati con placebo, scoraggiarono i ricercatori dal proseguire il filone di ricerca [15, 16]. Tuttavia la non univocità degli studi di terapia con GH nei pazienti con ICC può derivare dalle seguenti osservazioni: le dosi troppo basse utilizzate in molti studi, la durata molto limitata dell'osservazione, la mancanza di un gruppo placebo in molti di essi. Infatti, emerge con sempre maggiore consistenza la forte disomogeneità nell'attività dell'asse GH/IGF-1 all'interno delle popolazioni studiate, che va da una riduzione modesta dei valori di IGF-1 ad una condizione di vera e propria GH-resistenza. Inoltre, pochi studi hanno valutato l'efficacia della terapia con GH nel ristabilire livelli fisiologici di IGF-1, soprattutto considerando la prevalenza probabilmente alta della resistenza al GH [17]. Il nostro gruppo si è quindi posto l'obiettivo di rispondere nel modo più esauriente possibile agli interrogativi che rimangono tuttora aperti. È stato condotto presso il nostro istituto uno studio preliminare comprendente 56 soggetti affetti da ICC e deficit di GH dell'adulto, di cui 28 sono stati sottoposti a terapia sostitutiva con GH per un periodo totale di sei mesi e 28 hanno costituito il gruppo di controllo. Il gruppo trattato con GH ha mostrato, paragonato al gruppo di controllo, un notevole miglioramento dei valori inerenti la capacità di esercizio fisico, la funzione endoteliale, la funzione e l'architettura del ventricolo sinistro e degli indici di qualità di vita [18].

Volendo quindi riassumere i deficit anabolici sono di frequente riscontro nei pazienti con ICC, che oltre ad essere dei veri e propri biomarkers di malattia, si associano a ridotta capacità funzionale e sono predittori di "poor outcome" [19].

Future informazioni aggiuntive potranno derivare da: studi osservazionali che valutino l'effettiva prevalenza e la storia naturale dei deficit anabolici, studi di intervento condotti in doppio-cieco controllati con placebo di terapia sostitutiva dei deficit anabolici nei pazienti con ICC.

A tale scopo il nostro gruppo si è fatto promotore di un innovativo progetto multicentrico di ricerca, il T.O.S.C.A. project (Terapia Ormonale nello Scompenso Cardiaco). L'obiettivo principale del T.O.S.C.A. sarà quello di valutare sia il ruolo dei deficit ormonali isolati o multipli nella progressione dello scompenso cardiaco, sia l'impatto di terapie ormonali mirate sull'arresto della progressione della malattia.

Riassunto

Le alterazioni endocrino-metaboliche sono un reperto di comune osservazione nell'Insufficienza Cardiaca Cronica (ICC). Nei pazienti affetti da ICC è presente un vero e proprio disequilibrio metabolico, con il prevalere del catabolismo sull'anabolismo. Inoltre, è stato osservato che i deficit anabolici sono markers indipendenti di cattiva prognosi nell'ICC. Tale dato pone le basi per future prospettive terapeutiche. In questo senso, l'asse più studiato è quello somatotropico (GH-IGF-1), il cui declino si accompagna a una peggiore prognosi e un peggiore assetto clinico. La terapia con ormone della crescita (GH) potrebbe essere un ulteriore approccio farmacologico da accompagnare alle attuali strategie terapeutiche. A tale scopo il nostro gruppo si è fatto promotore del T.O.S.C.A. project (Trattamento Ormonale dello Scompenso Cardiaco), che si propone di studiare le relazioni fra Insufficienza Cardiaca e i deficit ormonali.

Parole chiave: insufficienza cardiaca, deficit ormonali, ormone della crescita.

Bibliografia

- Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-300.
- Clark AL. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart* 2006; 92: 12-16.
- Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 521-532.
- Iervasi G, Pingitore A, Landi P. *et al.* Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003; 107: 708-713.
- Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005 Feb; 118: 132-136.
- Pingitore A, Galli E, Barison A. *et al.* Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1351-1358.
- Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F *et al.* Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 919-927.
- Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002 20; 106: 939-944.
- Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990 4; 336: 285-288.
- Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB *et al.* Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003 21; 139: 642-648.
- Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL *et al.* Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998 Aug; 32: 393-7.
- Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, *et al.* A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996; 334: 809-814.
- Saccà L. Growth hormone therapy for heart failure: swimming against the stream. *J Cardiac Fail* 1999; 5: 269-275.
- Osterziel KO, Strohm O, Schuler J, *et al.* Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 351: 1233-1237.
- Isgaard J, Bergh CH, Caidahl K, *et al.* A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 1704-1711.
- Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, *et al.* Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 393-397.
- 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: 3329-3336.
- Saccà L. Heart Failure as a multiple hormonal deficiency syndrome. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 151-156