

# **GH e nutrizione**

**Dr. Armando Grossi**  
**Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia**  
**Ospedale Pediatrico Bambino Gesù**  
**Roma**



# Obesità

- Riduzione della risposta del GH a vari stimoli farmacologici, inclusi l'ipoglicemia insulinica ed il GHRH
- Bambini obesi tendono a presentare un ritmo di crescita superiore alla media
- Vari studi hanno dimostrato che bambini obesi prepuberi hanno un aumento della velocità di crescita ed un avanzamento dell'età ossea rispetto ai soggetti normopeso.
- Tuttavia, l'aumento di crescita prepuberale tende a progressiva diminuzione durante la pubertà; i soggetti con obesità in età pediatrica mostrano uno spurt puberale ridotto rispetto ai normopeso.

# Obesità

- Livelli circolanti di IGF-1 aumentati
- Correlazione negativa tra livelli di IGF-1 e risposta del GH al GHRH
- La secrezione del GH nei soggetti obesi in età pediatrica è ridotta, pertanto suggerendo che l'aumentata crescita sia dovuta ad un meccanismo indipendente dal GH
- Ridotti livelli di GH mRNA intraipofisario nel ratto obeso ed iperinsulinemico

# THE ENDOCRINOLOGY OF OBESITY

Steven R. Smith, MD

ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA

VOLUME 25 • NUMBER 4 • DECEMBER 1996

Tissue	Abnormalities Associated with Obesity
Hypothalamus-pituitary	
Adrenal	Increased cortisol turnover Increased cortisol in central obesity Increased cortisol response to stress in women with central obesity
Thyroid	Normal levels in obesity Possible association between T <sub>3</sub> and resting energy expenditure
Gonadal	Decreased SHBG with increased BMI
Men	Increased aromatization of adrenal androgens into estrogens Decreased free testosterone Pattern of hypogonadotropic hypogonadism with severe obesity
Women	Increased aromatization of adrenal androgens into estrogens Increased free testosterone
Prolactin	Normal basal levels
GH-IGF	Decreased stimulated levels Decreased GH secretion Decreased IGF-1 (total) Decreased IGFBP-1 Increased IGF-1 (free)
Endocrine pancreas	
Insulin	Increased fasting levels Peripheral tissues insulin-resistant Altered beta-cell pulsatility
Adipose tissue	Increased TNF- $\alpha$ Leptin levels correlate with fat mass

	Glucose	Insulin	FFA	GH	IGF-1	Catabolism
Fasting	N	↓	↑	↑	↓	↑
Malnutrition	N	↓	↑	↑	↓	↑
Sepsis	N / ↑	↑	↑	↑	↓	↑
Diabetes mellitus	↑	↓	N	↑	↓	↑
Obesity	N	↑	N	↓	N / ↑	↓

# Digiuno prolungato e anoressia nervosa

- Ho et al. (1988): un digiuno di 5 giorni induce un aumento nella frequenza e nella ampiezza dei pulses di GH.
- Progressivo decremento dei livelli di IGF-I
- L'Anoressia nervosa si associa a livelli basali di GH elevati, comparabili a quelli del digiuno.
- **Maggiore secrezione di GH e più bassi livelli di IGF-1**

# Anoressia nervosa: criteri diagnostici ICD-10 (OMS, 1992)

- Peso corporeo di almeno 15% al disotto del peso minimo normale o BMI <17,5 kg/m<sup>2</sup>. Nei soggetti prepuberi, mancato incremento del peso
- Perdita di peso autoindotta (selezione dei cibi, condotte di eliminazione, eccesso di attività fisica, uso di farmaci)
- Alterata percezione dell'immagine corporea
- Alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi gonadi (nelle donne: amenorrea; nei maschi: perdita della libido e/o impotenza); possibile aumento del cortisolo e del GH; anomalie del metabolismo degli ormoni tiroidei.
- Nei soggetti prepuberi, ritardo e/o arresto della crescita, amenorrea primaria, mancato incremento del volume testicolare

# Anorexia nervosa: adattamenti ormonali

---

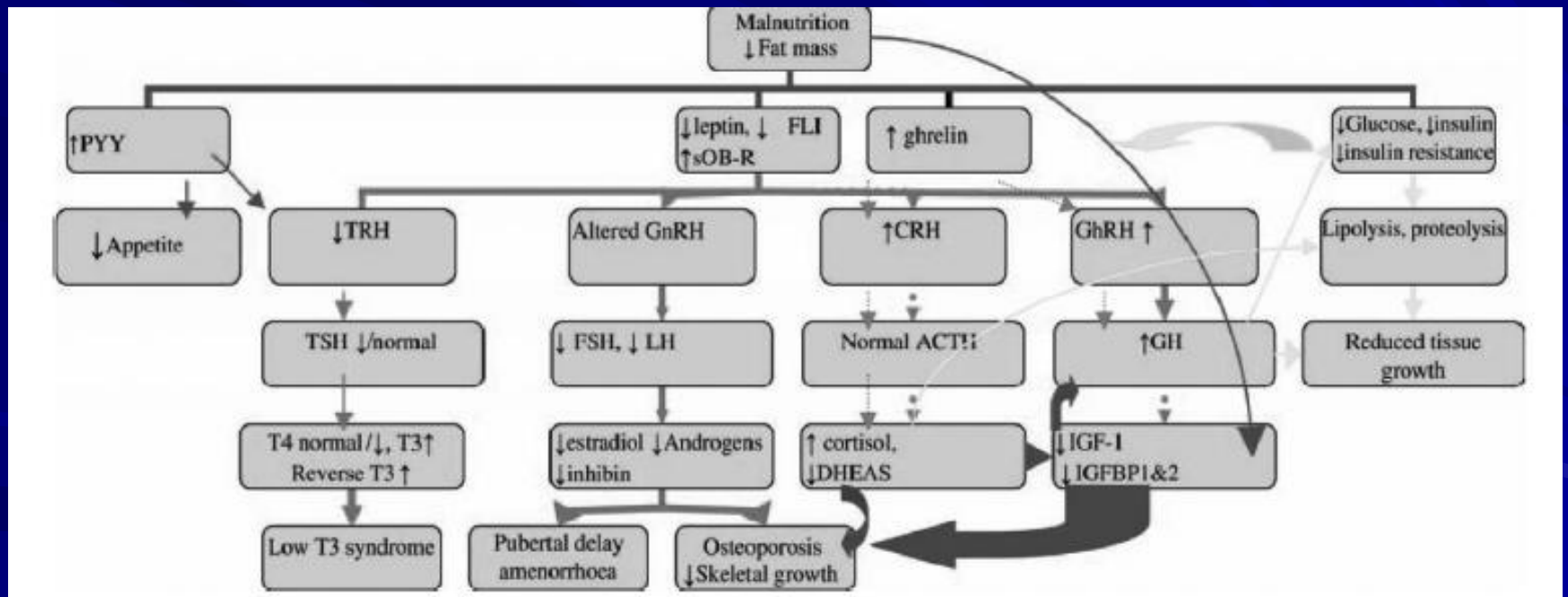
Gonadal axis	↓ LH pulsatility ↓ Estrogens ↓ Androgens
Adrenal axis	↑ Cortisol ↔ DHEAS
Growth hormone	GH resistance (↑ GH/↓ IGF-1)
Appetite-regulating hormones	↓ Leptin ↑ Ghrelin ↑ PYY

---

↑ , Increased in women with anorexia nervosa; ↓ , decreased.



# Anorexia nervosa: adattamenti ormonali



---

Gonadal axis

↓ LH pulsatility  
↓ Estrogens  
↓ Androgens

Adrenal axis

↑ Cortisol  
↔ DHEAS

Growth hormone

GH resistance (↑ GH/↓ IGF-1)

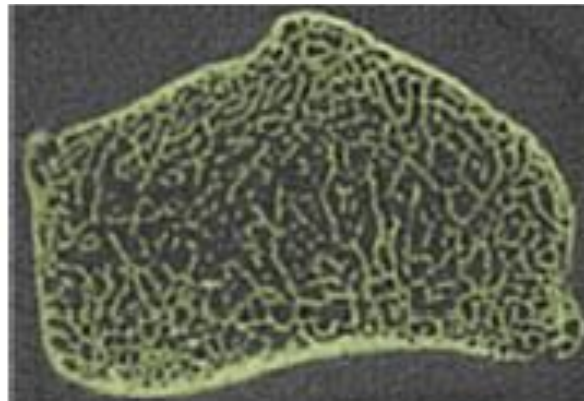
Appetite-regulating hormones

↓ Leptin  
↑ Ghrelin  
↑ PYY

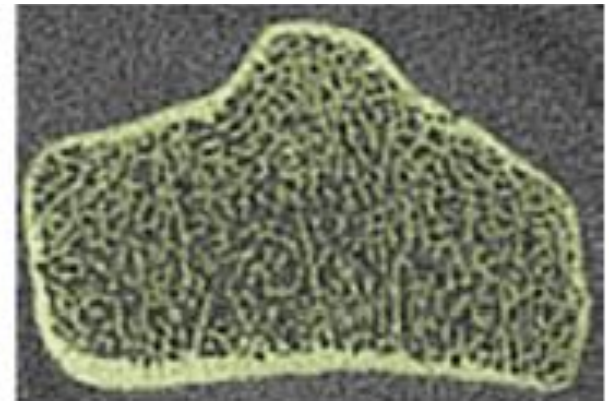
---

↑ , Increased in women with anorexia nervosa; ↓ , decreased.

**Anorexia**



**Controllo**



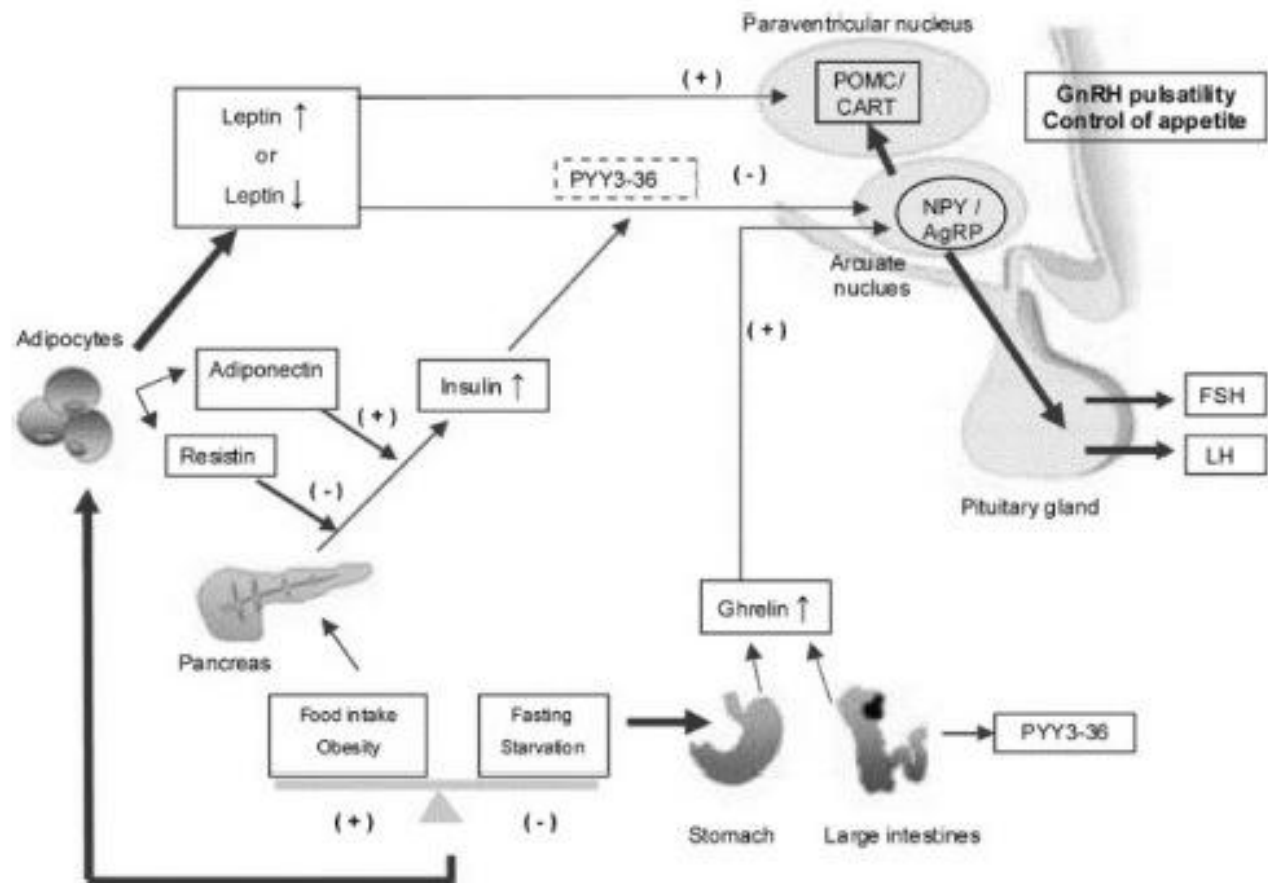
# Malnutrizione cronica e stati catabolici

- Stati catabolici e di malnutrizione cronica (bambini con kwashiorkor e marasmus) si associano a bassi livelli di IGF-1 ed aumentata secrezione di GH
- Possibile spiegazione è data dal fatto che IGF-1 riveste un ruolo fondamentale nel meccanismo di feedback del GH; bassi livelli di IGF-1 determinano riduzione del release ipotalamico di SMS.
- Il ridotto release di SMS determina un aumento dei livelli di GH
- **Situazione di GH-resistenza**

# Malnutrizione e stati catabolici

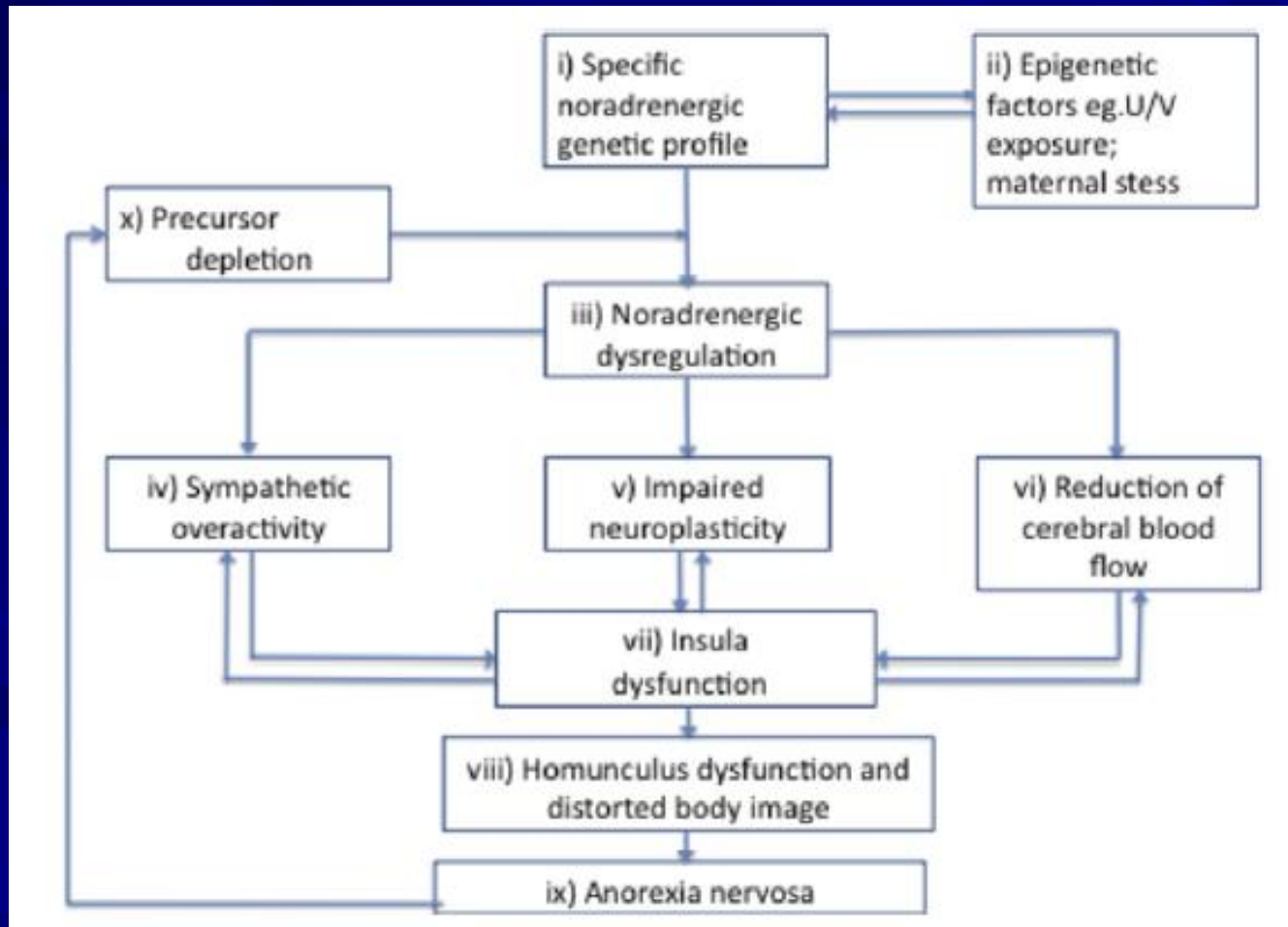
- Il rapporto tra GH e IGF-1 potrebbe rappresentare un evento protettivo. Nel digiuno, l'ipoglicemia rappresenta un costante pericolo.
- Bassi livelli di IGF-1 consentono al catabolismo muscolare di supplire in termini energetici e limita il pericolo dell'ipoglicemia
- Il contemporaneo incremento del GH tende a stabilire uno stato di insulinoresistenza e di lipolisi, entrambi da considerarsi quali eventi metabolici protettivi in corso di restrizione alimentare

	Glucose	Insulin	FFA	GH	IGF-1	Catabolism
Fasting	N	↓	↑	↑	↓	↑
Malnutrition	N	↓	↑	↑	↓	↑
Sepsis	N / ↑	↑	↑	↑	↓	↑
Diabetes mellitus	↑	↓	N	↑	↓	↑
Obesity	N	↑	N	↓	N / ↑	↓



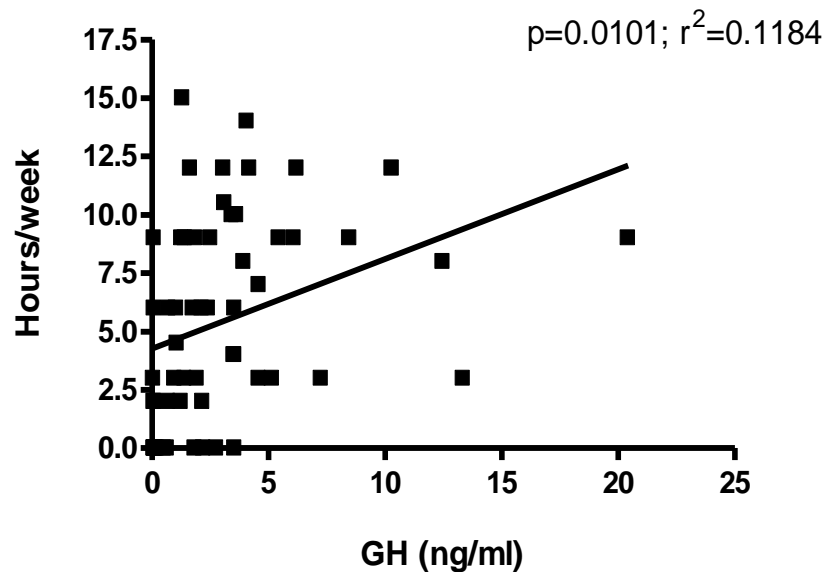
# Anoressia nervosa: un'ipotesi di disregolazione noradrenergica

Nunn K et al. Anorexia nervosa – A noradrenergic dysregulation hypothesis. Med Hypotheses (2012), in press

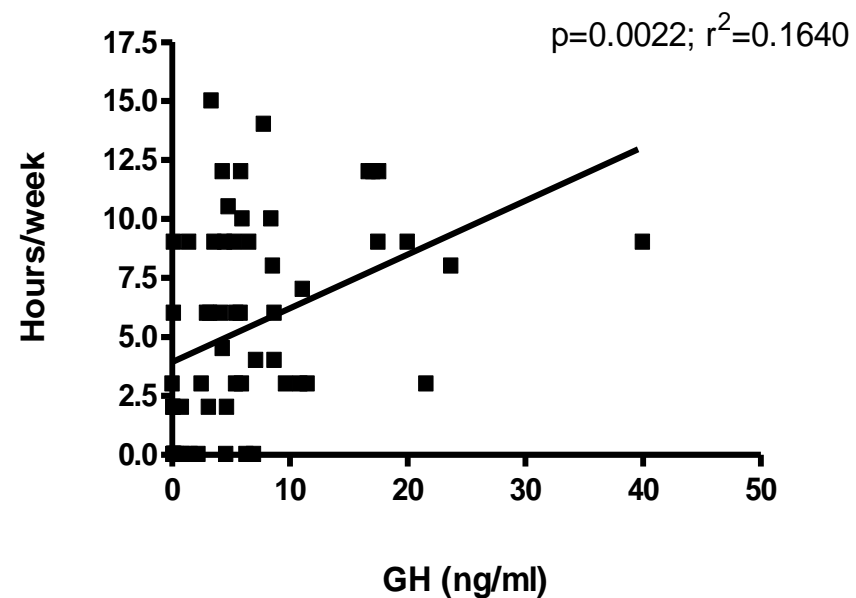


# Secrezione di GH in atleti vs. sedentari

Mean GH vs hours of training

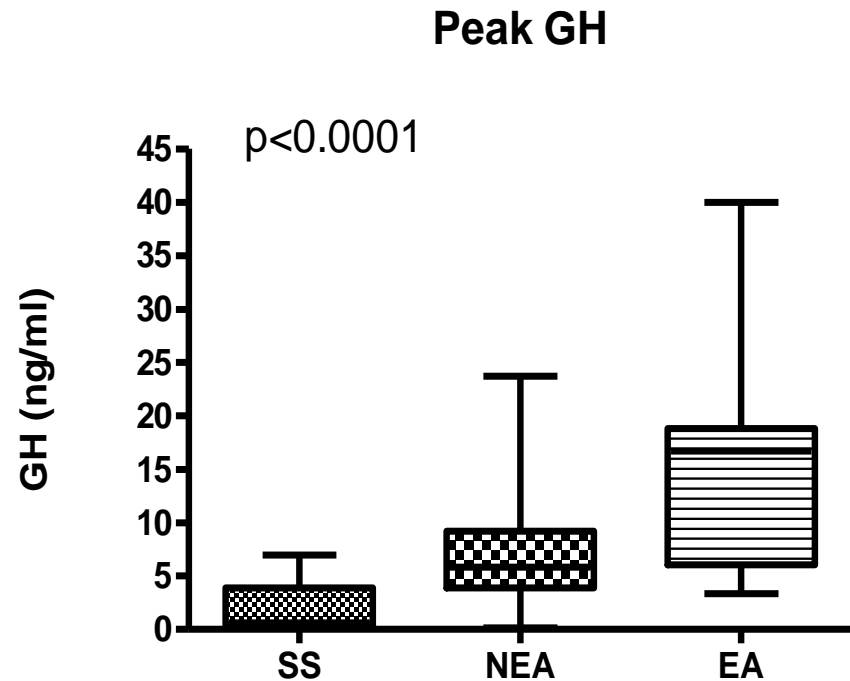
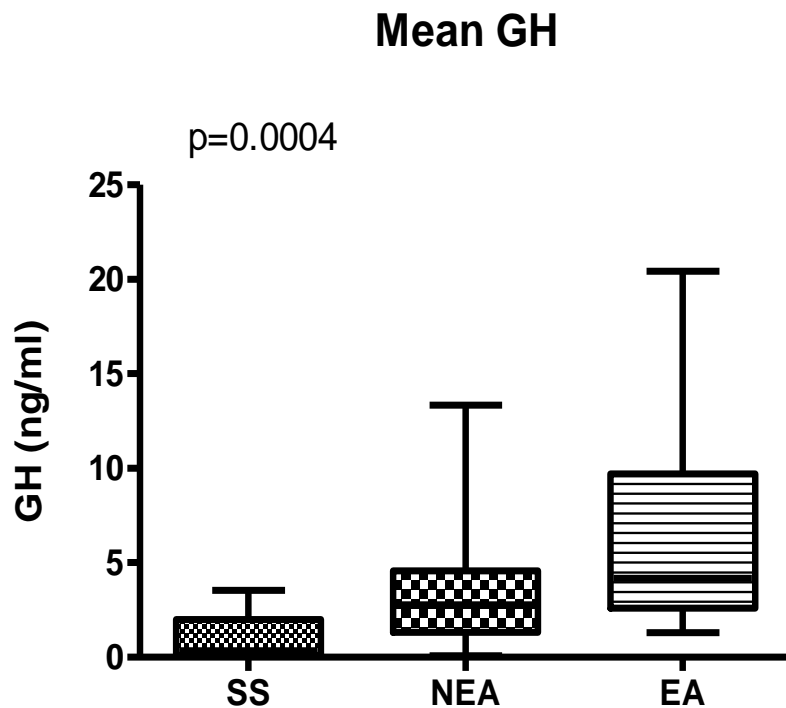


Peak GH vs hours of training





# Secrezione di GH in atleti vs. sedentari

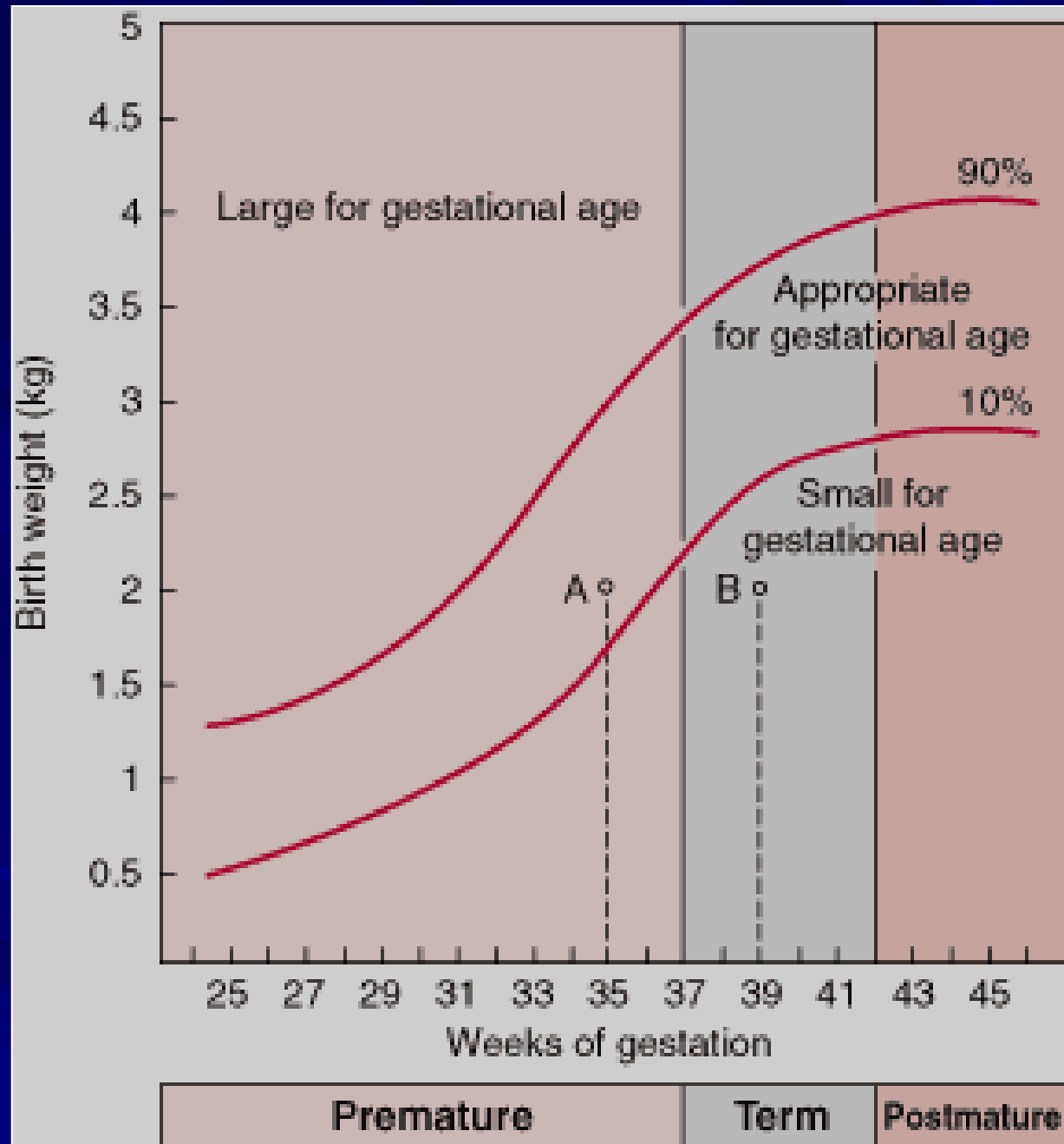


# SGA

1. Definizione: neonato a termine ( $\geq 37^a$  settimana) con parametri auxologici (peso e/o lunghezza)  $< -2$  SD rispetto alla popolazione di riferimento
2. Incidenza: 5% dei neonati

Il 10 % dei neonati SGA/IUGR non presentano adeguato catch-up growth entro i primi 2 anni di vita (6-24 mesi)  
(statura finale  $< -2$  SD;  $< 12$  cm rispetto alla media della popolazione di riferimento)

- La **bassa statura** ed il ritardo di crescita nei bambini SGA:
  - Ridotta crescita durante l'infanzia
  - Anticipo Puberale

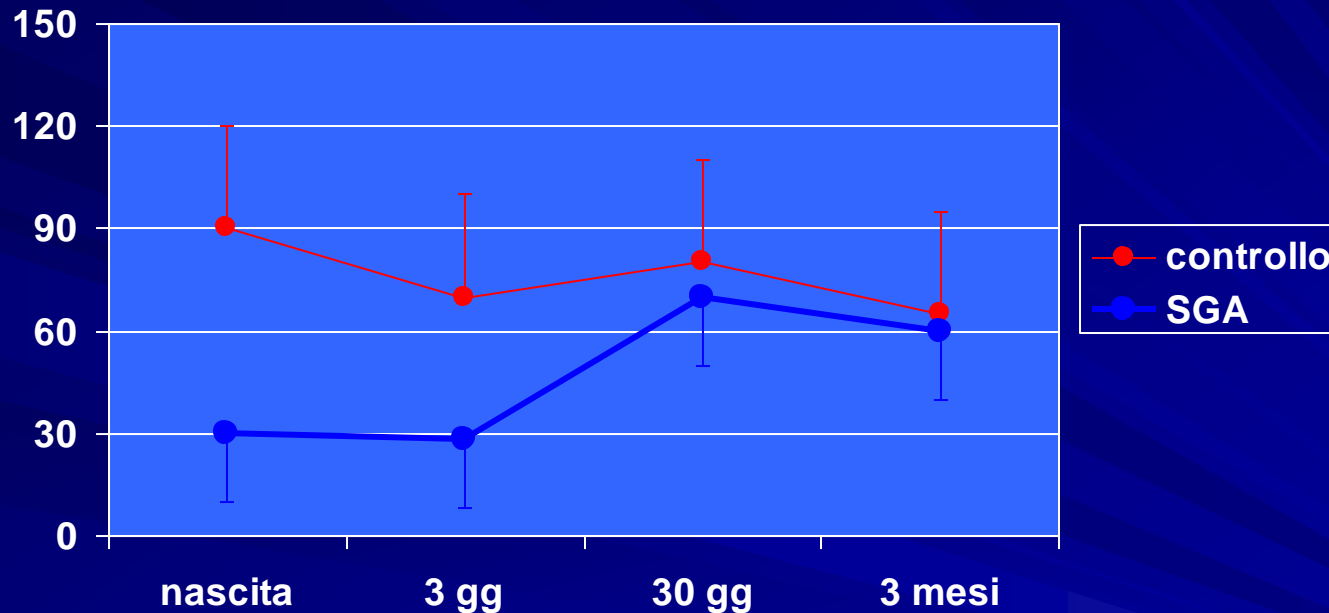


# Asse GH/IGFs e crescita fetale

- IGF-1 circolante è virtualmente indipendente dalla secrezione fetale di GH
- Il GH placentare (PGH) rappresenta il principale regolatore dell' IGF-1 in gravidanza
- PGH aumenta a partire dalla 10a settimana di gestazione sino al termine e progressivamente in gravidanza viene soppressa la secrezione di GH ipofisario.
- La regolazione del PGH è indipendente dal GHRH
- PGH è regolato dai livelli glicemici materni.
- **Ridotti livelli di PGH mRNA/cm<sup>2</sup> in placentate di bambini IUGR.**
- **Alti livelli di PGH circolante e nel liquido amniotico (16a-22a settimana) in gravidanze successivamente esitate in preeclampsia/IUGR**
- **Probabile effetto compensatorio sul ritardo di crescita fetale**

(Papadopoulou E et al. Growth Horm IGF Res 2006 ; 16 :290 – 296)

# SGA: Riduzione dei livelli di IGF-1



I livelli di IGF-1 risultano significativamente ridotti nel sangue del cordone ombelicale dei nati SGA ma si normalizzano entro i primi 3 mesi (*Leger et al., 1996*)

# Asse GH/IGFs e crescita fetale

- ⊗ Neonati SGA: elevati livelli di GH con ridotti livelli di IGF-I ed IGF-BP3

**Insensibilità al GH**

# Sistema IGF-1

## Ⓢ **Ridotti livelli circolanti di IGF-I**

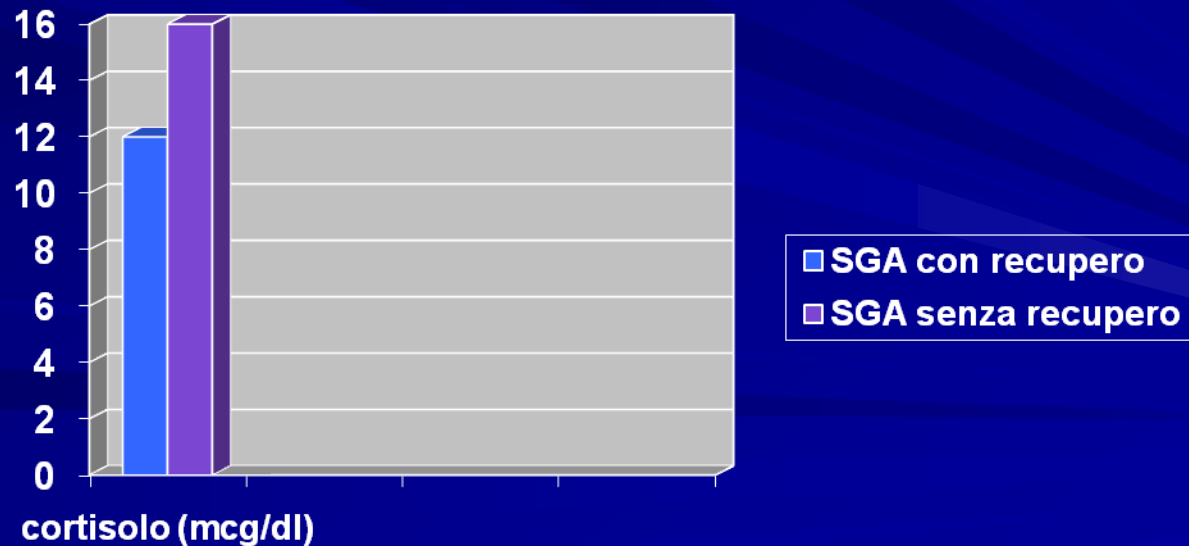
- in bambini che non mostrano adeguato recupero staturale entro il secondo anno di vita (altezza  $<-2SD$ ,  $3^{\circ}C$ )
- in bambini **SGA** rispetto agli **AGA**

## Ⓢ **Alterata biodisponibilità di IGF-I**

- Alcuni fattori modulano la proteolisi di IGF-BP3 e la disponibilità di IGF-I

# Alterata biodisponibilità di IGF-1

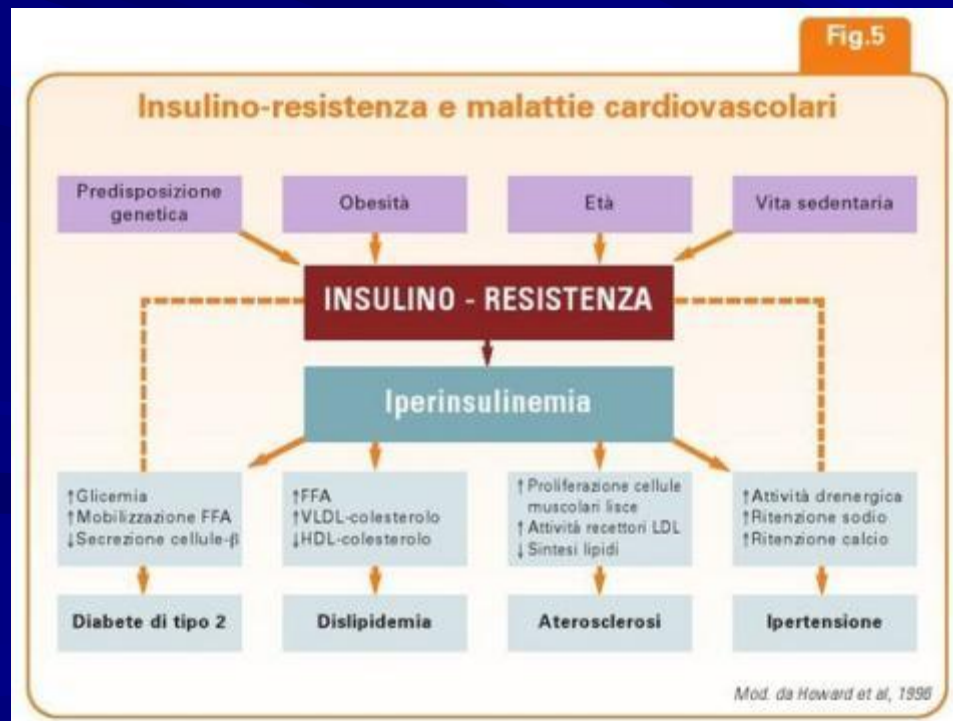
- Livelli maggiori di cortisolo plasmatico a digiuno:  
SGA senza recupero della crescita vs SGA con recupero
- Il cortisolo riduce la proteolisi dell'IGFBP3 e quindi la biodisponibilità di IGF-1
- Gli SGA senza recupero staturale presentano elevati livelli circolanti di cortisolo (*Cianfarani et al., 2006*)





# Sindrome metabolica

- Il rischio di sviluppare sindrome metabolica all'età di 50 anni è 10 volte superiore in soggetti nati con peso <2,5 kg rispetto a quelli nati con peso >4,5 kg (*Barker, 1993*)
- In una coorte caucasica, il 2,3 % dei nati SGA presentava sindrome metabolica rispetto al solo 0,3 % dei soggetti AGA

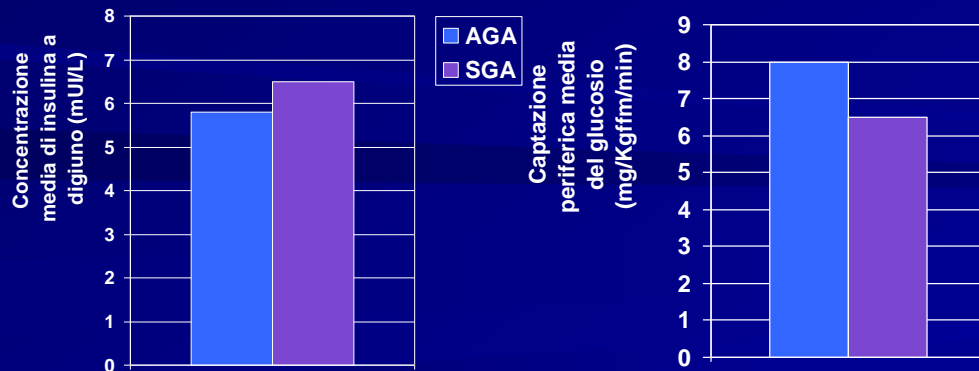


# Insulino-resistenza e SGA

- Dal 1993, molti studi hanno documentato insulino-resistenza in bambini e adulti nati SGA; avviene anche precocemente nel periodo di recupero della crescita (dalla nascita a 2 anni di vita)
- L'insulino-resistenza nei soggetti SGA è indipendente da altri fattori di rischio quali BMI, età, familiarità per dislipidemia o diabete, l'uso di EEPP ed il fumo

## Lo studio di Haguenau

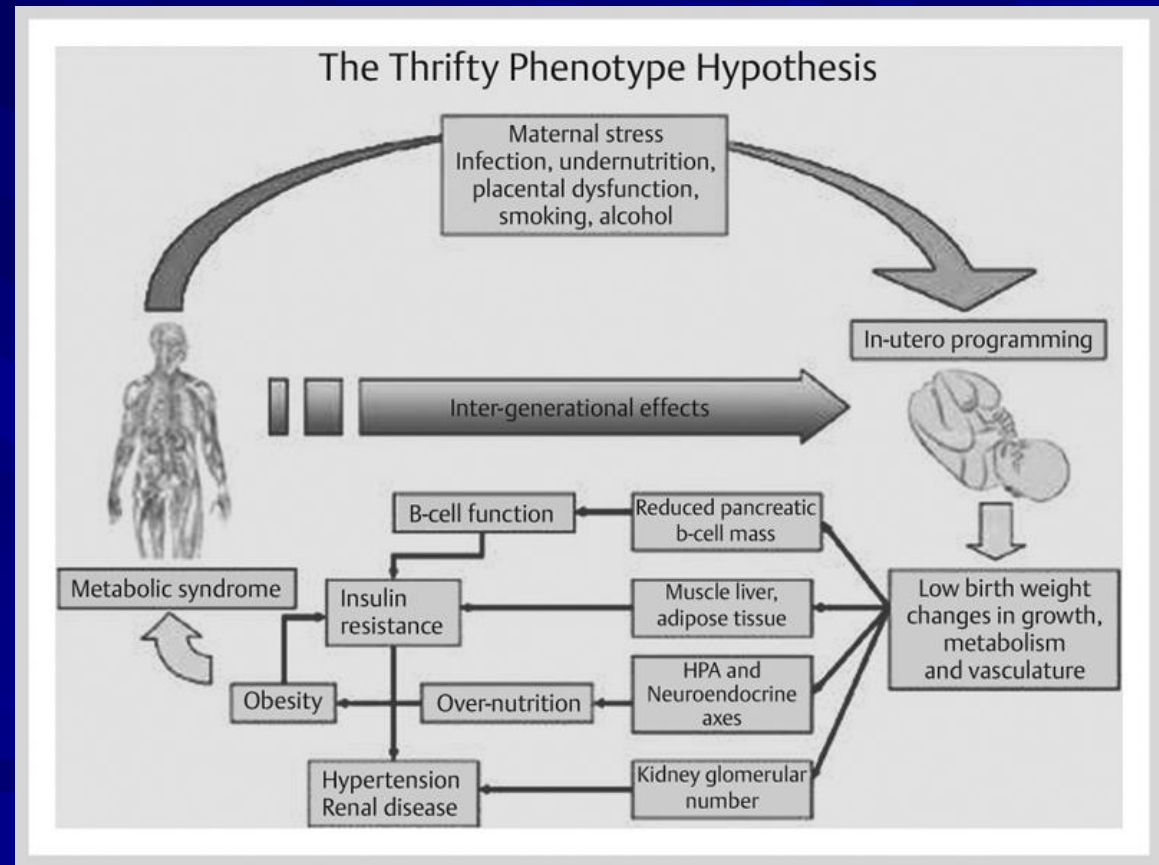
- Studio caso controllo: 1500 giovani adulti (22 anni al momento del reclutamento) SGA ed AGA.
- Le misurazioni indirette (dosaggio di glicemia ed insulina) e dirette (clamp iperinsulinemico) hanno documentato un incremento dell'insulino resistenza nei soggetti SGA  
(Levy-Marchal e Czernichow, )



I geni che promuovono la sopravvivenza in ambiente neonatale sfavorevole

favoriscono lo sviluppo di insulino resistenza dopo la nascita in ambiente favorevole  
(*Neel et al.*)

- I geni maggiormente implicati sono quelli che codificano per l'insulina
- Tale associazione è stata dimostrata in alcune popolazioni (indiani Pima), ma non in popolazioni caucasiche



Il feto si adatta ad un ambiente sfavorevole destinando le risorse ad organi nobili come il cervello

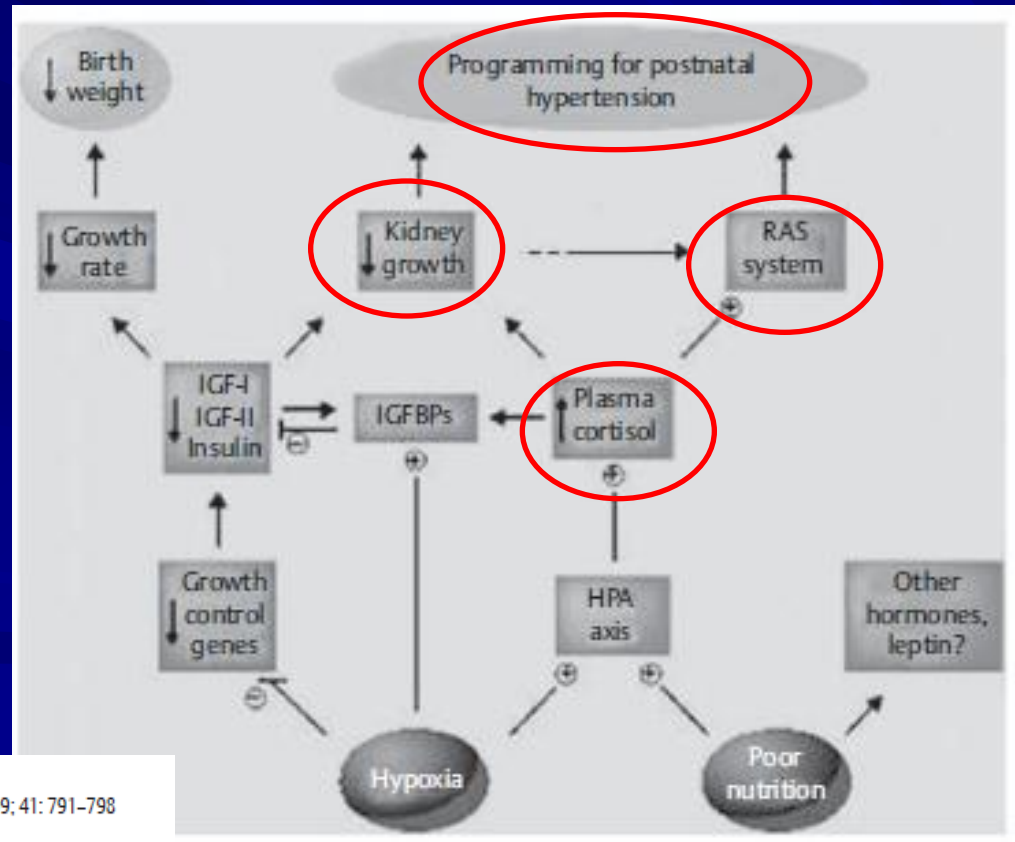
- Alterazioni della sensibilità insulinica; riduzione della massa beta cellulare
- Riprogrammazione (*Hales and Barker*)

Riduzione del numero di glomeruli

Alterazione sistema renina-angiotensina

Aumento cortisolo

***Iperensione nell'età adulta***



***Grazie per l'attenzione!***

