



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



# IGF-1

## problematiche biologiche, cliniche ed interpretative

Dipartimento di Scienze Mediche  
Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna  
Università degli Studi di Ferrara

Irene Gagliardi



Università  
degli Studi  
di Ferrara

EFE 2020

# IGFs (Insuline-like growth factors)

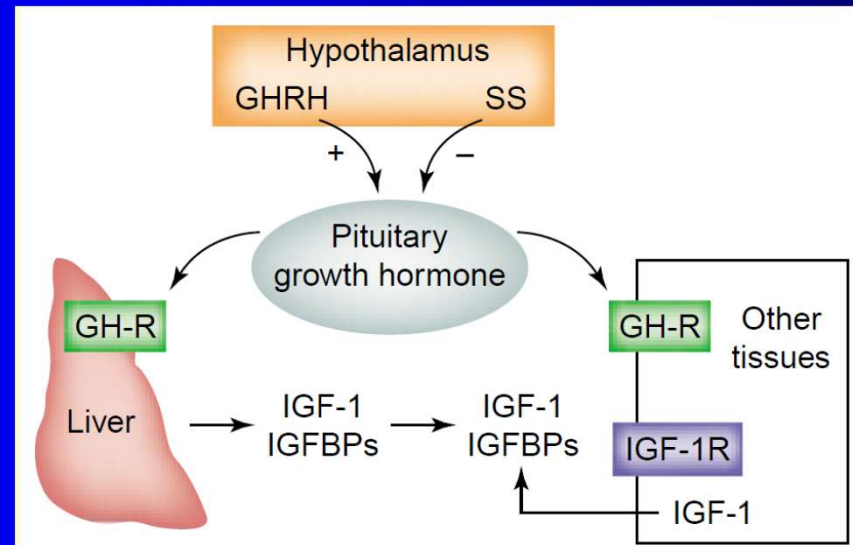


Gruppo di ormoni peptidici prodotti principalmente dal fegato sotto lo stimolo dell'ormone della crescita (GH) ipofisario

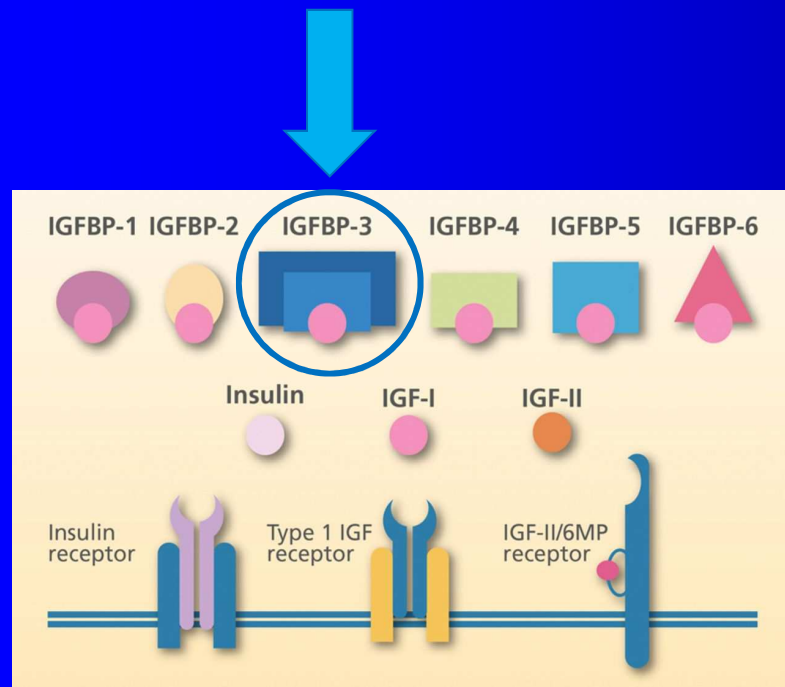
Due isoforme:

**IGF1 (somatomedina C): strettamente GH dipendente**

IGF2 (somatomedina A): presente soprattutto nella vita fetale, solo parzialmente GH dipendente



# IGFBPs (IGF Binding Proteins)

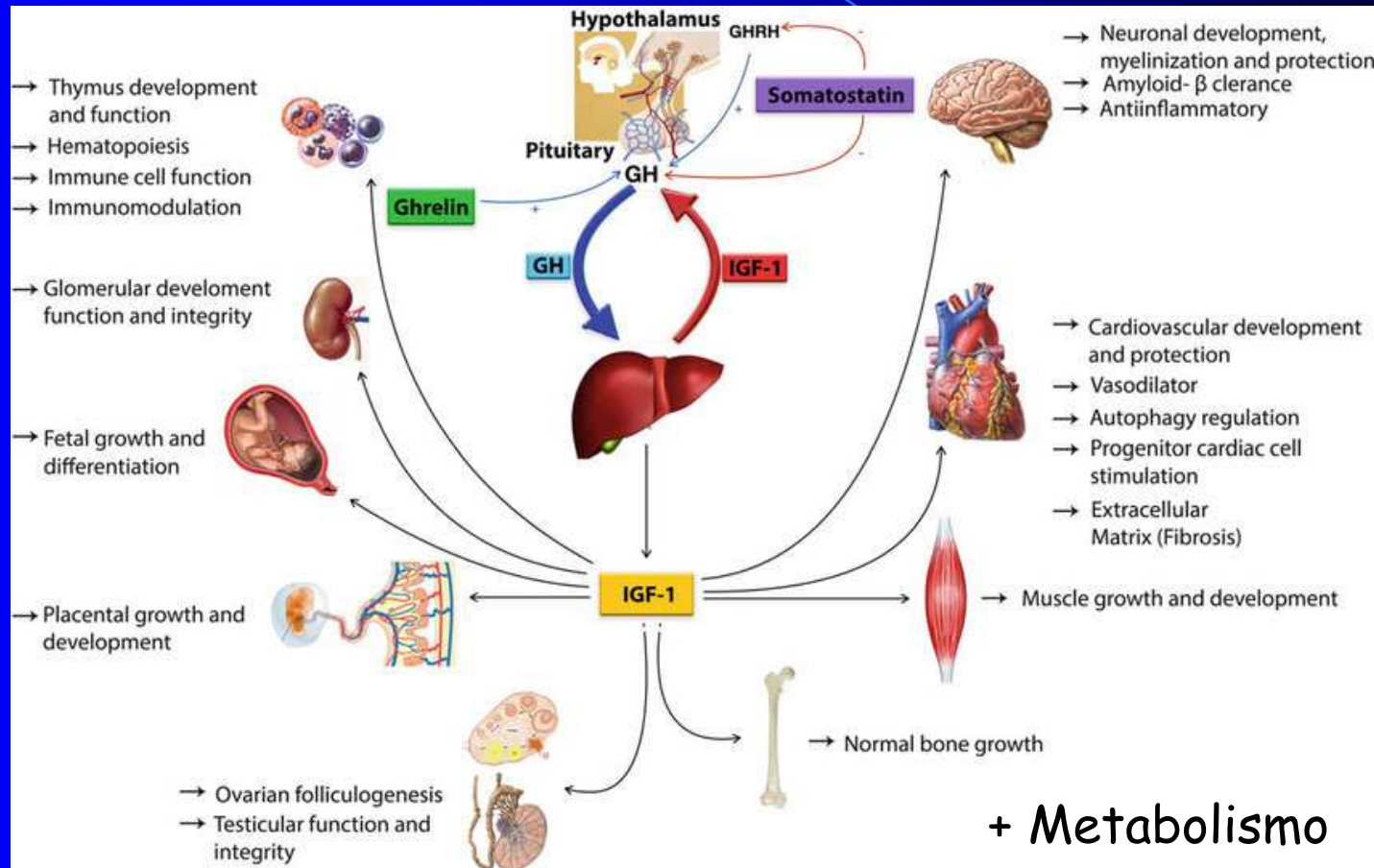


- Famiglia di proteine prodotte principalmente dal fegato
- Alta affinità per IGF1 e IGF2 ma non per l'insulina
- > 90% di IGF1 sierico è presente in circolo come complesso ternario (150-kDa) con IGFBP-3 + subunità acido-labile
- Il legame con la IGFBP-3 assicura un'emivita plasmatica più lunga all'IGF-1

# IGF1



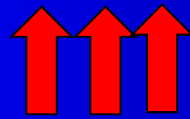
Molte azioni del GH sono mediate dall'IGF1



Promozione dell'accrescimento somatico e tissutale



# PATOLOGIE ASSE GH - IGF1



*Età evolutiva*  
**GIGANTISMO**



*Età evolutiva*  
**NANISMO**



*Età adulta*  
**ACROMEGALIA**



*Età adulta*  
**GHD**

# PATOLOGIE ASSE GH - IGF1: ECCESSO



- *Modificazioni somatiche*
- *Cefalea*
- *Parestesie*
- *Diabete mellito o ridotta tolleranza glucidica*
- *Cardiopatìa*
- *Disturbi del campo visivo*
- *Calo della libido, impotenza*
- *Amenorrea*
- *Artropatia*
- *Ipertensione*
- *Facile affaticabilità*

## *Cause di morte nell'acromegalia:*

- *Patologie cardiovascolari*
- *Patologie respiratorie*
- *Neoplasie*



# PATOLOGIE ASSE GH - IGF1: DEFICT



## *Ridotta qualità della vita*

- *ridotte energie*
- *difficoltà a concentrarsi*
- *bassa autostima*

## *Alterazioni della composizione corporea*

- *aumenta la massa grassa*
- *aumenta il rapporto vita/fianchi*
- *cala la massa magra*

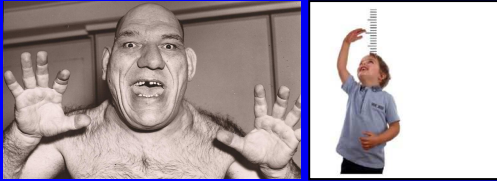
## *Ridotta capacità di esercizio*

- *ridotta captazione tissutale di O<sub>2</sub>*
- *ridotta funzionalità e massa cardiaca*

## *Fattori di rischio cardiovascolari*

- *alterata struttura e funzione dell'albero cardiovascolare*
- *alterazione del profilo lipidico*
- *ridotta attività fibrinolitica aterosclerosi*
- *obesità tronculare*
- *insulino-resistenza*
- *sedentarietà*

# DIAGNOSI



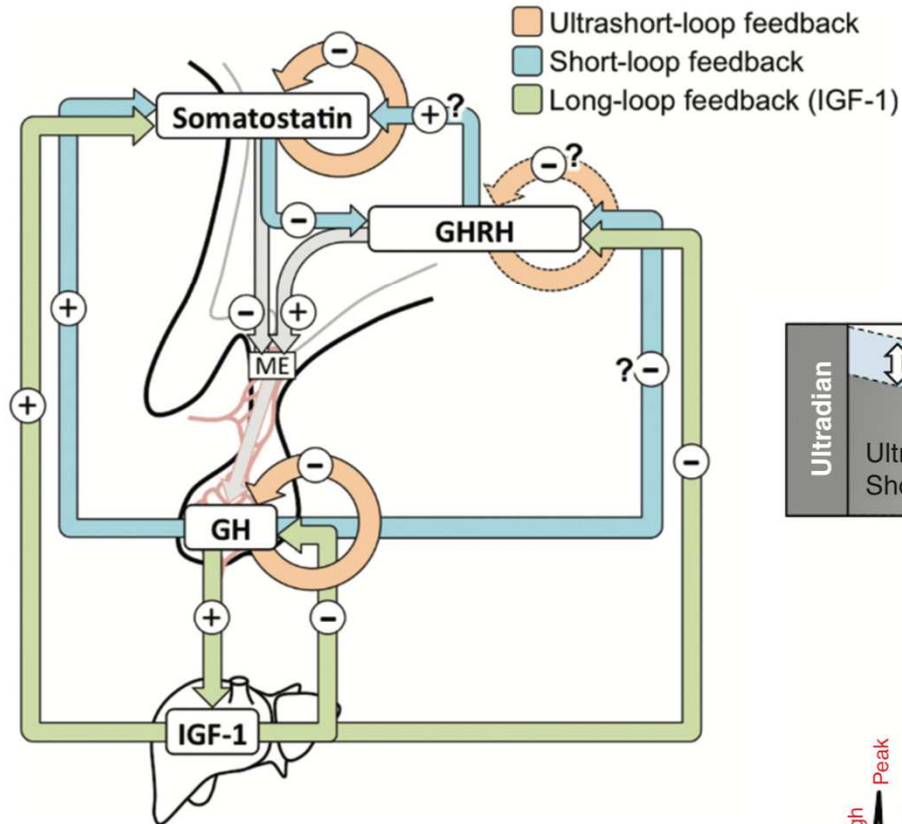
QUALI ESAMI ORMONALI  
RICHIEDERE ????



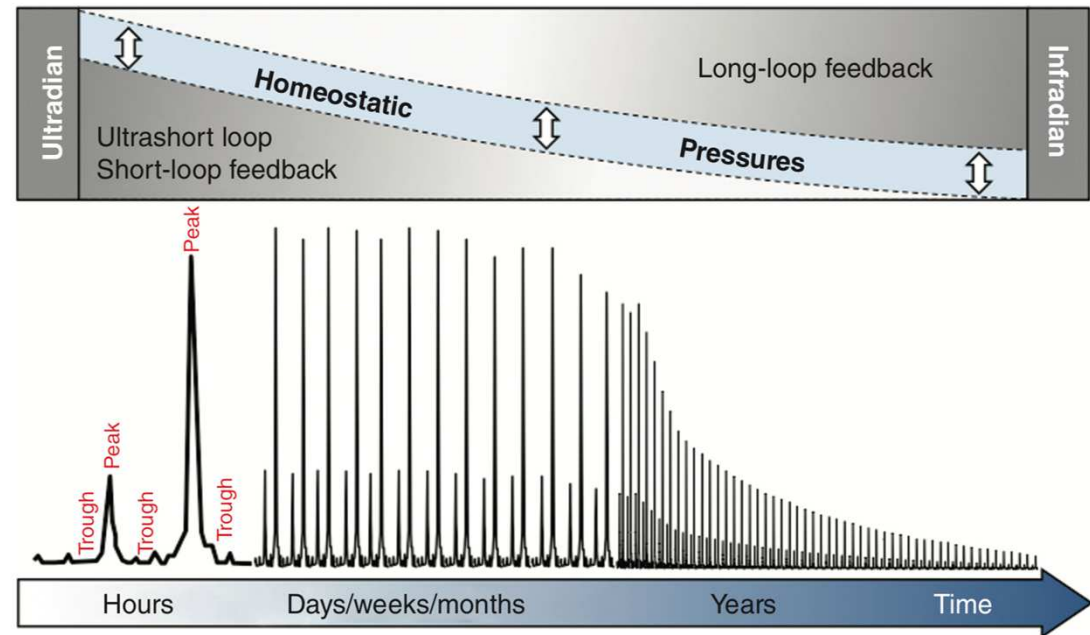
## *GH*

- Ormone proteico prodotto dalle cellule somatotrope dell'adenoipofisi
- Secrezione pulsatile
- Somatostatina e GHRH sono i principali fattori che regolano la secrezione pulsatile di GH
- Numerosi "modulatori" e feedback endogeni determinano l'ampiezza e la frequenza dei picchi secretori
- Pattern di secrezione infradiano, circadiano, ultradiano

# DIAGNOSI

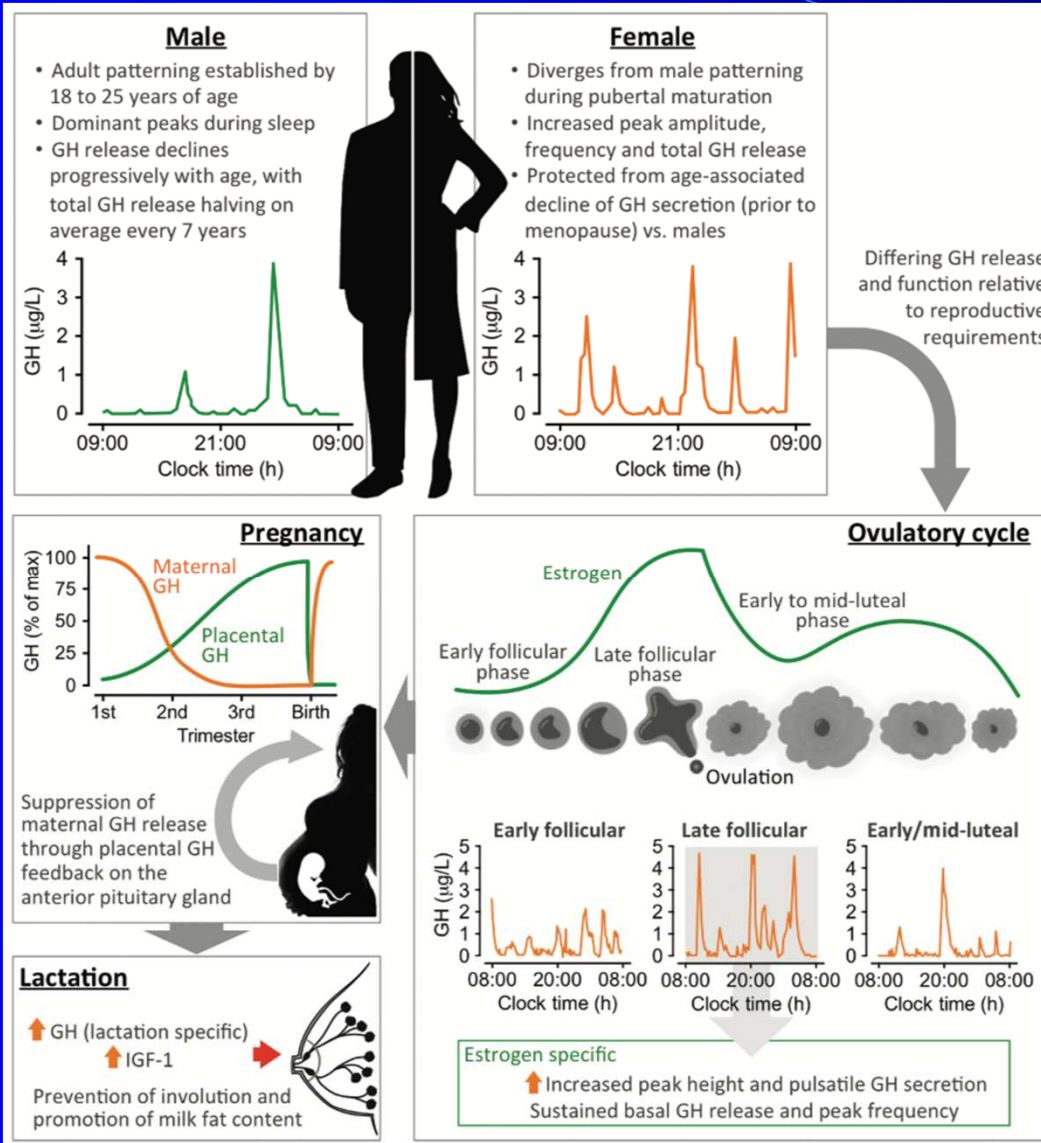


Pattern di secrezione **pulsatile** variabile in funzione...



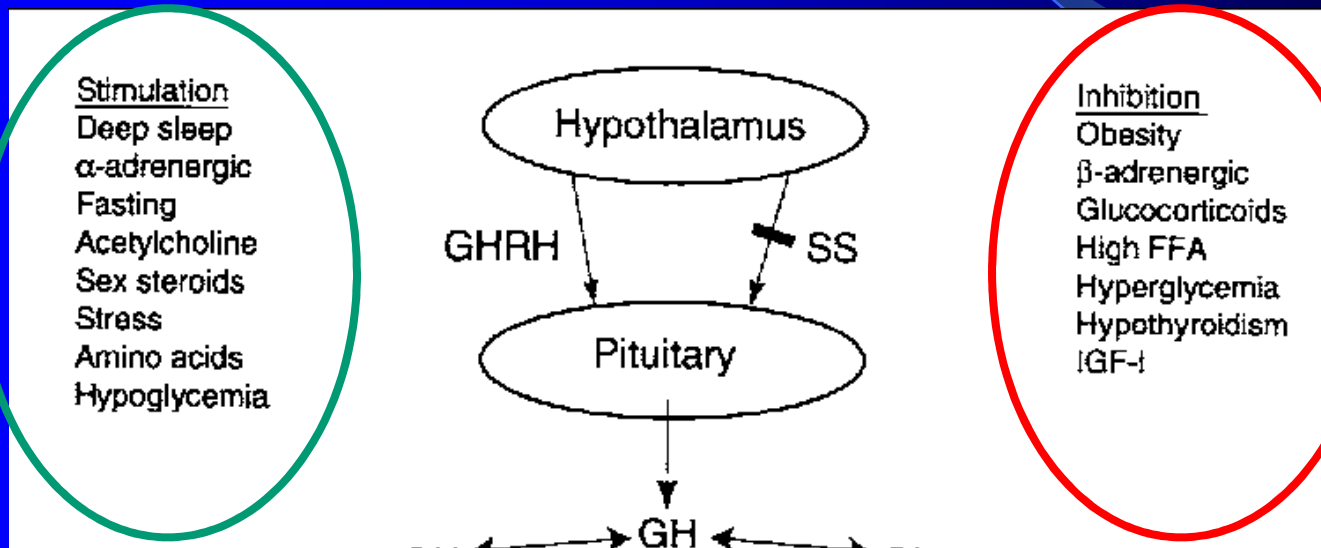
... delle varie epoche della vita

# DIAGNOSI



... del genere

# DIAGNOSI

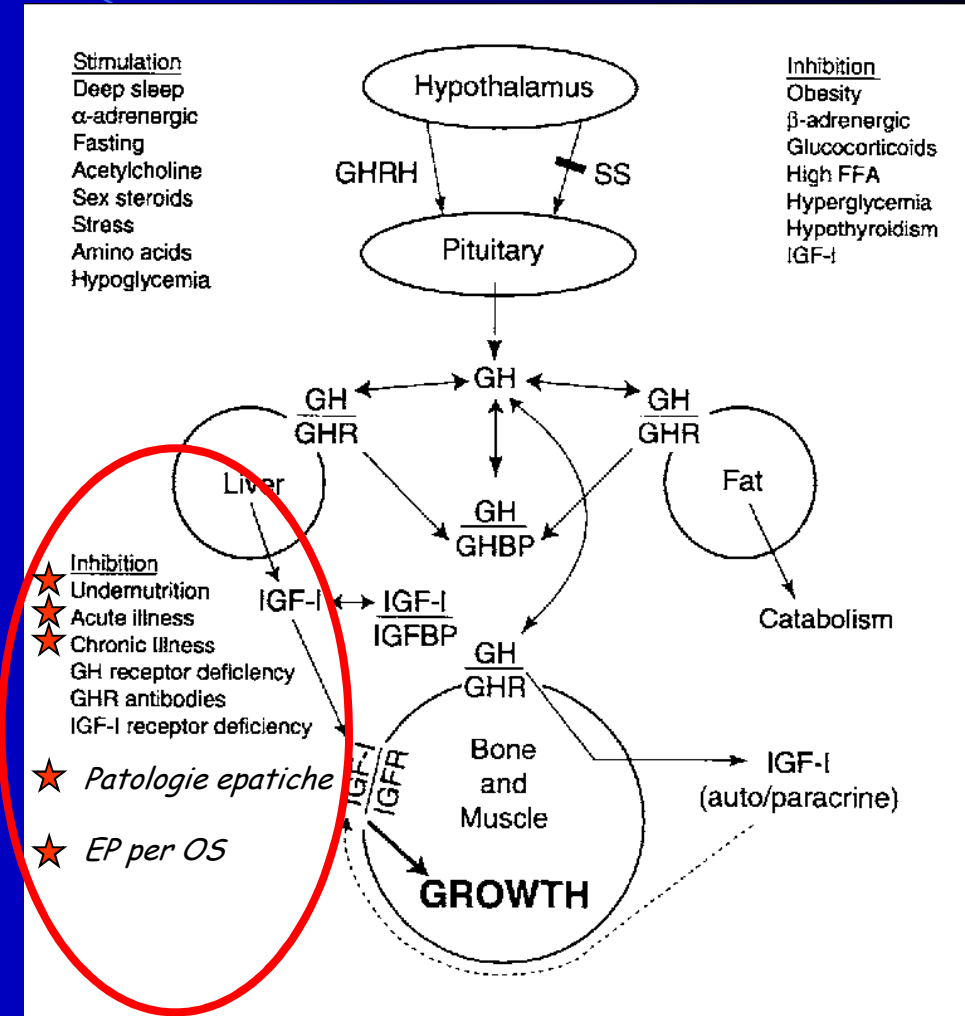


... di stimoli ambientali ed endogeni

# DIAGNOSI

## IGF1

- Ormone proteico presente in circolo con "apparente" maggiore stabilità
- Non risente di una secrezione pulsatile
- Aumenta gradualmente nell'età infantile e durante la pubertà, per poi calare durante l'età adulta
- Necessità di range di riferimento adeguati per età e sesso



## QUALI ESAMI ORMONALI RICHIEDERE ????



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI FERRARA  
LABORATORIO DI ANALISI UNICO PROVINCIALE - Direttore Dr.ssa Enrica Montanari  
SC LAB.ANALISI CHIM.CLIN.e MICROBIOLOGIA

[0] GH : 2.74 ng/ml < 3.61

*Il valore del GH deve essere valutato contestualmente al valore del IGF1*

[0] SOMATOMEDINA (IGF1) : 219.0 ng/ml 108.0 - 247.0

# DIAGNOSI



*IGF1 > al limite massimo del range di riferimento*

*Test di soppressione*

[0] Insulina	1^ punto:	18.4
[0] Insulina	2^ punto:	155.8
[0] Insulina	3^ punto:	175.3
[0] Insulina	4^ punto:	133.4
[0] Insulina	5^ punto:	115.8
[0] Insulina	6^ punto:	28.7
[0] Insulina	7^ punto:	15.9



*Test di soppressione orale di glucosio*

mg/dl	[0] GH	70.67	ng/ml
	[0] GH	64.14	ng/ml
il	[0] GH	58.02	ng/ml
il	[0] GH	39.67	ng/ml
il	[0] GH	33.10	ng/ml
il	[0] GH	35.45	ng/ml
il	[0] GH	51.21	ng/ml
il	[0] GH	64.57	ng/ml

< 0.4 ng/ml



*IGF1 < al limite minimo del range di riferimento*  
*IGF1 ai limiti inferiori del range di riferimento*

## *Test di stimolo per GH*

*Dosaggio del GH al tempo 0 e stimolo:*

- *Arginina*
- *GHRH*
- *GHRH + Arginina*
- *Ipoglicemia insulino indotta*

# MONITORAGGIO TERAPIA



EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

## A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes

### Treatment outcome goals

#### Biochemical outcomes

Excess GH and/or IGF1 in patients with acromegaly leads to metabolic, cardiovascular and musculoskeletal comorbidities, which, in turn, increase mortality as a result of cardiovascular, cerebrovascular and respiratory abnormalities<sup>1,7</sup>. Treatment is aimed at normalizing IGF1 levels, as doing so usually reflects adequate disease control, decreases risk of developing complications from comorbidities<sup>24</sup> and might also reduce excess mortality<sup>6,25</sup>. However, large variability exists between

the different IGF1 assays (moderate quality (MQ)). Pre-analytical and analytical factors can confound results<sup>26</sup>, and differences in normative data and reference ranges make it difficult to compare results across assays<sup>27,28</sup>. It is therefore recommended that, whenever possible, endocrinologists use the same assay when monitoring IGF1 levels over time and that the selected assays adhere to accepted performance standards<sup>26</sup> (strong recommendation (SR)). Newer techniques, such as mass

*(Melmed et al, 2018)*

**S  
T  
R  
O  
N  
G**



## TERAPIE:

- Chirurgia
- Medica
  - SSA di I e II generazione
  - Pegvisomant
  - Dopamino agonisti
- Radioterapia



# MONITORAGGIO TERAPIA



## Terapia sostitutiva con GH

"... Il dosaggio specifico (...) dovrà essere personalizzato in base alla risposta terapeutica (*considerare velocità di crescita e valori di IGF-1*) del paziente stesso"

(PDTA SIEDP, 2018)



## Terapia sostitutiva con GH

2.12 We recommend titrating GH doses and maintaining IGF-1 levels below the upper limit of normal and reducing the dose if side effects manifest. (1|⊕○○○)

(Fleseriu, JCEM 2016)

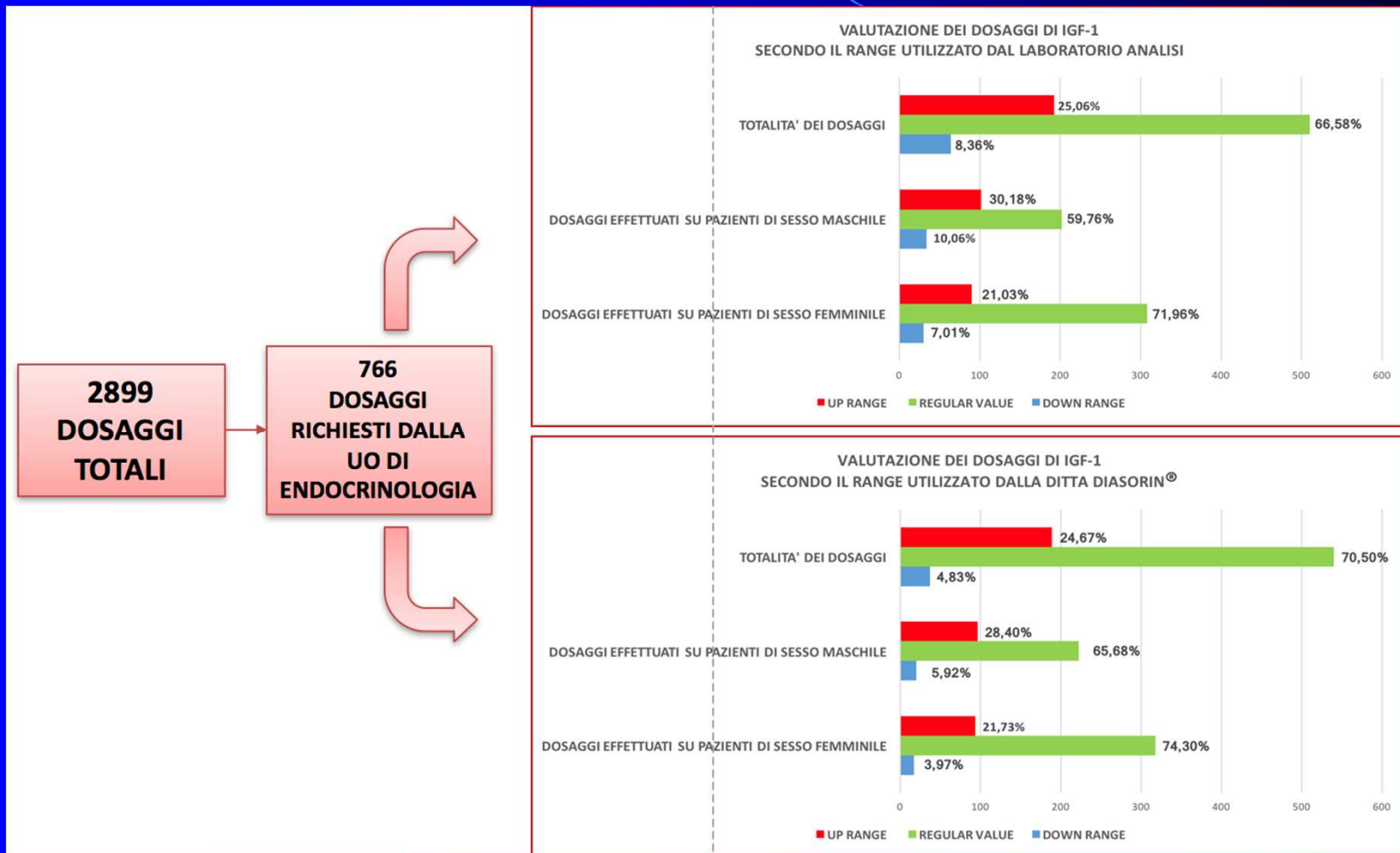


## Consensus Statement on the Standardization and Evaluation of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor Assays

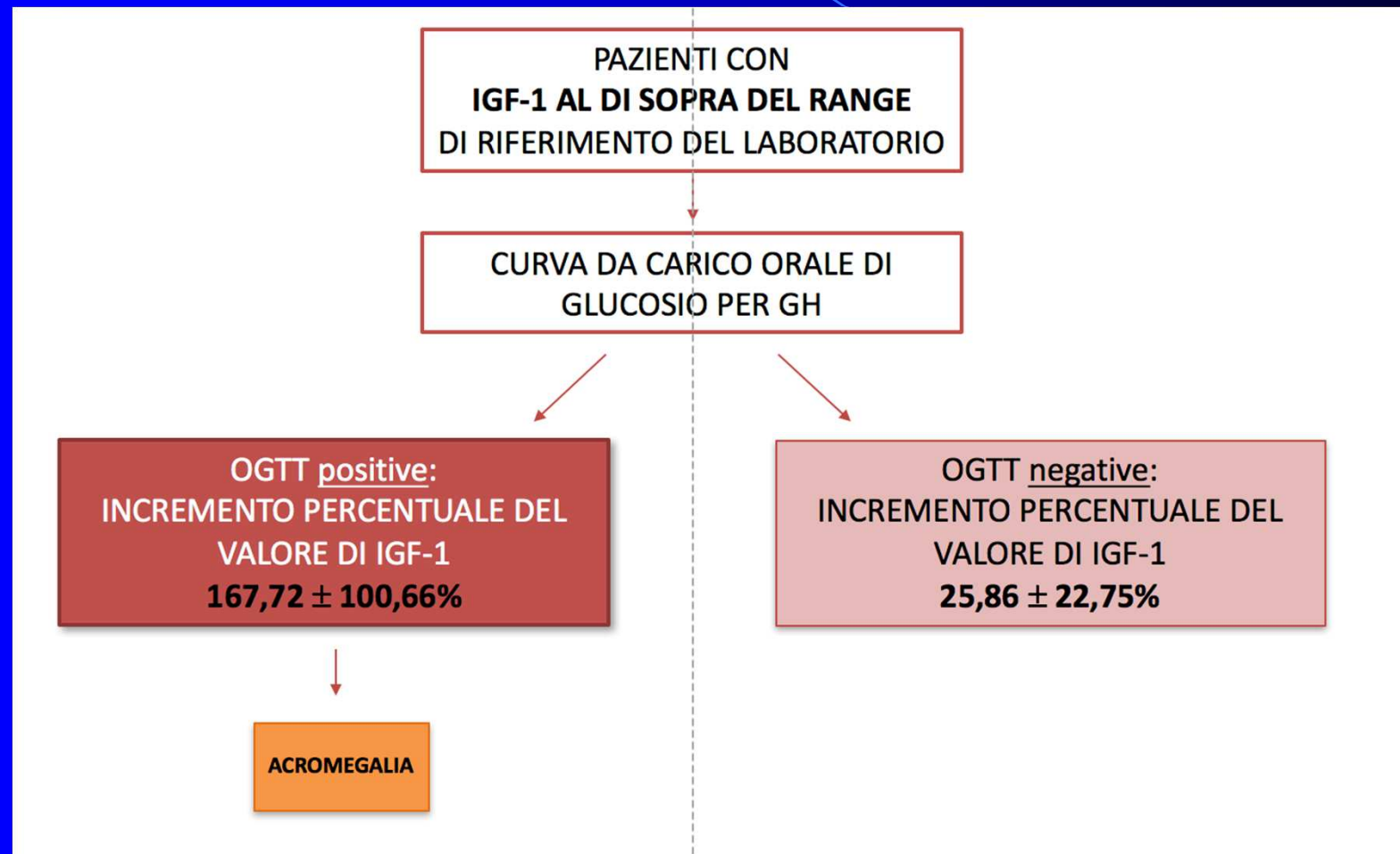
David R. Clemmons,<sup>1\*</sup> on behalf of the conference participants



# DOSAGGIO IGF1: LA NOSTRA ESPERIENZA



# DOSAGGIO IGF1: LA NOSTRA ESPERIENZA



# DOSAGGIO IGF1: LA NOSTRA ESPERIENZA



# TAKE HOME MESSAGE



*Grazie  
per l'attenzione ....*

