Trattamento della cachessia con grelina in pazienti con BPCO*

Noritoshi Nagaya, MD; Takefumi Itoh, MD; Shinsuke Murakami, MD; Hideo Oya, MD; Masaaki Uematsu, MD; Kunio Miyatake, MD; Kenji Kangawa, PhD

Oggetto dello studio: **La grelina è un nuovo peptide rilasciante l'ormone della crescita (GH) in grado anche di indurre un bilancio energetico positivo riducendo l'utilizzo del grasso e stimolando l'appetito attraverso meccanismi GH-indipendenti. In questo studio abbiamo valutato se la grelina migliora lo stato di cachessia e la capacità funzionale in pazienti affetti da BPCO.**
Metodi: **Questo è uno studio pilota in aperto. La grelina umana (2 µg/kg bid) è stata somministrata per via endovenosa per tre settimane a 7 pazienti cachettici affetti da BPCO. Prima e dopo la terapia con grelina sono stati misurati i seguenti parametri: quantità di cibo consumata, composizione corporea, forza muscolare, capacità d'esercizio, funzionalità polmonare e attività nervosa di tipo simpatico.**
Risultati: **Una singola somministrazione di grelina è stata in grado di aumentare marcatamente i livelli sierici di GH (livelli 21 volte superiori). Il trattamento per tre settimane con grelina ha determinato un significativo aumento del peso corporeo medio (± ES) (da 49,3 ± 3,6 a 50,3 ± 3,8 kg; $p < 0,05$). La quantità di cibo consumata è risultata significativamente aumentata durante la somministrazione di grelina. La grelina ha aumentato la massa magra corporea e la forza muscolare sia periferica che respiratoria. La grelina ha aumentato significativamente il punteggio di prestazione di Karnofsky e la distanza percorsa in 6 minuti (da 370 ± 30 a 432 ± 35 m; $p < 0,05$) sebbene non abbia modificato in maniera significativa la funzionalità polmonare. La grelina ha attenuato l'ipertono simpatico, così come indicato da una marcata caduta dei livelli di noradrenalina plasmatica (da 889 ± 123 a 597 ± 116 pg/ml; $p < 0,05$).**
Conclusioni: **Questi risultati preliminari suggeriscono che la ripetuta somministrazione di grelina sia in grado di migliorare la composizione corporea, il catabolismo muscolare, la capacità funzionale e l'ipertono simpatico nei pazienti cachettici affetti da BPCO.**

(CHEST Edizione Italiana 2005; 4:16-22)

Parole chiave: cachessia; ostruzione cronica; capacità d'esercizio; grelina; nutrizione

Abbreviazioni: GH = ormone della crescita; IGF = fattore di crescita insulino-simile

La cachessia, uno stato catabolico caratterizzato da perdita di peso e catabolismo muscolare, colpisce frequentemente i pazienti con BPCO ed è un forte fattore di rischio indipendente per la mortalità.[1-4] La cachessia, inoltre, interessa non solo la muscolatura respiratoria, ma anche la muscolatura scheletrica periferica, peggiorando la qualità di vita dei pazienti affetti da BPCO. Comunque, nessun farmaco si è ancora dimostrato promettente nel migliorare la cachessia polmonare.

La grelina è un nuovo peptide rilasciante l'ormone della crescita (GH) che è stato isolato dallo stomaco ed è stato identificato come un ligando endogeno per il recettore del GH secretagogo.[5] Pertanto, la grelina potrebbe indurre effetti positivi sulla forza muscolare e sul metabolismo energetico attraverso un meccanismo GH-dipendente. Peraltro, la grelina induce un bilancio energetico positivo e un aumento

*Dal Dipartimento di Medicina Interna (Dott. Nagaya, Itoh, Murakami, Oya, e Miyatake), Centro Cardiovascolare Nazionale, Osaka, Giappone; Divisione Cardiovascolare (Dott, Uematsu), Ospedale Kansai Rosai, Hyogo, Giappone; e Dipartimento di Biochimica (Dott. Kangawa), Istituto di Ricerca del Centro Cardiovascolare Nazionale, Osaka, Giappone.
Questo studio è stato supportato dalla Sovvenzione di Ricerca per le Malattie Cardiovascolari (16C-6) del Ministero della Salute, del Lavoro e dell'Assistenza; dalla Fondazione Mochida Memorial per la Ricerca Medica e Farmacologica; e dalla Promozione di Studi Fondamentali nella Scienza Medica dell'Organizzazione per la Sicurezza Farmacologica e la Ricerca del Giappone.

Manoscritto ricevuto il 12 agosto 2004; revisione accettata il 15 febbraio 2005.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Noritoshi Nagaya, MD, Dipartimento di Medicina Interna, Centro Cardiovascolare Nazionale, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Giappone; e-mail: nnagaya@ri.ncvc.go.jp

(CHEST 2005; 128:1187-1193)

di peso riducendo l'utilizzo del grasso e stimolando il consumo di cibo mediante meccanismi GH-indipendenti. In modo interessante, è stato dimostrato che la grelina agisce direttamente sul SNC per ridurre l'attività nervosa simpatica,[8,9] la qual cosa può attenuare l'esagerato dispendio energetico nei pazienti affetti da BPCO. Uno studio sperimentale ha dimostrato che la somministrazione ripetuta di grelina migliora la cachessia in ratti con insufficienza cardiaca.[10] Questi risultati sostengono la possibilità che la somministrazione di grelina possa migliorare anche la cachessia polmonare.

Pertanto, lo scopo di questo studio è stato di valutare gli effetti della somministrazione ripetuta di grelina sulla composizione corporea, la forza della muscolatura respiratoria e periferica e la capacità funzionale in pazienti cachettici con BPCO. Questo è uno studio pilota in aperto.

Materiali e Metodi

Pazienti studiati

Abbiamo studiato sette pazienti cachettici affetti da BPCO (cinque uomini e due donne; età media, 78 anni; range, da 76 a 80 anni). La BPCO è stata diagnosticata secondo i criteri della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. La cachessia è stata definita come tale in pazienti con una documentata perdita di peso su base non edematosa e non intenzionale superiore al 7,5% del loro precedente peso normale per un periodo di almeno 6 mesi.[4] Tutti i pazienti erano clinicamente stabili al momento della valutazione e non avevano evidenza di altri stati cachettici primitivi, quali cancro, patologia tiroidea, insufficienza cardiaca o epatopatia grave. Lo studio è stato approvato dal comitato etico del Centro Cardiovascolare Nazionale e tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato scritto.

Preparazione della grelina sintetica umana

La grelina sintetica umana è stata disciolta in acqua distillata con D-mannitolo al 4% e sterilizzata mediante il passaggio attraverso un filtro a 0,22 microm (Millex; Millipore Co., Bedford, MA). La grelina è stata conservata in volumi di 2 ml, ciascuno contenente 200 µg di grelina. La natura chimica e il contenuto della grelina umana nelle provette sono stati verificati tramite cromatografia in fase liquida ad alta prestazione (HPLC) e saggio radioimmunologico. Tutte le provette sono state conservate congelate a –80°C dal momento della distribuzione dalla farmacia fino al momento della preparazione per la somministrazione.

Protocollo di studio

La grelina umana (2 µg/kg, in 10 mL di soluzione) è stata somministrata e.v. a flusso costante per un tempo superiore a 60 minuti. L'infusione è stata ripetuta due volte al giorno (prima di colazione e dopo cena) per 3 settimane, Le risposte del GH alla grelina sono state misurate dopo la somministrazione iniziale. L'altezza, il peso, il punteggio di prestazione di Karnofsky, la forza muscolare periferica e respiratoria e l'apporto dietetico dei pazienti sono stati valutati al momento iniziale e dopo tre settimane di trattamento con grelina. L'assorbimetria radiografica duale, il test del cammino di 6 minuti, la spirometria e gli esami del sangue sono stati eseguiti prima e dopo la terapia con grelina. I trattamenti a lungo termine, inclusi i ß-agonisti (n = 5), gli anticolinergici (n = 5), le xantine (n = 4) e gli steroidi inalatori (n = 2) sono stati mantenuti costanti durante il protocollo di studio.

Performance status

Lo stato di prestazione di Karnofsky, una misura dell'abilità funzionale, è stato valutato dal ricercatore in base al dato oggettivo e al feed-back soggettivo del paziente, come riportato precedentemente.[11]

Apporto dietetico

Il consumo di cibo è stato calcolato per 3 giorni consecutivi prima della somministrazione di grelina e durante l'ultima settimana di terapia con grelina. Il consumo di cibo è stato calcolato in modo semiquantitativo dalle infermiere dello staff con una conta calorica basata su un metodo scalare a 10 punti (da 0 = nessun consumo a 10 = consumo pieno, 1800 kilocalorie), del quale è stato calcolato il valore medio per 3 giorni.

Composizione corporea

L'altezza dei pazienti è stata determinata con un'approssimazione di 0,5 cm, con i soggetti in piedi scalzi, Il peso corporeo è stato misurato con una bilancia basculante con un'approssimazione di 0,1 kg, con i soggetti in piedi scalzi e vestiti leggeri. L'assorbimetria radiografica duale (DPX-L; Lunar Radiation; Madison, WI) è stata eseguita per calcolare la massa magra e il contenuto minerale osseo dei pazienti.

Forza muscolare periferica e respiratoria

La forza muscolare periferica è stata misurata con la manovra della presa massima volontaria. I pazienti hanno eseguito quattro manovre per lato con un intervallo di almeno 1 minuto tra ogni manovra. È stata riportata la media dei valori migliori sui lati destro e sinistro. La forza dei muscoli respiratori è stata studiata con le prove volontarie massimali a vie aeree occluse (Vitaropov KH-101; Chest Scientific Instruments Ltd; Westerham, Regno Unito), come riportato precedentemente.[12] La massima pressione inspiratoria e la massima pressione espiratoria sono state misurate a partire dalla capacità funzionale residua. I pazienti hanno eseguito quattro manovre ed è stato considerato il valore più alto.

Test di funzionalità respiratoria

Tutti i pazienti con BPCO hanno eseguito i test di funzionalità respiratoria prima e dopo la terapia con grelina. I loro volumi polmonari sono stati misurati con il metodo della diluizione dell'elio e i flussi espiratori forzati sono stati misurati con uno spirometro a flusso (FUDAC 70; Fukuda Denshi; Tokyo, Giappone). Il fattore di trasferimento del monossido di carbonio è stato misurato con il metodo del respiro singolo. I valori di funzionalità polmonare sono stati espressi come percentuale dei valori predetti.[13] I valori dei gas nel sangue arterioso sono stati misurati a riposo da un analizzatore di gas (ABL 720; Radiometer; Copenhagen, Danimarca).

Test del cammino di 6 minuti

Il test del cammino di 6 minuti è stato eseguito in tutti i pazienti secondo un protocollo standard.[14] Ai soggetti è stato spiegato di camminare al loro passo, ma di coprire la maggior distanza possibile in 6 minuti. I pazienti hanno tollerato il test del cammino di 6 minuti senza alcun effetto avverso.

Esami del sangue e analisi

I campioni di sangue sono stati prelevati dalla vena antecubitale dopo 30 minuti di riposo a letto al mattino dopo il digiuno notturno. I livelli sierici di GH e di fattore della crescita insulino-simile (IGF-1) sono stati misurati con saggio immunoradiometrico (Ab Bead HGH Eiken; Eiken Chemical Co, Ltd; Tokyo, Giappone e Somatomedin CII Bayer, Bayer Medical Ltd; Tokyo, Giappone). La noradrenalina plasmatica è stata misurata con la cromatografia in fase liquida ad alta prestazione (HLC8030; Tosoh Co; Tokyo, Giappone). Il cortisolo e l'insulina sierici sono stati misurati mediante saggio immunoenzimatico (AIA-PACK CORT, AIA-PACK IRI; Tosoh Co). I livelli sierici del fattore di crescita tumorale α e dell'interleuchina 6 sono stati misurati mediante saggio immunoenzimatico (Quantikine HS, R e D Systems Inc; Minneapolis, MN e TFB kit, TFB Co, Ltd; Tokyo, Giappone).

Analisi statistica

I valori numerici sono stati espressi come media (± ES) se non altrimenti indicato. I cambiamenti dei parametri considerati durante il trattamento sono stati analizzati con il test t di Student per dati appaiati. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Risultati

La somministrazione di grelina ha causato una sensazione transitoria di calore e sonnolenza in tre pazienti. Un paziente ha avuto leggermente sete durante l'infusione di grelina. A parte questi effetti minori, tutti i soggetti hanno tollerato la somministrazione di grelina per 3 settimane senza incidenti.

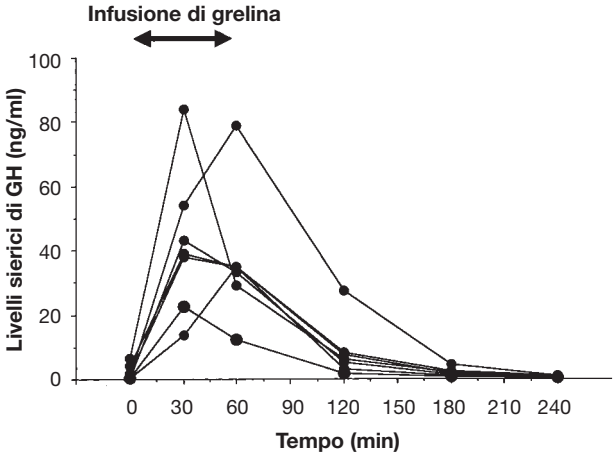

Figura 1. Variazioni nei livelli sierici di GH dopo una singola somministrazione di grelina in pazienti con BPCO.

Effetti della grelina sulla funzione somatotropa

Una singola somministrazione di grelina ha aumentato notevolmente i livelli sierici di GH (valori basali, 2,0 ± 2,3 ng/ml; valori di picco 42,1 ± 23,0 ng/ml; $p < 0,001$) [Figura 1]. La grelina ha tendenzialmente aumentato i livelli sierici di IGF-1 (da 92 ± 13 a 10 ± 15 ng/ml; differenza non significativa), sebbene non abbia raggiunto la significatività statistica.

Effetti della grelina sul consumo di cibo, il peso corporeo e la massa magra

La somministrazione di grelina ha stimolato l'appetito in sei dei sette pazienti studiati. L'analisi semiquantitativa ha dimostrato anche che il trattamento con grelina ha aumentato il consumo di cibo nei pazienti con BPCO (Figura 2, a *sinistra, A*). La somministrazione di grelina per tre settimane ha significativamente aumentato il peso corporeo (da 49,3 ± 3,6 a 50,3 ± 3,8 kg; $p < 0,05$) [Figura 2, *nel centro, B*] e l'indice di massa corporea (da 18,6 ± 0,7 a 19,1 ± 0,8 kg; $p < 0,05$). La grelina ha aumentato la massa magra (da 38,2 ± 6,5 a 38,9 ± 6,4 kg; $p < 0,05$) [Figura 2, a *destra, C*], ma non il contenuto minerale osseo o la massa grassa.

Effetti della grelina sulla forza muscolare

La forza di presa dei pazienti era significativamente aumentata dalla terapia con grelina (da 21,5 ± 6,2 a 24,2 ± 6,8 kg; $p < 0,05$) [Figura 3, *a sinistra, A*], Inoltre, la grelina ha aumentato significativamente la forza dei muscoli respiratori, come dimostrato dall'aumento sia della massima pressione inspiratoria (da 54 ± 18 a 64 ± 23 cmH_2O; $p < 0,05$) [Figura 3, *nel centro, B*] che della massima pressione espiratoria (da 47 ± 14 a 57 ± 20 cm H_2O; $p = 0,05$) [Figura 3, *a destra, C*].

Effetti della grelina sulla capacità funzionale

Il trattamento con grelina ha aumentato significativamente lo stato di prestazione di Karnofsky, un indice della capacità funzionale (da 63 ± 8 a 80 ± 12; $p < 0,01$) [Figura 4, *a sinistra, A*], Inoltre, la grelina ha aumentato significativamente la distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti (da 370 ± 30 a 432 ± 35 m; $p < 0,05$) [Figura 4, *a destra, B*].

La terapia con grelina non ha modificato in maniera significativa i parametri di funzionalità polmonare ottenuti con la spirometria (Tabella 1). Né la PaO_2 né la $PaCO_2$ si sono modificate durante il trattamento.

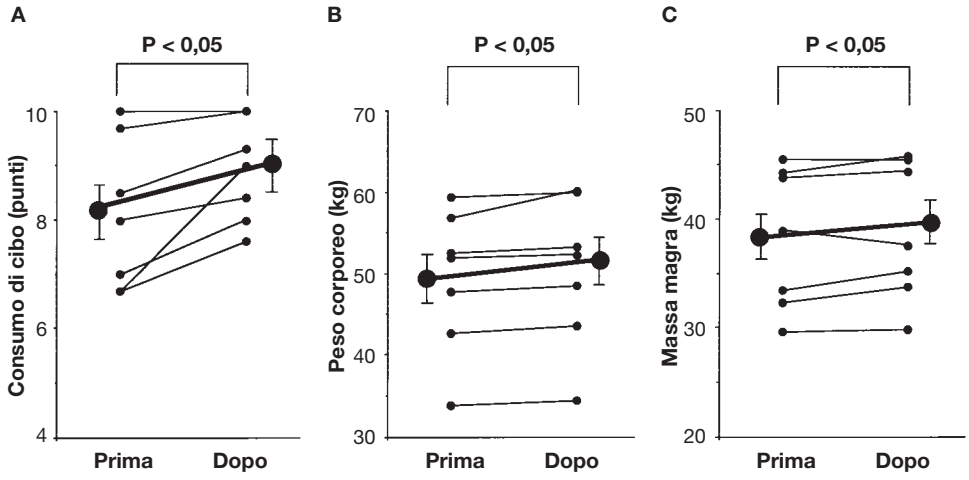

FIGURA 2. Effetti della somministrazione di grelina per 3 settimane sul consumo di cibo (a *sinistra, A*), il peso corporeo (nel *centro, B*) e la massa magra (a *destra, C*).

Effetti della grelina sull'attività del sistema nervoso simpatico e sui livelli di altri ormoni

I livelli plasmatici di noradrenalina nei pazienti con BPCO erano significativamente più elevati rispetto al valore normale che era determinato dai dati ricavati in soggetti sani in 10 anni (889 ± 123 contro 193 ± 8 pg/ml; $p < 0,05$), La somministrazione di grelina per 3 settimane ha ridotto marcatamente i livelli plasmatici di noradrenalina in pazienti con BPCO (da 889 ± 123 a 597 ± 116 pg/ml; $p < 0,05$) [Figura 5], La grelina non ha modificato significativamente i livelli circolanti di glucosio, insulina, cortisolo fattore di necrosi tumorale α o interleuchina 6 (Tabella 6).

DISCUSSIONE

Questa è la prima pubblicazione sull'uso della grelina in pazienti con BPCO, sebbene abbiamo recentemente pubblicato dati sugli effetti della grelina in pazienti con insufficienza cardiaca.[15] In questo studio abbiamo dimostrato che: (1) la somministrazione di grelina ha incrementato significativamente i livelli sierici di GH in pazienti con BPCO; (2) la somministrazione ripetuta di grelina ha stimolato l'apporto nutrizionale e ha aumentato il peso corporeo e la massa magra; (3) il trattamento con grelina ha incrementato la forza dei muscoli periferici e dei muscoli respiratori; (4) la somministrazione di grelina per 3 settimane ha aumentato la distanza percorsa nel test

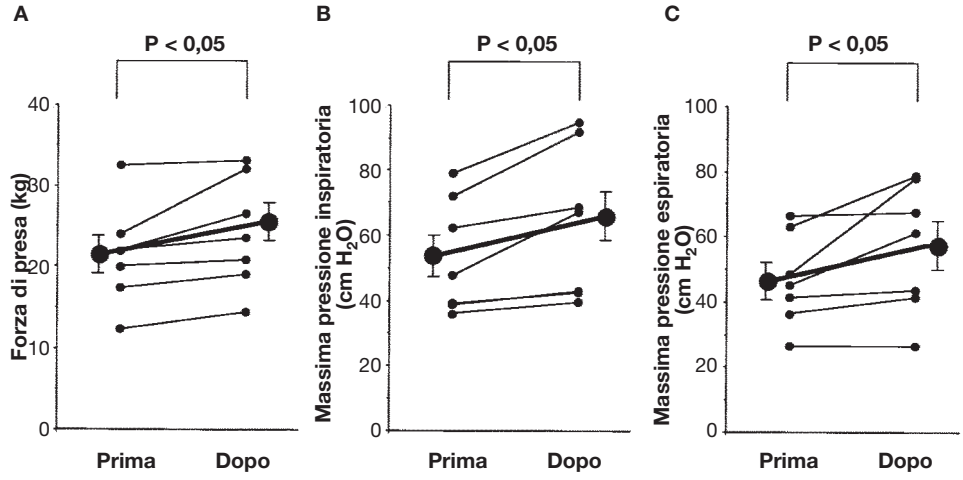

FIGURA 3. Variazioni della forza di presa (a *sinistra, A*), della massima pressione inspiratoria (nel *centro, B*) e della massima pressione espiratoria (a *destra, C*) prima e dopo terapia con grelina.

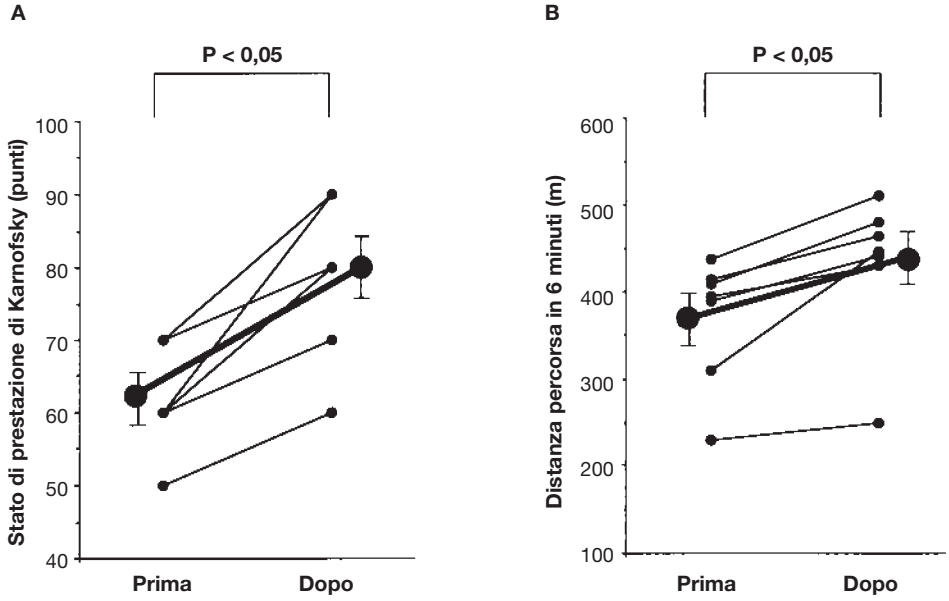

FIGURA 4. Variazioni dello stato di prestazione di Karnofsky (a sinistra, A) e della distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti (a destra, B) prima e dopo terapia con grelina.

del cammino di 6 minuti; e (5) la terapia con grelina ha portato ad una marcata riduzione dei livelli plasmatici di noradrenalina.

La cachessia, uno stato catabolico caratterizzato da perdita di peso e catabolismo muscolare, colpisce frequentemente i pazienti con BPCO ed è un forte fattore di rischio indipendente per la mortalità.[1-4] Abbiamo dimostrato che il livello plasmatico di grelina è elevato in pazienti cachettici con insufficienza cardiaca[16] ed in quelli con tumore polmonare[17] e che questo livello è inversamente proporzionale all'indice di massa corporea. Tenendo in considerazione gli effetti metabolici positivi indotti dalla grelina,[5-7] l'aumento della grelina potrebbe rappresentare un meccanismo di compenso dello squilibrio catabolico-anabolico nei pazienti cachettici. Questi dati supportano la probabilità che il supplemento di grelina possa migliorare la cachessia polmonare.

La grelina stimola fortemente il rilascio di GH attraverso un meccanismo indipendente da quello dell'ormone ipotalamico stimolante il GH.[5] L'effetto stimolante il GH della grelina si è dimostrato più potente di quello dell'ormone ipotalamico stimolante il GH.[18] Il presente studio dimostra, inoltre, che la somministrazione esogena di grelina suscita un forte rilascio di GH in pazienti con BPCO. Nei pa-

Tabella 1—*Effetti della grelina sulla funzionalità polmonare**

Parametri	Prima del trattamento	Dopo il trattamento
FEV_1, % del teorico	51,5 ± 6,7	55,9 ± 7,5
FEV_1/FVC, % del teorico	46,0 ± 6,1	48,6 ± 6,1
VC, % del teorico	84,2 ± 3,2	86,6 ± 4,7
RV, % del teorico	130,4 ± 9,7	124,2 ± 7,7
TLC, % del teorico	102,7 ± 5,5	100,7 ± 5,8
DLCO, % del teorico	67,5 ± 10,0	68,9 ± 11,5
PaO_2, mm Hg	69,0 ± 4,2	72,2 ± 4,1
$PaCO_2$, mm Hg	43,7 ± 1,7	42,8 ± 1,2

*Valori espressi come media ± EMS; VC = capacità vitale; RV = volume residuo; TLC = capacità polmonare totale; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio.

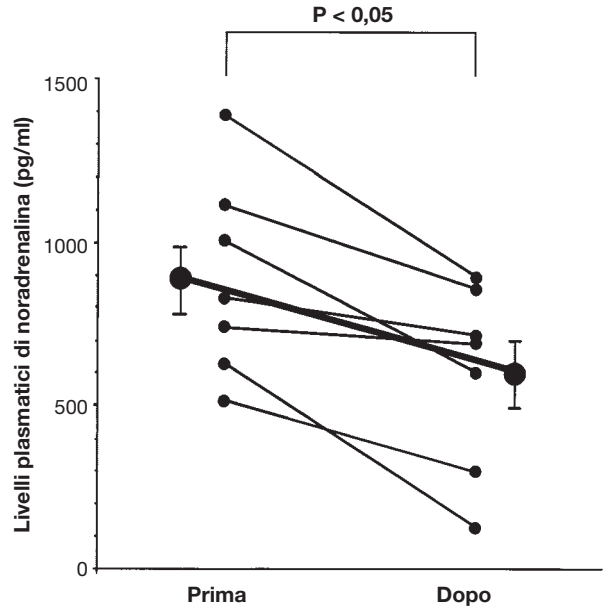

FIGURA 5. Livelli plasmatici di noradrenalina prima e dopo terapia con grelina.

Tabella 2—*Effeti della grelina sui livelli degli ormoni circolanti**

Parametri	Prima del trattamento	Dopo il trattamento
Glucosio, mg/dL	99 ± 5	100 ± 3
Insulina, µU/mL	5,4 ± 1,0	5,1 ± 1,4
Cortisolo, µg/dL	15,3 ± 1,5	15,1 ± 2,6
TNF-α, pg/mL	6,2 ± 0,8	5,7 ± 0,4
IL-6, pg/mL	5,3 ± 0,7	4,9 ± 0,6

*Valori espressi come media ± ES; TNF = fattore di crescita tumorale; IL = interleuchina.

zienti partecipanti allo studio si erano osservati perdita di peso e catabolismo muscolare. Tuttavia, la somministrazione di grelina per 3 settimane ha incrementato il peso corporeo e la massa magra dei pazienti. Ulteriormente, la terapia con grelina ha incrementato la forza dei muscoli periferici e dei muscoli respiratori, Questi risultati suggeriscono che il trattamento con grelina migliori la composizione corporea ed il catabolismo muscolare in pazienti cachettici affetti da BPCO. Sia il GH che il suo mediatore IGF-1, che sono ormoni anabolici, sono essenziali per la muscolatura scheletrica.[19,20] Così, la grelina potrebbe migliorare il catabolismo muscolare, in parte attraverso meccanismi GH-dipendenti. Uno studio precedente ha dimostrato che la somministrazione di grelina provoca un bilancio energetico positivo e aumento ponderale attraverso il calo dell'utilizzo dei grassi e l'aumento dell'utilizzo dei carboidrati tramite un meccanismo GH-indipendente.[6] In questo studio, tuttavia, la grelina non ha aumentato significativamente la massa grassa. Questa differenza potrebbe essere spiegata dal diverso dosaggio di grelina utilizzato nei due studi.

Il presente studio ha dimostrato che l'infusione di grelina aumenta l'apporto nutritivo in pazienti con BPCO. Precedenti studi su animali[7,21,22] hanno dimostrato che la grelina ha effetti stimolanti l'appetito attraverso l'attivazione dei neuroni a neuropeptide Y del nucleo arcuato dell'ipotalamo. Inoltre, la grelina è un noto antagonista dell'azione della leptina, un peptide anoressizzante, attraverso l'attivazione della via dei recettori ipotalamici NPY/Y1.[21] Così, la somministrazione di grelina potrebbe attenuare la malnutrizione della cachessia polmonare, attraverso la sua proprietà oressizzante (effetto GH-indipendente).

L'incremento dell'attività nervosa simpatica porta ad un eccessivo dispendio energetico e ad un deterioramento del bilancio energetico. Così, la noradrenalina è considerata un ormone catabolico.[23] In questo studio, il livello plasmatico di noradrenalina era elevato nei pazienti cachettici con BPCO, il che suggerisce un'esagerata attività nervosa simpatica in questi pazienti, In modo interessante, la somministrazione di grelina per 3 settimane ha portato ad un calo marcato dei livelli di noradrenalina plasmatici nei pazienti con BPCO. Un altro studio[9] ha dimostrato che la grelina agisce direttamente sul SNC nel ridurre l'attività nervosa simpatica. Così, la grelina potrebbe attenuare l'esagerato dispendio energetico nei pazienti con BPCO, probabilmente attraverso l'effetto inibitore diretto della grelina sull'attività nervosa simpatica (effetto GH-indipendente).

La somministrazione di grelina per 3 settimane ha migliorato la capacità funzionale nei pazienti con BPCO, come dimostrato dal marcato aumento dello stato di prestazione di Karnofsky e dalla distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti. Un calo della capacità di esercizio è attribuibile non soltanto ad un incremento inadeguato della gittata cardiaca durante l'esercizio, che è un effetto centrale, ma anche al catabolismo muscolare, che è un effetto periferico.[24] Abbiamo dimostrato che l'infusione di grelina aumenta la gittata cardiaca nell'insufficienza cardiaca.[25] Nel presente studio, la terapia con grelina ha incrementato la massa magra e la forza della muscolatura scheletrica. Questi risultati suggeriscono che la grelina possa migliorare la capacità di esercizio fisico attraverso effetti sia centrali che periferici.

Nel presente studio la somministrazione di grelina per 3 settimane non ha modificato in maniera significativa i parametri di funzionalità polmonare nei pazienti con BPCO. Tuttavia, i risultati di questo studio suggeriscono che la grelina abbia effetti anticachettici attraverso meccanismi GH-dipendenti ed indipendenti. Anche se studi preliminari[26,27] hanno documentato gli effetti benefici del GH sulla cachessia, i risultati di studi controllati[28,29] sono stati prevalentemente negativi. Tuttavia, il presente studio ha dimostrato che la grelina ha effetti GH-indipendenti: stimola la nutrizione e inibisce l'attività nervosa simpatica. Così, la grelina potrebbe avere un ulteriore potenziale terapeutico rispetto al supplemento del GH. Il maggior limite di questo studio pilota è relativo al piccolo numero del campione e alla mancanza di un gruppo randomizzato, controllato con placebo. Eppure, tutte le modificazioni indotte dalla grelina erano in senso positivo, il che suggerisce che la grelina sia efficace nel trattamento della cachessia polmonare, Dovrebbero essere condotti studi in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, sulla base dei risultati di questo studio.

In conclusione, i nostri risultati preliminari suggeriscono che la ripetuta somministrazione di grelina migliori la composizione corporea, il catabolismo dei muscoli periferici e respiratori, la capacità funzionale e l'attività simpatica nei pazienti con BPCO.

Così, la somministrazione di grelina potrebbe rappresentare un nuovo approccio terapeutico nel trattamento della cachessia polmonare.

Bibliografia

1 Schols AM. Pulmonary cachexia. Int J Cardiol 2002; 85:101–110

2 Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease: the National Institutes of Health Intermittent Positive Breathing Trial. Am Rev Respir Dis 1989; 139:1435–1438

3 Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1856–1861

4 Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997; 349:1050–1053

5 Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402:656–660

6 Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature 2000; 407:908–913

7 Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 2001; 409:194–198

8 Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. Am J Physiol 2001; 280:R1483–R1487

9 Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, et al. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. Hypertension 2002; 40:694–699

10 Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. Circulation 2001; 104:1430–1435

11 Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T, et al. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. Chest 2002; 122:421–428

12 Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized, controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1800–1806

13 Berglund E, Birath G, Bjure J, et al. Spirometric studies in normal subjects. Acta Med Scand 1963; 173:185–191

14 Woo MA, Moser DK, Stevenson LW, et al. Six-minute walk test and heart rate variability: lack of association in advanced stages of heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1997; 6:348–354

15 Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. Circulation 2004; 110:3674–3679

16 Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating levels of ghrelin in the cachexia associated with chronic heart failure. Circulation 2001; 104:2034–2038

17 Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. Clin Cancer Res 2003; 9:774–778

18 Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:4908–4911

19 Amato G, Carella C, Fazio S, et al. Body composition, bone metabolism, heart structure and function in growth hormone deficient adults before and after growth hormone replacement therapy at low doses. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1671–1676

20 Bark TH, McNurlan MA, Lang CH, et al. Increased protein synthesis after acute IGF-I or insulin infusion is localized to muscle in mice. Am J Physiol 1998; 275:E118–E123

21 Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. Diabetes 2001; 50:227–232

22 Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. Endocrinology 2000; 141:4325–4328

23 Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation 1997; 96:526–534

24 Anderson P, Saltin B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. J Appl Physiol 1985; 366:233–249

25 Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, et al. Hemodynamic, renal and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5854–5859

26 Pape GS, Friedman M, Underwood LE, et al. The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. Chest 1991; 99:1495–1500

27 Papadakis MA, Grady DG, Black D, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. Ann Intern Med 1996; 124:708–716

28 Pichard C, Kyle U, Chevrolet JC, et al. Lack of effects of recombinant growth hormone on muscle function in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a prospective. Crit Care Med 1996; 24:403–413

29 Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized, controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1800-1806