

May growth hormone and IGF-1 concentrations be used in the stratification of additional cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction?

Možno koncentrácie rastového hormónu a IGF-1 využiť pri stratifikácii ďalšieho kardiovaskulárneho rizika u pacientov po akútnom infarkte myokardu?

Mechirova V, Pytliak M, Vargova V, Franko S, Mandulakova A

I. Internal Clinic, Faculty of Medicine, University of Pavol Jozef Safarik, Kosice, Slovak Republic

Mechirová V, Pytliak M, Vargová V, Franko Š, Manduláková A. **Možno koncentrácie rastového hormónu a IGF-1 využiť pri stratifikácii ďalšieho kardiovaskulárneho rizika u pacientov po akútnom infarkte myokardu?** Cardiology Lett. 2012;21(5):397–405

Abstrakt. *Úvod:* V ostatnom čase sa výskum v kardiológii zameriaval aj na hľadanie vhodných biochemických markerov pri ďalšej stratifikácii kardiovaskulárneho rizika. Manažment pacientov s kardiovaskulárnym ochorením by profitoval z validných markerov zvýšeného rizika, čo by pomohlo optimalizovať liečbu. Cieľom tejto štúdie bolo porovnať koncentrácie rastového hormónu a inzulínu podobného rastového faktora-1 (IGF-1) u pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM) hospitalizovaných na jednotke intenzívnej starostlivosti v porovnaní s kontrolnou skupinou. Navyše sme zisťovali asociáciu medzi koncentraciami rastového hormónu a IGF-1 s markermi poškodenia myokardu (troponín T) a ich koreláciu s ejekčnou frakciou ľavej komory meranej na siedmy deň po infarkte.

Súbor a metódy: Vyšetřili sme skupinu 15 pacientov vo veku 50 – 60 rokov s akútnym infarktom myokardu (STEMI aj NSTEMI). Kontrolnú skupinu tvorilo sedem pacientov, ktorí boli prijatí do nemocnice kvôli diferenciálnej diagnostike bolestí na hrudníku.

Mechirova V, Pytliak M, Vargova V, Franko S, Mandulakova A. **May growth hormone and IGF-1 concentrations be used in the stratification of additional cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction?** Cardiology Lett. 2012;21(5):397–405

Abstract. *Introduction:* Research in cardiology has recently also focused on finding suitable biochemical markers for additional cardiovascular risk stratification. Management of patients with cardiovascular diseases would benefit from valid markers of increased risk, and so help to optimize their treatment. The aim of this study was to compare the concentrations of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor – 1 (IGF-1) with patients with acute myocardial infarction (AMI) hospitalized in the intensive care unit compared with the control group. In addition, we investigated the association between the concentrations of GH and IGF-1 with markers of myocardial damage (troponin T) and their correlation with the left ventricular ejection fraction measured on the seventh day after the attack. *Patients and methods:* We examined a group of 15 patients aged 50–60 years with acute myocardial infarction (STEMI and NSTEMI). The control group consisted of 7 patients who were admitted to hospital due to the differential diagnosis of chest

Z I. Internej kliniky, Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a UN v Košiciach, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 21. júna 2011; prijaté dňa 5. septembra 2012

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Viola Mechirová, CSc., I. Interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika, Tr. SNP 1, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: viola_mechirova@yahoo.com

I. Internal Clinic, Faculty of Medicine, University of Pavol Jozef Safarik, University Hospital, Kosice, Slovak Republic

Manuscript received June 21, 2011; accepted for publication September 5, 2012

Address for correspondence: Prof. MUDr. Viola Mechirova, CSc., I. Internal Clinic, Faculty of Medicine, University of Pavol Jozef Safarik, University Hospital, Kosice, Tr. SNP 1, 040 11 Kosice, Slovak Republic, e-mail: viola_mechirova@yahoo.com

Rastový hormón a IGF-1 boli stanovené v perakútnej fáze infarktu myokardu (4,5 h $\pm$ 0,5 h od nástupu bolesti na hrudníku) a na siedmy deň po nástupe bolesti. Echokardiografia bola realizovaná siedmy deň hospitalizácie.

Výsledky: Pri porovnaní koncentrácií rastového hormónu mali pacienti s AIM signifikantne vyššie koncentrácie rastového hormónu v perakútnej fáze ($p < 0,001$) a nesignifikantne vyššie na siedmy deň hospitalizácie ako pacienti z kontrolnej skupiny. U pacientov s AIM boli koncentrácie rastového hormónu 2 – 3-násobne vyššie v perakútnej fáze ako na siedmy deň hospitalizácie ($p < 0,01$). Koncentrácie rastového hormónu pozitívne korelovali s koncentraciami troponínu T ($p = 0,005$) v perakútnej fáze AIM a negatívne s ejekčnou frakciou ľavej komory na siedmy deň hospitalizácie ($p = 0,0018$). Koncentrácie IGF-1 v perakútnej fáze pozitívne korelovali s ejekčnou frakciou na siedmy deň hospitalizácie ($p = 0,0005$).

Záver: Na základe týchto údajov možno predpokladať, že stanovenie koncentrácií rastového hormónu a IGF-1 v perakútnej fáze AIM by mohlo prispieť k stratifikácii ďalšieho kardiovaskulárneho rizika pacientov po akútnom infarkte, skorej detekcii rizika poškodenia systolickej funkcie ľavej komory a prípadne aj v monitoringu liečby.

Kľúčové slová: rastový hormón – IGF-1 – akútny infarkt myokardu – stratifikácia rizika

Z kardiovaskulárnych ochorení je koronárna choroba srdca jednou z najčastejších a najzávažnejších, predstavuje hlavnú príčinu mortality chorých, predovšetkým jej akútna forma – infarkt myokardu. Mortalita pri akútnom infarkte myokardu (AIM) je asi 30 %, z toho viac ako polovica postihnutých zomiera v prvom mesiaci. Takmer k polovici úmrtí pri akútnom infarkte myokardu dôjde dokonca ešte v prednemocničnej fáze, obvykle do dvoch hodín od začiatku príznakov (1).

Po prekonanom infarkte myokardu je riziko vzniku re-infarktu vyššie ako riziko vzniku infarktu v ostatnej populácii. Vzhľadom na možné komplikácie rôzneho stupňa a významu, úmrtia, zmenenú kvalitu života, poruchy psychiky, sociálno-ekonomické faktory (práceschopnosť, invalidizáciu atď.) sa najperspektívnejším opatrením javí prevencia koronárnej choroby srdca.

IGF-1 (Insulin-like growth factor-1 – inzulínu podobný rastový faktor-1) je pleiotropný, rast podporujúci peptid, ktorý vzniká najmä v pečeni po predchádzajúcej stimulácii rastovým hormónom (GH – growth hormone). Exprimovaný je však aj inými bunkami, napríklad kardiomyocytmi a endotelovými bunkami koronárnych artérií (2). IGF-1 môže aktivovať draslíkové kanály a tým podporovať dilatáciu arteriál (3), indukuje produkciu oxidu dusnatého endotelovými bunkami (4) a výrazne znižuje koncentrácie intracelulárneho kalcia (5). Týmto mechanizmami znižuje veľkosť infarktového ložiska vo viacerých modeloch ischemie myokardu (6).

pain. Both GH and IGF-1 were determined in the peracute phase of myocardial infarction (4.5 hours $\pm$ 0.5 hours from the onset of chest pain), and on the seventh day after the onset of pain. Echocardiography was performed on the seventh day of hospitalization.

Results: When comparing the concentrations of GH, the patients with AMI had significantly higher concentrations of GH in the peracute phase ($p < 0.001$) and insignificantly higher on the seventh day of hospitalization than the patients in the control group. In patients with AMI, GH concentrations were 2-3 times higher in the peracute stage than on the seventh day of hospitalization ($p < 0.01$). Concentrations of GH positively correlated with concentrations of troponin T ($p = 0.005$) in the peracute phase of AMI and negatively with left ventricular ejection fraction on the 7th day of hospitalization ($p = 0.0018$). Concentrations of IGF-1 in the peracute phase positively correlated with the ejection fraction on the seventh day of hospitalization ($p = 0.0005$).

Conclusion: Based on the above data, it may be assumed that the determination of GH and IGF-1 concentrations in the peracute phase of AMI could help stratification of additional cardiovascular risk for patients after acute infarction, early detection of the risk of damage to the left ventricular systolic function, and possibly in monitoring the treatment.

Key words: growth hormone (GH) – IGF-1 – acute myocardial infarction – risk stratification

From among cardiovascular diseases, coronary heart disease is one of the most common and most serious: it is the main cause of mortality of patients, especially in its acute form – the myocardial infarction. Mortality in acute myocardial infarction (AMI) is about 30%, of which more than half of affected die within the first month. Almost half of the deaths from acute myocardial infarction occur even in the pre-hospital phase, usually within two hours of the onset of symptoms (1).

After the first of myocardial infarction the risk of re-infarction is greater than the risk of heart attacks in the remaining general population. Because of potential complications of varying degrees and significance, death, changed quality of life, mental disorders, socio-economic factors (sick leave, disability, etc.), prevention of coronary heart disease appears to be the most promising measure to be taken.

IGF-1 (insulin-like growth factor-1) is the pleiotropic, growth-promoting peptide that is produced mainly in the liver after prior stimulation of GH. It is, however, expressed by other cells, for example by cardiomyocytes and coronary artery endothelial cells (2). IGF-1 may activate potassium channels, promoting in this way dilatation of arterioles (3), it induces the nitric oxide production by endothelial cells (4), and significantly reduces the concentration of intracellular calcium (5). By the operation of these mechanisms, it reduces the size of the infarction focus in several models of myocardial ischemia (6).

Kardiomyocyty strácajú schopnosť delenia sa tesne po narodení, preto sa ich strata zapríčinená nekrozou po akútnom infarkte myokardu nedá nahradiť novým funkčným tkanivom. Na postihnutom mieste dochádza k deleniu fibroblastov, ktoré je spojené so vznikom jazvy a hypertrofiou viabilných kardiomyocytov v jej okolí. Pri rozsiahlych infarktoch myokardu preto dochádza k remodelácii komory s obmedzením jej funkcie. IGF-1 podporuje hypertrofiu viabilných kardiomyocytov (7). Exprimácia IGF-1 mRNA kardiomyocytmi sa zvyšuje priamo úmerne tlakovému preťaženiu ľavej komory a veľkosti infarktového ložiska. Jej hladiny sa normalizujú po dosiahnutí potrebnej hypertrofickej odpovede, aj napriek pretrvávajúcemu tlakovému preťaženiu (8). Z uvedeného vyplýva, že koncentrácie IGF-1 a nepriamo aj GH by mohli byť markerom veľkosti infarktového ložiska a iniciálnej remodelácie ľavej komory v skorej fáze infarktu myokardu s možným uplatnením v rámci stratifikácie pokračujúceho kardiovaskulárneho rizika konkrétneho pacienta. Cieľom tejto práce bolo overiť tieto skutočnosti.

Súbor a metodiky

Výšetrovanú skupinu tvorilo 15 pacientov, vo vekovej kategórii 50 – 60 rokov, s akútnym infarktom myokardu – STEMI a NSTEMI, ktorí boli hospitalizovaní na I. Internej klinike UNLP v Košiciach a na JIS nemocnice vo Vranove nad Topľou. Diagnóza akútneho infarktu myokardu bola stanovená na základe klinických prejavov ischemie, EKG kritérií a pozitivity markerov myokardového poškodenia. Výberovými kritériami boli vek, primoinfarkt a príjazd do nemocnice do piatich hodín od vzniku príznakov AIM.

Všetci pacienti boli liečení podľa odporúčaní Slovenskej kardiologickej spoločnosti pre akútny infarkt myokardu.

V skupine s akútnym infarktom myokardu mali piati pacienti diagnostikovaný NSTEMI a desiat STEMI. Tria pacienti mali v predchorbí už dokumentovanú koronárnu chorobu srdca v zmysle stabilnej angina pectoris. Piat pacienti boli privedení RLP do troch hodín od vzniku stenokardií. Tým bola podľa odporúčaných postupov podaná systémová trombolýza tenekteplázou, dávka bola určená podľa hmotnosti, a následne boli do 24 hodín preložení do špecializovaného kardiovaskulárneho centra za účelom koronárnej intervencie, z toho boli dvaja pacienti preložení akútne k záchrannej „rescue“ PCI (primárna koronárna intervencia) po neúspechu trombolýzy a pretrvávajúcej stenokardií. Desiat pacienti boli privedení RLP po viac ako troch hodinách od vzniku príznakov s mediánom 4,5 hodiny $\pm$ 30 minút. Štyria z nich boli po krátkom časovom intervale potrebnom na dohodnutie preloženia (asi 30 min) priamo odoslaní do špecializovaného centra. Jedna z týchto pacientiek odmietla preloženie za účelom PCI, preto jej bola podaná iba trombolýza. Pacienti po

Cardiomyocytes lose their ability to divide shortly after birth, so their loss due to necrosis after the acute myocardial infarction cannot be replaced by new functional tissue. Division of fibroblasts occurs in the affected area, which is associated with the formation of a scar and hypertrophy of viable cardiomyocytes in its neighbourhood. As a result, ventricular remodelling occurs in extensive myocardial infarction, with limitation of its function. IGF-1 promotes hypertrophy of viable cardiomyocytes (7). Expression of IGF-1 mRNA by cardiomyocytes increases directly in proportion to the pressure overload of the left ventricle and the infarct focus size. The levels are normalized after reaching the required hypertrophic response, this even despite the persistent pressure overload (8). It follows that the concentration of IGF-1 and indirectly also that of GH, could be a marker of the infarct focus size, and of the initial remodelling of the left ventricle in the early phase of myocardial infarction, with potential application in the cardiovascular risk stratification of the patient concerned. The aim of this study was to verify these facts.

Patients and methods

The investigated group consisted of 15 patients in the age group between 50 and 60 years, with acute myocardial infarction - STEMI and NSTEMI, who were hospitalized in the ICU of the hospital in Vranov nad Topľou. The diagnosis of acute myocardial infarction was determined based on clinical manifestations of ischemia, ECG criteria, and positive markers of myocardial damage. The selection criteria included age prime infarct, and the arrival in hospital within five hours after the onset of AMI symptoms. All of the patients were treated according to the recommendations of the Slovak Society of Cardiology for acute myocardial infarction.

In the group with acute myocardial infarction, five of the patients were diagnosed with NSTEMI and ten of them with STEMI. Three patients had had already documented in their anamneses coronary heart disease in: stable angina pectoris. Five of the patients were brought in by the MES (Medical Emergency Service) 3 hours after the onset of stenocardia. In accordance with the recommended practice, these patients were administered systemic thrombolytic tenecteplase its dose having been determined by weight) and they subsequently were transferred within 24 hours to a specialized cardiovascular centre with the aim of performing coronary intervention: two of the five patients were transferred to an acute emergency “rescue” PCI (primary coronary intervention) after thrombolysis failure and stenocardia. Ten of the patients were brought in by the MES and than three hours from the onset of symptoms, with a median of 4.5 hours $\pm$ 30 minutes. Four of them were, after a short period, required to negotiate transfer (approx. 30 min.) and sent directly to a specialized centre. One of these patients (a female) refused transfer for PCI, so only thrombolysis was administered. After

Tabuľka 1 Charakteristika súboru**Table 1** Response file

	Pacienti s IM (Patients with MI) (n = 15)	Kontrolná skupina (Control group) (n = 7)
Vek (Age)	56,37 ± 4,13	54,96 ± 2,48
Muži/Ženy (Men/Women)	9/6	4/3
BMI (kg/m ²)	26,54 ± 4,03	25,87 ± 3,65
Hypertenzia (Hypertension) M/Ž (M/W)	8 (5/3)	3 (2/1)
Diabetes mellitus M/Ž (M/W)	5 (2/3)	2 (1/1)
Dyslipidémia (Dyslipidaemia)	liečená: 4, novozistená: 4 (treated: 4, newly diagnosed: 4)	liečená: 2 (treated: 2)
Fajčenie (Smoking) M/Ž (M/W)	5 (4/1)	2 (2/0)
Dokumentovaná ISCH (Diagnosed CAD) M/Ž (M/W)	3 (2/1)	–
NSTEMI M/Ž (M/W)	5 (3/2)	–
STEMI M/Ž (M/W)	10 (6/4)	–
– PCI (primárna/sekundárna) (primary/secondary)	4/10	–
– trombolýza (thrombolysis)	6	–
Úmrtie do 6 mesiacov (Death within 6 months)	1	–

BMI – Body mass index, ISCH – ischemická choroba srdca (CAD – Coronary artery disease), PCI – perkutánná koronárna intervencia (Percutaneous coronary intervention)

absolvovaní PCI boli preložený späť na interné oddelenie do 4 – 5 dní. Po ukončení hospitalizácie boli pacienti ďalej sledovaní v kardiologickej ambulancii približne šesť mesiacov, počas ktorých jeden pacient exitoval 46. deň po AIM na refraktérne srdcové zlyhanie.

Kontrolnú skupinu tvorili siedmi pacienti, ktorí boli prijatí na oddelenie za účelom diferenciálnej diagnostiky bolesti na hrudníku. Títo pacienti mali normálny EKG záznam, negatívne markery poškodenia myokardu a u indikovaných pacientov (v rámci diferenciálnej diagnostiky bolesti na hrudníku) aj negatívny výsledok počas hospitalizácie realizovaného ergometrického vyšetrenia. Charakteristiku súboru zhrňa **tabuľka 1**.

Pacienti boli po prívode fyzikálne vyšetrení, bola odobraná základná anamnéza – čo najpresnejšie určený čas vzniku príznakov, rodinná a osobná anamnéza so zameraním na rizikové faktory, lieková a alergická anamnéza. Diplomované zdravotné sestry odoberali vzorky krvi na stanovenie krvného obrazu, základných hemokoagulačných parametrov, základnej biochémie, vrátane markerov poškodenia myokardu. Odber krvi na stanovenie GH a IGF-1 sa realizoval v perakútnej fáze 4,5 hodiny ± 30 minút po vzniku stenokardií, odber druhej vzorky na siedmy deň po AIM a získané sérum sa odoslalo do RIA laboratória.

Výšetrenie koncentrácie sledovaných laboratórnych parametrov: rastový hormón – IRMA (Immunotech), IGF-1 – IRMA (Immunotech). Laboratórium udávalo pri použitej metodike nasledujúce normy – GH: 0,16 – 13 mIU/ml, IGF-1: 162 – 248 ng/ml. Koncentrácie troponínu T boli stanovené v miestnom laboratóriu metódou elektrochemiluminizačnej imunoanalýzy (Roche).

Ďalšie vyšetrenia realizované v rámci hospitalizácie: 12-zvodový EKG záznam, RTG pľúc, echokardiografické vyšetrenie na siedmy deň po AIM.

the completion of PCI, the patients were transferred back to the internal medicine division within 4-5 days. After hospitalization the patients were followed up through a cardiac out-patient department for about 6 months, during which time one of the patients died on the 46th day after AMI due to refractory heart failure.

The control group consisted of seven patients who were admitted to the department for the purpose of differential diagnosis of chest pain. These patients had a standard ECG record, negative markers of myocardial injury, and indicated patients (in the differential diagnosis of chest pain) also had a negative stress test conducted during hospital tests. **Table 1** summarizes the characteristics of the patients.

The patients underwent physical examination after their arrival, their medical history was taken and as precisely as possible, determined the time of the emergence of symptoms, family and personal history with a focus on risk factors, and drug and allergic history. Diploma nurses collected blood samples for the determination of blood count, the basic coagulation parameters, including the basic biochemistry markers of myocardial injury. Blood collection for the determination of GH and IGF-1 was conducted in the peracute phase of 4.5 hours ± 30 minutes after the occurrence of stenocardia; the second sample was taken on the seventh day after AMI, and the serum obtained was sent to the RIA laboratory.

Examination of concentrations of the laboratory parameters observed: the growth hormone – IRMA (Immunotech), IGF-1 – IRMA (Immunotech). The laboratory reported these standards with the methodology used – GH: 0.16-13 mIU/ml IGF-1: 162-248 ng/ml. Troponin T concentrations were determined in a local laboratory by employing the electrochemiluminisation immunoassay method (Roche).

Štatistické vyhodnotenie údajov

Na vyhodnotenie štatistických údajov boli použité programy MS Excel, Arcus Quickstat Biomedical ver. 1.1. Pri jednotlivých parametroch sme určili priemer, smerodajnú odchýlku (SD), smerodajnú chybu priemeru (SEM) a medián. Na vyjadrenie miery významnosti rozdielov stredných hodnôt bol použitý Mann-Whitneyho test. Na overenie možných štatistických závislostí medzi jednotlivými sledovanými parametrami bol použitý výpočet Pearsonovho korelačného koeficientu r a jeho testovanie t-testom. Za hladinu štatistickej významnosti bola zvolená $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Pacienti s akútnym infarktom myokardu mali v $4,5 \pm 0,5$ hodine od nástupu bolesti na hrudníku štatisticky významne vyššie koncentrácie troponínu T ako pacienti v kontrolnej skupine ($p < 0,01$), ktorí mali troponín negatívny.

Hladiny GH u pacientov s AIM oproti kontrolnej skupine boli signifikantne vyššie v perakútnej fáze ($1,42 \pm 0,25$ vs. $0,48 \pm 0,07$ ng/ml, $p < 0,001$) a nesignifikantne vyššie na siedmy deň po AIM ($0,52 \pm 0,09$ vs. $0,48 \pm 0,07$).

V skupine pacientov s AIM boli hladiny GH v perakútnej fáze približne 2 – 3-násobne vyššie ako na siedmy deň po AIM ($1,42 \pm 0,25$ vs. $0,52 \pm 0,09$ ng/ml, $p < 0,01$). Túto dynamiku sme pozorovali v skupine NSTEMI, STEMI, u diabetikov aj nediabetikov.

Hladina GH v perakútnej fáze pozitívne korelovala s hodnotami troponínu T ($r = 0,68159$, $p = 0,0051$) (**obrázok 1**).

Hladina GH v perakútnej fáze negatívne korelovala s hodnotami ejekčnej frakcie meranej echokardiograficky na siedmy deň po AIM ($r = -0,733\ 747$, $p = 0,0018$) (**obrázok 2**).

Hladiny IGF-1 mali mierne klesajúcu tendenciu počas siedmich dní po AIM. V skupine s AIM boli koncentrácie IGF-1 v normálnom rozmedzí vzhľadom na vek a pohlavie, ale aj tak, po celý čas nižšie ako v kontrolnej skupine. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. Nezistili sme žiadnu koreláciu medzi koncentraciami IGF-1 a troponínu T.

Koncentrácie IGF-1 pozitívne korelovali s ejekčnou frakciou ľavej komory ($r = 0,78741$, $p = 0,0005$) (**obrázok 3**).

Takisto sa nezistila žiadna korelácia medzi hladinami GH a IGF-1 v perakútnej fáze s výsledkami PCI (**tabuľka 2**).

V ďalšom šesťmesačnom sledovaní došlo k jednému úmrtiu, a to u pacienta, diabetika, ktorý mal po AIM najnižšiu ejekčnú frakciu ľavej komory s prejavmi srdcového zlyhávania Killip III, na PCI s difúznym trojcievnym postihnutím nevhodným k CABG. Tento pacient mal súčasne najnižšiu hladinu IGF-1 a relatívne vyššiu hladinu GH. Traja ďalší pacienti indikovaní na aorto-koronárny by-pass boli úspešne odoperovaní a v období sledovania kardiopulmonálne kompenzovaní. Pacientka so STEMI, s veľmi nízkou socio-

Further examinations carried out during hospitalisation: the 12-lead ECG record, chest X-ray, echocardiography on the seventh day after AMI.

Statistical evaluation of the data

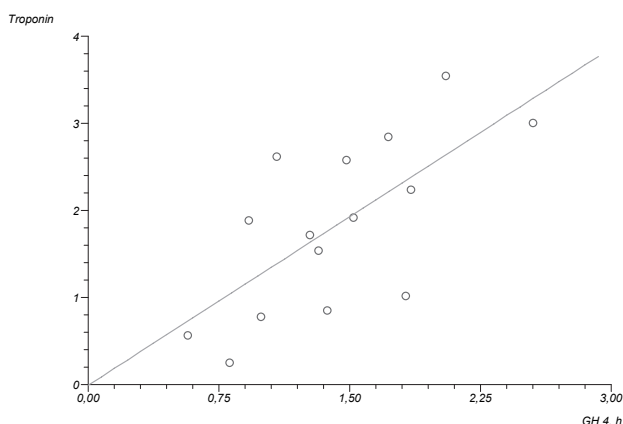
To assess the statistical data, MS Excel, Arcus Biomedical Quickstat ver. 1.1 programmes were employed. For each parameter, we determined the mean, the standard deviation (SD), the standard error of the mean (SEM), and the median. To express the level of significance of the differences in mean values, the Mann-Whitney test was used. To verify the possible statistical dependencies throughout individual parameters observed, the calculation of the Pearson correlation coefficient r and its testing by the t-test was employed. $\alpha = 0.05$ was chosen as the level of statistical significance.

Results

Patients with acute myocardial infarction within 4.5 ± 0.5 hours after the onset of chest pain had statistically significantly higher concentrations of troponin T than those in the control group ($p < 0.01$), who were troponin-negative.

GH levels in patients with AMI compared with the control group were significantly higher in the peracute phase (1.42 ± 0.25 vs. 0.48 ± 0.07 ng/ml, $p < 0.001$) and insignificantly higher on the seventh day after the AMI (0.52 ± 0.09 vs. 0.48 ± 0.07).

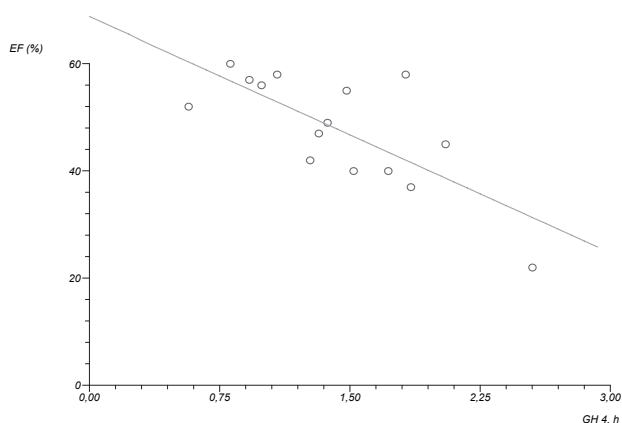
In the group of patients with AMI, the GH levels in peracute phase were about 2-3-fold higher than on the 7th day after AMI (1.42 ± 0.25 vs. 0.52 ± 0.09 ng/ml, $p < 0.01$). We observed this dynamic in the NSTEMI-



Obrázok 1 Korelácia koncentrácií troponínu T a rastového hormónu v štvrtej hodine AIM

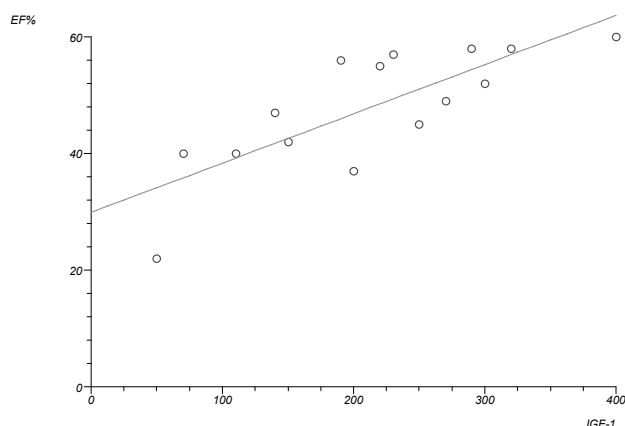
Figure 1 Correlation of troponin and GH levels concentrations measured in 4th hour after AMI

AIM – akútny infarkt myokardu (AMI – Acute myocardial infarction)



Obrázok 2 Korelácia ejekčnej frakcie (EF) na siedmy deň a koncentrácií rastového hormónu v štvrtej hodine AIM

Figure 2 Correlation of ejection fraction (EF) measured on the 7th day after AMI and concentration of GH measured on the 4th hour after AMI
AIM – akútny infarkt myokardu (AMI – Acute myocardial infarction)



Obrázok 3 Korelácia ejekčnej frakcie (EF) na siedmy deň a koncentrácií IGF-1 v štvrtej hodine AIM

Figure 3 Correlation of ejection fraction (EF) measured on the 7th day after AMI and concentrations of IGF-1 measured on the 4th hour after AMI
AIM – akútny infarkt myokardu (AMI – Acute myocardial infarction)

ekonomickou úrovňou, ktorá odmietla PCI, bola v tomto období opakovane rehospitalizovaná pre stenokardie, naďalej však odmietala PCI a mala veľmi nízku compliance k medikamentózne liečbe. Ostatní pacienti po prekonanom IM boli bez komplikácií.

Diskusia

Poruchy hormonálnej regulácie sú pomerne diskutovanými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení. Najdlhšiu históriu v tomto smere má asi sledovanie vplyvu chronického nedostatku alebo nadbytku rastového hormónu na kardiovas-

MI, STEMI, with both diabetics and non-diabetics. The GH level in the peracute stage positively correlated with troponin T ($r = 0.68159$, $p = 0.0051$) (**Figure 1**).

The GH levels in the peracute phase negatively correlated with the ejection fraction as measured by echocardiography on the 7th day after AMI ($r = -0.733747$, $p = 0.0018$) (**Figure 2**).

The IGF-1 levels fell slightly during the seven days after AMI. In the group with AMI, concentrations of IGF-1 in the normal range based on age and gender or regardless of these were during all that time lower than in the control group. This difference was not statistically significant. We found no correlation between the concentrations of IGF-1 and troponin T.

Concentrations of IGF-1 were positively correlated with left ventricular ejection fraction ($r = 0.78741$, $p = 0.0005$) (**Figure 3**).

In just the same way, no correlation was found between the levels of GH and IGF-1 in the peracute phase with the PCI results (**Table 2**).

In the subsequent 6-month follow-up, there emerged one death with a patient with diabetes, who after AMI had the lowest left ventricular ejection fraction and symptoms of heart failure Killip III, on the PCI with scattered three-vessels affliction unsuitable for CABG. At the same time, this patient had the lowest IGF-1 level and a relatively higher level of GH. Three other patients indicated for aortal-coronary bypass underwent successful surgery: alaser operations being cardiopulmonary compensated during the monitoring period. The female patient with STEMI, being of a very low socio-economic level, having refused PCI, was repeatedly re-hospitalized for chest pain, but she kept refusing PCI and had very low compliance to medical therapy. Other patients, who had had previous MI, were free of any complications.

Discussion

Hormonal regulation disorders are included within the relatively frequently discussed risk factors for cardiovascular disease. Tracking the impact of chronic deficiency or excess of the growth hormone on the cardiovascular system has the longest history in this regard. Gradually, its tight relationship with IGF-1 was found, and consequently in recent times there exists a trend of employing the term the GH/IGF-1 axis.

GH secretion disorder affects the function and the structure of the heart, the endothelium and other organs (9). In patients with excessive growth hormone secretion, myocardial hypertrophy and interstitial fibrosis, hypertension, edema, and impaired glucose tolerance occur during its chronic operation. In patients with growth hormone deficiency, changes have

Tabuľka 2 Výsledky PCI u pacientov po AIM a koncentrácie GH a IGF-1 v perakútnej fáze infarktu myokardu**Table 2** Results of PCI in patients after AMI and concentrations GH and IGF-1 in peracute phase of myocardial infarction

Postihnutie koronárnych artérií (<i>Coronary artery involvement</i>)	Počet pacientov (<i>Number of patients</i>)	GH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)
Jednocievne postihnutie (<i>One vessel involvement</i>)	5	1,32 ± 0,29	241,74 ± 81,35
Dvojcievne postihnutie (<i>Two vessel involvement</i>)	4	1,49 ± 0,24	225,67 ± 69,36
Trojcievne postihnutie (<i>Three vessel involvement</i>)	5	1,45 ± 0,22	230,93 ± 74,98

PCI – perkutánná koronárna intervencia (*Percutaneous coronary intervention*), AIM – akútny infarkt myokardu (*AMI – Acute myocardial infarction*)

kulárny systém. Postupne sa zistil jeho bezprostredný vzťah s IGF-1, a preto sa v ostatnom čase zvykne používať termín os GH/IGF-1.

Porucha sekrécie rastového hormónu vplýva na funkciu a štruktúru srdca, na endotel a iné orgány (9). U pacientov s nadmernou sekréciou rastového hormónu dochádza pri chronickom pôsobení k hypertrofii myokardu a intersticiálnej fibróze, hypertenzii, edémom, poruche glukózovej tolerancie. U pacientov s nedostatkom rastového hormónu boli popísané zmeny v lipidovom metabolizme, endotelová dysfunkcia, aktivácia sympatikového nervového systému, prejavy inzulinovej rezistencie atď. Kombináciou priamych a nepriamych faktorov majú poruchy sekrécie rastového hormónu vplyv na rozvoj aterosklerózy a príznakov koronárnej choroby srdca (10, 11).

V literatúre sú však popísané priaznivé účinky krátkodobej substitúcie rastového hormónu na kardiovaskulárny systém s pozitívne inotropným a kardioprotektívnym pôsobením, hoci sa informácie z viacerých zdrojov rôznia – pozitívny efekt bol popísaný v niektorých (12, 13), ale nie vo všetkých štúdiách (14). Tieto nejednoznačné výsledky sa pozorovali u pacientov s pokročilým srdcovým zlyhaním, u ktorých dochádza k čiastočnej rezistencii na rastový hormón. Na zvieracích modeloch sa však dokázal pozitívny efekt rastového hormónu a IGF-1 v akútnej fáze infarktu myokardu (15).

Rastový hormón je významný aj vzhľadom na prognózu po akútnom infarkte myokardu. Účinky rastového hormónu sú sprostredkované najmä IGF-1, z ktorého hladín možno tiež usudzovať na poinfarktový priebeh a prevahu reparačných alebo deštruktívnych procesov. V štúdiách na zvieracích modeloch s nadmernou expresiou IGF-1 bola dokázaná efektívnejšia remodelácia ľavej komory po experimentálne navodenom infarkte myokardu (16). Naopak, pri nedostatočnej expresii IGF-1 u heterozygotných potkanov bol rozsah experimentálne navodeného infarktu myokardu väčší ako pri kontrolách s normálnou expresiou IGF-1 (17). Podobne, u ľudí boli následky akútneho infarktu myokardu závažnejšie u pacientov s nižšími hodnotami IGF-1 (18). S tým korelujú aj naše výsledky – čím bola koncentrácia IGF-1 v perakútnej fáze infarktu myokardu nižšia, tým nižšia bola ejekčná frakcia ľavej komory na siedmy deň po AIM. Najnižšia hladina IGF-1 sa zistila práve u pacienta, ktorý mal najrozsiahlejšie postihnutie ľavej komory a zomrel na refraktérne srdcové zlyhanie do 60 dní po AIM. Hoci bola hladina IGF-1 zjavne úmerná

been reported in lipid metabolism, endothelial dysfunction, activation of the sympathetic nervous system, manifestations of insulin resistance, etc. By the combination of both direct and indirect factors, disturbances in the secretion of growth hormone affect the development of atherosclerosis and coronary heart disease symptoms (10, 11).

In the sources, however, beneficial effects of short-term growth hormone on the cardiovascular system are described with positive inotropic and cardioprotective action, even though the information from multiple sources differ – a positive effect has been reported in some of them (12, 13) but not in all of the studies (14). These mixed results were observed in patients with advanced heart failure, in whom there occurs partial resistance to the growth hormone. In animal models, however, the positive effect of growth hormone and IGF-1 in the acute phase of myocardial infarction has been proven (15).

The growth hormone is also important in terms of prognosis after the acute myocardial infarction. The effects of GH are mediated by IGF-1 in particular, from the levels of which one may also infer the post-infarction course and the prevalence of destructive or reparative processes. Studies in animal models with over-expression of IGF-1 have shown a more effective remodelling of the left ventricle after the experimentally induced myocardial infarction (16). In contrast, in insufficient expression of IGF-1 in heterozygote rats, the extent of the experimentally induced myocardial infarction was greater than that in the controls with normal expression IGF-1 expression (17). Similarly, in humans, the effects of acute myocardial infarction were more severe in patients with lower IGF-1 values (18). Our results correlate well with that – the lower the concentration of IGF-1 was in the peracute phase of myocardial infarction, the lower the left ventricular ejection fraction on the 7th day after AMI. The lowest level of IGF-1 was found in just the patient who had had the largest left ventricular involvement and died of refractory heart failure within 60 days after AMI. Although the IGF-1 level was clearly proportional to the left ventricular ejection fraction, we observed no relationship with the levels of troponin T, just as in other papers, which suggest the importance of IGF-1 rather in the reflection of a long-term prognosis after AMI (19, 20).

s ejekčnou frakciou ľavej komory, nepozorovali sme vzťah s hladinami troponínu T, podobne ako pri iných prácach, ktoré predpokladajú význam IGF-1 skôr v odzrkadľovaní dlhodobej prognózy po AIM (19, 20).

Výrazný vzostup rastového hormónu v perakútnej fáze AIM možno vysvetliť ako typickú reakciu stresového hormónu na ischemické poškodenie myokardu, spolu so zvýšením hladín kortizolu a katecholamínov. Jeho nevýhodou je pomerne výrazný diurnálny rytmus s najvyššími koncentráciami v nočných hodinách. Celkovo stabilnejšie sérové hladiny IGF-1 (s polčasom rozpadu asi 10 dní) nevykazujú výrazné zmeny v dynamike ani počas dňa ani počas stresu. Naopak, v ischemiou poškodenom myokarde dochádza na druhý deň po AIM na zvieracích modeloch k zvýšenej lokálnej expresii IGF-1, ktorý svojím parakrinným pôsobením chráni myocyty viabilného myokardu pred apoptózou, indukuje hypertrofiu myofibril a zvyšuje ich senzitivitu na kalcium (21). Podobná produkcia IGF-1 sa predpokladá aj v ľudskom srdci. Týmto smerom sa uberajú aj úvahy o terapeutických možnostiach využitia rastového hormónu a IGF-1. Malo by ísť o jednorazové podanie v akútnej fáze infarktu myokardu, čím by bol zabezpečený protektívny účinok na myocyty v bezprostrednej blízkosti nekrózy, zmenšil by sa tak rozsah ischemického poškodenia a súčasne by sa aktivovala fyziologická hypertrofia myokardu, bez zníženia extracelulárnej matrix.

Záver

Hlbšie poznanie patofyziológie akútneho koronárneho syndrómu viedlo v ostatných rokoch k značným pokrokom v liečbe akútneho infarktu s významne lepším prežívaním. Laboratórne metódy sú dnes veľmi dôležitou súčasťou procesu, ktorý vedie k rýchlej diagnostike, stratifikácii chorého s určením budúceho rizika, aplikácii najúčinnnejšej liečebnej stratégie a kontrole efektivity zavedenej terapie. Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika po prekonaní infarktu myokardu umožní rozpoznať vysokorizikovú skupinu pacientov, v ktorej je potrebný maximálny terapeutický zásah – farmakologická liečba, veľmi často spojená s revaskularizačným výkonom. Naopak, v nízkorizikovej skupine často postačuje aj konzervatívna liečba, samozrejme s dôslednou dispenzarizáciou pacientov. Takto sa liečba „ušije“ na mieru konkrétneho pacienta. Táto práca predstavila dvojicu markerov akútnej kardiológie, ktoré majú potenciál kandidátov klinického použitia pre rizikovú stratifikáciu chorých s akútnym koronárnym syndrómom, včasnú detekciu rozvoja dysfunkcie ľavej komory a možné monitorovanie liečby.

Literatúra/References

1. World Health Organization. Bulletin of WHO. In: Bull World Health Organ; 2008.

A significant rise in the growth hormone in the AMI peracute phase may be explained as a typical stress hormone response to the ischemic myocardial injury, along with increased levels of cortisol and catecholamines. Its disadvantage includes a fairly significant diurnal rhythm with the highest concentrations at night. The generally more stable serum levels of IGF-1 (with a half-life of about 10 days) do not show any significant changes in the dynamics during the day or during the stress. In contrast, the ischemic myocardial injury occurring on the second day after AMI in animal models shows increased local expression of IGF-1 which, by way of its paracrine action, protects the myocytes of viable myocardium against the apoptosis, induces hypertrophy of myofibrils, and increases their sensitivity to calcium (21). A similar production of IGF-1 is also anticipated in the human heart. This direction also concerns consideration of any therapeutic possibilities of the use of growth hormone and IGF-1. What should be administered is a single dose of the above in the acute phase of myocardial infarction, which would ensure a protective effect on the myocytes in the immediate vicinity of necrosis. The extent of ischemic damage would be reduced, and at the same time, the physiological myocardial hypertrophy would be activated without extracellular matrix multiplication.

Conclusion

A deeper understanding of the pathophysiology of acute coronary syndromes has led in recent years to significant advances in the treatment of acute infarction, with a significantly better survival. Laboratory methods are now an important part of the process that leads to a rapid diagnosis, patient stratification with determination of any future risks, application of the most effective treatment strategies, and monitoring the effectiveness of the therapy determined. Cardiovascular risk stratification after myocardial infarction will enable one to identify a high risk group of patients, who require maximum therapeutic intervention – pharmacological treatment, very often associated with revascularization procedures. Conversely, in the low-risk group, a conservative treatment course is often sufficient, followed by consistent dispensing of the patients. In this way, the treatment of the patient will be ‘customised’. This paper introduced a pair of markers of acute cardiology which have the potential of becoming candidates for the clinical use of risk stratification of patients with acute coronary syndrome, the early detection of the development of left ventricular dysfunction, and possible monitoring of treatment.

2. Freestone NS, Ribaric S, Mason WT. The effect of insulin-like growth factor-1 on adult rat cardiac contractility. *Mol Cell Biochem* 1996;163/164:223–229.

3. Izhar U, Masdai D, Richardson DM, Cohen P, Lerman A. Insulin and insulin-like growth factor-1 cause vasorelaxation in human vessels in vitro. *Coron Artery Dis* 2000;11:69-76.
4. Boger RH, Skamira C, Bode-Boger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest* 1996;98:2706-2713.
5. Li B, Setoguchi M, Wang X, Andreoli AM, Leri A, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P. Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res* 1999;84:1007-1019.
6. Kluge A, Zimmermann R, Weihrauch D, Mohri M, Sack S, Schaper J, Schaper W. Coordinated expression of the insulin-like growth factor system after microembolisation in porcine heart. *Cardiovasc Res* 1997;33:324-331.
7. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M, Adachi S, Shichiri M, Koike A, Nogami A, Marumo F. Insulin-like growth factor-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 1993;87:1715-1721.
8. Donahue TJ, Dworkin LD, Lango MN, Fliegner K, Lango RP, Benstein JA, Slater WR, Catanese VM. Induction of myocardial insulin-like growth factor I gene expression in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;89:799-809.
9. Lehman ED, Hopkins KG, Weissberger AJ, Gosling RG, Sonksen PH. Aortic distensibility in growth hormone deficient adults. *Lancet* 1993;34:309-315.
10. Cuneo RC, Salamon F, Watts GF. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993;42:1519-1523.
11. Jorgensen JOL, Pedersen SA, Thueasen L, Jorgensen J, Moller J, Muller J, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Long-term growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. *Acta Endocrin* 1991;125:449-453.
12. Genth-Zotz S, Zotz RJ, Geil S, Voigtlander T, Meyer J, Garius H. Recombinant growth hormone therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. Effects on hemodynamics, left ventricular function and cardiopulmonary exercise capacity. *Circulation* 1999;94:18-21.
13. Lee WL, Chen JW, Ting CT, Ishiwata T, Lin SJ, Korc M, Wang PH. Insulin-like growth factor-1 improves cardiovascular function and suppresses apoptosis of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy. *Endocrinology* 1999;140:4831-4840.
14. Isgaard J, Bergh CH, Caidahl K, Lomsky M, Hjammarson A, Bengtsson BA. A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:1704-11.
15. Isgaard J, Kujacic V, Jennische E, Holmang A, Sun XY, Hedner T, Hjalmarsson A, Bengtsson BA. Growth hormone improves cardiac function in rats with experimental myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1997;27:517-525.
16. Li Q, Wang X, Leri A, Jana KP, Liu Y, Kajstura J, Baserga R, Anversa P. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilatation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 1997;100:1991-1999.
17. Cittadini A, Grossman JD, Stromer H, Katz SE, Morgan JP, Douglas PS. Importance of an intact growth hormone/ insulin-like growth factor-1 axis for normal postinfarction healing: studies in dwarf rats. *Endocrinology* 2001;142:332-338.
18. Lee WL, Chen JW, Ting CT, Lin SJ, Wang PH. Changes of insulin-like growth factor-1 system during acute myocardial infarction, implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1575-1581.
19. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1547-1554.
20. Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, Caruso D, Battistini M, Caponnetto S., Cordera R. Insulin-like growth factor-1 and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77:200-202.
21. Krishnamurthi R, Maxwell L, Bassett NS, Gavin JB, Gluckman PD, Johnston BM. The spatial and temporal distribution of insulin-like growth factor-1 following experimental myocardial infarction in rats. *Cardiac Pathology* 1997;6:197-203.