



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

XXXIII Ciclo Dottorato di Ricerca in Scienze Endocrinologiche

TESI DI DOTTORATO

**Monitoraggio glicemico continuo (CGM) nei pazienti
acromegalici: impatto delle strategie terapeutiche e
correlazione con le apnee ostruttive notturne**

Relatore
Prof.ssa Patrizia Gargiulo

Dottoranda
Dott.ssa Valeria Mercuri

Anno accademico 2019/2020

Indice

Introduzione.....	3
Fisiopatologia dell'asse GHRH GH IGF1.....	4
Acromegalia.....	14
Epidemiologia e clinica.....	9
Complicanze.....	11
Diagnosi.....	14
Follow up.....	16
Terapia.....	20
Prognosi.....	32
Gestione delle complicanze.....	32
OSAS.....	40
Epidemiologia e fattori di rischio.....	46
Conseguenze.....	48
Diagnosi e terapia.....	57
Acromegalia e OSA.....	57
Scopo dello studio.....	68
Pazienti e Metodi.....	69
Analisi statistica.....	74
Risultati.....	75
Discussione.....	81
Conclusioni.....	86
Bibliografia.....	88

1. Introduzione

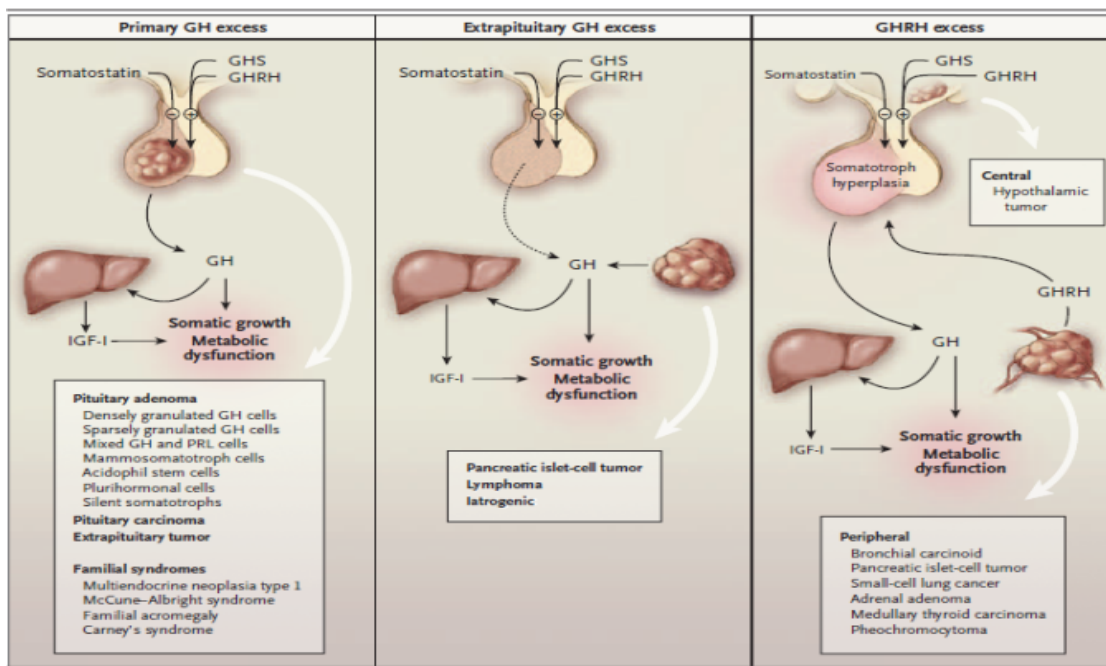
I tumori ipofisari rappresentano circa il 15% delle neoplasie primitive intracraniche. Esse, per la loro particolare posizione nella fossa cranica media, possono causare sintomi e segni compressivi. Tuttavia, poiché l'ipofisi produce una varietà di ormoni, la proliferazione cellulare delle cellule ipofisarie può associarsi ad un ampio spettro di malattie endocrino-metaboliche. Infatti, la ghiandola ipofisaria produce ormoni capaci di influenzare i surreni, la tiroide, il sistema riproduttivo, oltre che le funzioni di crescita e del metabolismo dell'individuo. La sua attività è sotto la regolazione dell'ipotalamo ma risente anche di segnali paracrini intraipofisari e periferici. La formazione di un adenoma ipofisario può verificarsi quando un singolo clone di cellule inizia a proliferare e secernere in eccesso l'ormone per cui è stato programmato (proliferazione monoclonale).

L'Acromegalia è il risultato di una proliferazione monoclonale di cellule somatotrope che producono ormone della crescita (GH). Una cascata di fattori genetici e trascrizionali sono responsabili della sintesi e secrezione del GH. In particolare, la crescita e la proliferazione delle cellule somatotrope sono sotto il controllo di un gene chiamato Prophet del Pit-1 (PROP1) che controlla lo sviluppo embrionale del fattore di trascrizione delle cellule del Pit-1 (POU1F1). Pit-1 si lega al promoter del GH dentro il nucleo cellulare e determina la trascrizione del GH. Il GH viene secreto come polipeptide e rilasciato in circolo in modo pulsatile sotto il duplice controllo dei fattori di rilascio e di inibizione dell'ipotalamo, i quali, attraverso un sistema portale, agiscono direttamente sulla superficie recettoriale ipofisaria. Il fattore di rilascio del GH induce la sintesi e la secrezione dell'ormone della crescita, mentre la somatostatina ne inibisce la secrezione (Figura 1). L'ormone della crescita è regolato anche dalla grelina, principalmente sintetizzata nel tratto gastrointestinale in base alla disponibilità dei nutrienti. Alcuni studi suggeriscono che la sua azione sul rilascio del GH sia mediata principalmente da meccanismi ipotalamici.

GH e IGF-1: fisiologia e fisiopatologia

Quando misurato in soggetti adulti sani, con l'utilizzo delle metodiche standardizzate, il GH può risultare indosabile (per la maggior parte della giornata è <0.2µg/l), ma ci sono circa 10 pulsazioni intermittenti di GH nelle 24 ore, più spesso di notte, per cui i livelli possono arrivare anche a 30µg/l. Questi picchi sono più frequenti nei pazienti acromegalici. Nei casi di ipersecrezione di ormone della crescita (GH), è possibile assistere al Gigantismo o all'Acromegalia, a seconda dell'età in cui il soggetto viene colpito. [1-3]

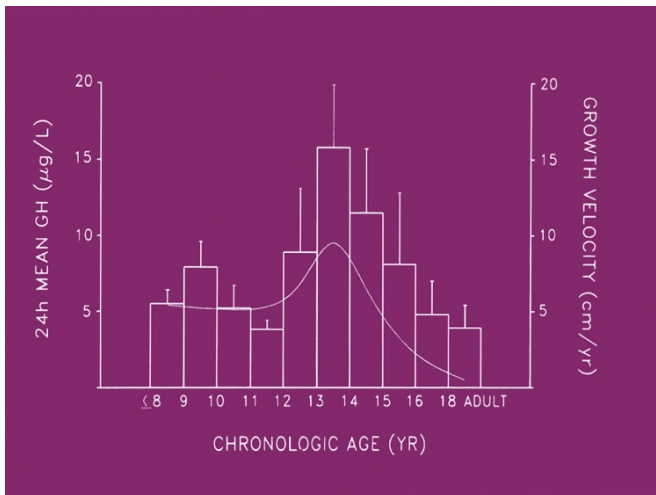
Figura n. 1



Il GH è un polipeptide di 191 aminoacidi (circa il 10% si può trovare sotto forma di 176 aminoacidi), che viene trasportato in circolo da una proteina di trasporto capace di aumentarne l'emivita plasmatica, regolarne la biodisponibilità e in grado di legare il dominio extracellulare del recettore del GH. La sua azione fisiologica è esercitata in modo diretto o mediato da IGF-1 e si esplica soprattutto sull'osso e sulle cartilagini, sul metabolismo proteico, lipidico e glicidico.

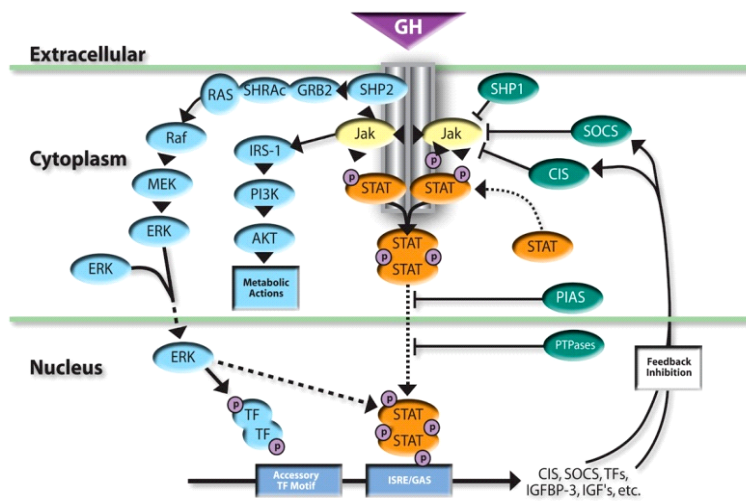
Ha un'emivita breve (circa 20 minuti), è secreto in modo pulsatile e i suoi picchi secretivi, come già detto, presentano una frequenza e un'ampiezza che seguono un ritmo circadiano nictemerale a cui si sovrappone una componente pulsatile episodica ultradiana. [1-3]

Figura n. 2



La maggiore quantità di GH viene secreta di notte nelle fasi 3 e 4 del sonno REM, mentre i picchi di secrezione diurna, inferiori per numero, possono essere sia spontanei che provocati da esercizio fisico, stress, ipoglicemia, alcuni aminoacidi e farmaci. Quindi, è improprio indicare un range di normalità per le concentrazioni ematiche di GH poiché nel soggetto normale i livelli in circolo di GH possono variare fisiologicamente da concentrazioni basali inferiori a $0.1\mu\text{g/l}$ a concentrazioni superiori ai $30\mu\text{g/l}$. La secrezione di GH può risultare inibita negli obesi, in seguito all'introito di carboidrati e di acidi grassi. Inoltre, i suoi picchi secretivi si riducono in altezza e frequenza con l'avanzare dell'età (Figura 2). Il suo recettore presenta una struttura dimerica, analoga a quella del recettore dell'insulina, ed è capace di andare incontro a modifiche provocando una cascata di segnali quando occupato dal suo ligando (Figura 3).

Figura n. 3



Il GH promuove la sintesi dell'IGF-1, un polipeptide a catena unica di 70 aminoacidi con 3 ponti disolfuro, organizzato in 4 domini (A, B, C, D). A e B sono analoghi ai domini A e B dell'insulina, C è analogo al C-peptide, D è specifico. La maggior parte dell'IGF-1 (>95%) circola nel sangue legata a proteine di trasporto (IGF Binding Protein, IGFBP). Sono state identificate 6 diverse specie molecolari di IGFBP; la più importante di esse è l'IGFBP-3 che, insieme a una terza proteina (la "subunità acido-labile"), forma un complesso ternario di 140-150 kDa, corrispondente all'85% circa dell'IGF-1 circolante. La sintesi dell'IGF-1 ha luogo per il 50% a livello epatico e per la restante quota a livello dei condrociti delle cartilagini di accrescimento, dei fibroblasti e delle cellule di altri tessuti. L'IGF-1 libera (1-2% di quella circolante) è la quota biologicamente attiva e ha un'emivita di circa 10 minuti, mentre la forma legata all'IGFBP-3 ha un'emivita di 12-15 ore. L'IGF-1, attraverso effetti endocrini, paracrini ed autocrini, induce la proliferazione cellulare ed inibisce l'apoptosi. Anche i livelli di IGF-1 sono più alti durante l'adolescenza e si riducono con l'avanzare dell'età, sono influenzati dal sesso e da fattori genetici e risultano più elevati in gravidanza. La produzione dell'IGF-1 è soppressa nei pazienti malnutriti, così come

nei pazienti con epatopatia, ipotiroidismo e diabete mellito scarsamente controllato. [1-3]

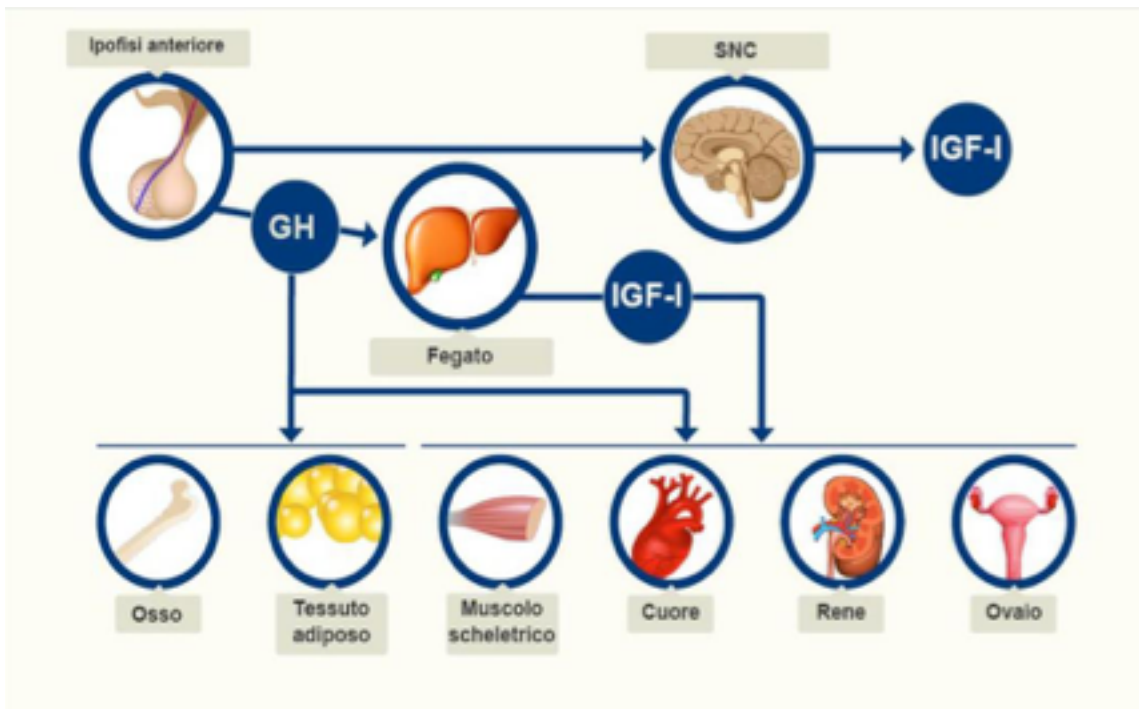


Figura n. 4: GH IGF-1 e bersagli d'azione

Adenomi somatotropi –Patogenesi

La cascata molecolare responsabile della formazione di un tumore GH secernente è regolata da fattori che influenzano l'interazione dinamica tra la proliferazione delle cellule somatotrope e la loro secrezione. Le modificazioni genetiche a cui vanno incontro le cellule che formano l'adenoma somatotropo comprendono: l'instabilità cromosomica, le alterazioni epigenetiche e le mutazioni.

Caratteristiche patologiche

Più del 90% dei pazienti acromegalici presenta un adenoma ipofisario GH secernente derivato da un singolo clone (origine monoclonale benigna). Gli adenomi somatotropi sono più spesso densamente granulati e crescono lentamente; di solito sono diagnosticati in pazienti con un'età superiore ai 50 anni. Nei pazienti più giovani, invece, gli adenomi hanno una crescita più rapida e sono scarsamente

granulati. Circa il 25% degli adenomi somatotropi secerne anche prolattina; si tratta o di adenomi dimorfi composti da cellule PRL e GH secernenti, o adenomi monomorfi somatomammotropi (produttori sia di PRL sia di GH) oppure di adenomi che originano da cellule staminali acidofile più indifferenziate. Quest'ultimo tipo è più frequente negli adolescenti e spesso causa Gigantismo. Indipendentemente dalla clinica, all'esame istologico dell'adenoma dei pazienti acromegalici, i patologi possono riscontrare una immunoreattività di singole cellule (per il GH) oppure una immunoreattività multicellulare pluriormonale (adenomi GH-PRL, GH-TSH, GH-ACTH). Tuttavia, raramente l'ipersecrezione pluriormonale è clinicamente evidente.

Nel 70% dei tumori somatotropi alla diagnosi si tratta di macroadenomi, rari sono i carcinomi GH secernenti che possono essere diagnosticati solo in presenza di metastasi dimostrate con criteri rigorosi. L'ipersecrezione ectopica di GH è stata descritta in casi isolati di tumori delle isole pancreatiche o linfomi. Rare sono le forme di Acromegalia familiare. L'ipersecrezione di GH può essere secondaria anche ad una ipersecrezione di GHRH (ormone di rilascio del GH), questa condizione si verifica sia in presenza di tumori dell'ipotalamo (es. gangliocitomi) sia in caso di tumori neuroendocrini periferici.

Caratteristiche cliniche dell'Acromegalia

Le manifestazioni cliniche dell'Acromegalia sono molteplici e comprendono: modifiche delle estremità acrali (volto dai lineamenti grossolani, protrusione delle bozze frontali, prognatismo della mandibola, ingrossamento di mani e piedi), edema dei tessuti molli, artropatie, effetti dismetabolici (alterata glicemia a digiuno, diabete mellito, ipertrigliceridemia), compromissione della funzionalità cardiaca (ipertensione arteriosa, cardiomiopatia acromegalia), iperidrosi, alterazioni della funzionalità respiratoria e apnee ostruttive notturne (Tabella 1). L'ipersecrezione di GH, quando si verifica nei pazienti giovani prima della chiusura delle epifisi ossee, è responsabile del Gigantismo. [4]

Epidemiologia: Incidenza e prevalenza

L'acromegalia è una malattia rara (circa il 10% di tutti gli adenomi ipofisari), con una prevalenza totale fra 2.8 e 13.7 casi per 100mila abitanti e un'incidenza annuale tra 0.2 e 1.1 casi/100mila abitanti [1]. La prevalenza è omogenea fra i sessi e l'età mediana di diagnosi è nella quinta decade [3,7,8]. Sono colpiti in egual modo il sesso maschile e femminile, l'età media alla diagnosi per entrambi i sessi è di circa 40 anni. Le caratteristiche cliniche della malattia si sviluppano insidiosamente anche per decine di anni ma di solito i pazienti fanno risalire l'inizio dei segni e sintomi a 7-10 anni prima della diagnosi; in altri casi la malattia acromegalica viene diagnosticata in seguito a disturbi della vista, cefalea, alterazioni odontostomatologiche, irregolarità mestruali o infertilità, osteoartriti e sleep apnea. [5-6] (Tabella 1)

In passato l'acromegalia è stata associata a un aumento della mortalità, ma di recente in questi pazienti è stato dimostrato un miglioramento dell'aspettativa di vita. Questo risultato è probabilmente dovuto al migliorato controllo di malattia in seguito ai progressi delle tecniche di neurochirurgia trans-sfenoidale (TNS), all'impiego di terapie farmacologiche più efficaci e all'utilizzo di criteri più rigorosi per definire la remissione di malattia. [5-6]

Tabella n.1. Caratteristiche Cliniche dell'Acromegalia

Effetti massa del tumore	Disturbi del sonno
Allargamento dell'ipofisi	Sleep apnea (centrale o ostruttiva)
Difetti del campo visivo	Narcolessia
Paralisi dei nervi cranici (III, IV, VI)	Visceromegalia
Cefalea	Macroglossia
Alterazioni somatiche	Gozzo tiroideo e/o tireopatia nodulare

Allargamento delle estremità acrali (mani e piedi)	Ipertrofia delle ghiandole salivari
Gigantismo	Epatomegalia e Splenomegalia
Prognatismo	Ipertrofia renale
Malocclusione della mandibola	Ipertrofia prostatica
Artralgie ed artriti	Anomalie del sistema Endocrino-Metabolico
Sindrome del tunnel carpale	Irregolarità mestruali
Acroparestesia	Galattorrea
Miopatia prossimale	Riduzione della libido
Protrusione delle bozze frontali	Impotenza
Cute	Livelli di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG)
Iperidrosi	MEN 1 (Iperparatiroidismo, tumori delle isole pancreatiche)
Pelle grassa	Alterata tolleranza ai carboidrati
Apparato gastrointestinale	Alterata glicemia a digiuno
Poliposi del colon	Insulino-resistenza e iperinsulinemia
Sistema Cardiovascolare	Diabete Mellito tipo 2
Ipertrofia del ventricolo sinistro	Ipertrigliceridemia
Ipertrofia simmetrica del setto	Ipercalciuria

Cardiomiopatia	Osteoporosi della colonna dorso-lombare
Ipertensione arteriosa	Bassi livelli di renina
Cardiopatía congestizia	Incremento dei livelli di aldosterone
Apparato Respiratorio	Livelli di globulina legante la tiroxina

Comorbidità

La prognosi delle malattie associate all'Acromegalia dipende dai livelli di GH prima e durante il trattamento, dai livelli di IGF-1, dall'età del paziente, dalle dimensioni del tumore, dal grado di invasione delle strutture viciniori e dalla durata dei sintomi prima della diagnosi.

Le anomalie scheletriche sono le complicanze più rilevanti e precoci sul piano della disabilità, poiché compromettono la qualità di vita di questi pazienti. In più del 75% degli acromegalici è presente un'alterazione delle grandi e piccole articolazioni o delle vertebre, ispessimento della cartilagine articolare, calcificazioni periarticolari, osteofitosi e sinoviti. Osteoartrite degenerativa, scoliosi, cifosi e fratture vertebrali si sviluppano in quei pazienti che non controllano adeguatamente la malattia. L'accrescimento dell'osso e l'ispessimento dei tessuti molli porta a un progressivo intrappolamento dei nervi. La dimensione ossea può influenzare la misurazione della densità minerale ossea (BMD) e l'utilità della dual-energyX ray absorptiometry (DEXA) per lo screening per anomalie in assenza della correzione delle dimensioni non è ben documentata; la radiografia (X-ray) della colonna toracica e lombare può essere usata per la diagnosi di fratture, cifosi, scoliosi, lordosi e altre deformazioni dello scheletro assiale, soprattutto nei pazienti sintomatici. I pazienti con acromegalia dovrebbero essere valutati per i fattori di rischio dell'osteoporosi che

includono la carenza di vitamina D, inadeguato introito di calcio, calcio sierico per valutare l'iperparatiroidismo, sovradosaggio dei glucocorticoidi e ipogonadismo. [4-7]

Gli alti livelli di GH e di IGF-1 producono alterazioni cardiache sia di tipo strutturale sia di tipo funzionale. Nella malattia non trattata, soprattutto se di lunga data, si assiste allo sviluppo di ipertrofia miocardica concentrica e disfunzione diastolica. A differenza dell'insufficienza cardiaca, l'insufficienza aortica e mitralica, così come pure l'ipertensione, non sono reversibili con l'octreotide. [8]

L'ipertensione, in particolare, interessa più del 40% dei pazienti con acromegalia ed è esacerbata dalla sindrome delle apnee notturne, presente in molti pazienti acromegalici. [7]

Le disfunzioni respiratorie possono essere causate dall'ispessimento dei tessuti, polipi nasali, macroglossia e pneumomegalia; nella maggior parte dei pazienti è stata documentata una sleep apnea ostruttiva. L'ispessimento dei tessuti molli e la ridotta capacità respiratoria sono reversibili quando l'ipersecrezione ormonale viene controllata. Le disfunzioni respiratorie comprendono anche alterazioni del controllo centrale dei centri del respiro e sono attribuite agli effetti del GH sul sistema nervoso. [9]

L'ipogonadismo interessa approssimativamente il 50% dei pazienti acromegalici, ma è spesso reversibile a meno che si sia verificata una distruzione gonadotropa. La diagnosi biochimica è difficile nei maschi a causa dei bassi livelli di globulina legante gli ormoni sessuali; in questi casi, l'interpretazione dei sintomi clinici e il testosterone biodisponibile sono importanti per la diagnosi. La concomitante iperprolattinemia può essere una causa dell'ipogonadismo. Nelle donne l'ipogonadismo dovrebbe essere valutato attentamente e trattato in modo appropriato, specialmente in età fertile. [9]

Il diabete si verifica più frequentemente nei pazienti acromegalici rispetto alla popolazione generale ed è un importante fattore predittivo di mortalità in questi pazienti. Un peggioramento dell'intolleranza ai carboidrati si può raramente verificare in coloro che usano analoghi della somatostatina (ma l'iperglicemia si verifica molto più frequentemente con pasireotide rispetto ad altri analoghi) e pegvisomant. Il GH promuove la resistenza all'insulina principalmente attraverso la lipolisi, che si traduce in una competizione con il substrato glucosio-acido grasso e in una diminuzione dell'utilizzo del glucosio nel muscolo. Questo è ulteriormente aggravato dalla gluconeogenesi stimolata con GH. [9-11]

Quanto al maggior rischio di neoplasie nei pazienti acromegalici rispetto alla popolazione generale, vi sono delle controversie. In uno studio di coorte retrospettivo che esaminava 1362 pazienti acromegalici, l'incidenza complessiva dei tumori maligni era più bassa della popolazione generale; tuttavia, il numero dei morti per carcinoma del colon era più elevato rispetto alla popolazione generale. Altri studi prospettici controllati hanno dimostrato che, sottoponendo a colonscopia questi pazienti, il rischio del carcinoma del colon è circa il doppio rispetto alla popolazione generale, probabilmente per l'effetto dell'IGF-1 sulla proliferazione dell'epitelio cellulare. In ragione di ciò, la colonscopia, come esame di screening, deve essere effettuato alla diagnosi di acromegalia e il follow-up di questi pazienti deve poi essere fatto secondo le linee guida correnti. [9]

2. Acromegalia

2.1 Diagnosi

La maggior parte dei pazienti, al momento della diagnosi, presenta le caratteristiche cliniche della malattia (dalle ultime stime vi sarebbe un ritardo diagnostico tra 6 e 10 anni). [9]

La diagnosi biochimica viene fatta valutando la secrezione autonoma del GH insieme alla misurazione dell'IGF-1, quale effetto biologico periferico dell'ipersecrezione di ormone somatotropo. La misurazione di IGF-1 viene richiesta in quei soggetti con tipiche manifestazioni cliniche di acromegalia, soprattutto quelli con caratteristiche tipiche acrali e facciali, ed a quei soggetti senza le tipiche manifestazioni di acromegalia, ma che hanno molte tra le seguenti condizioni associate: sindrome da apnea del sonno, diabete mellito tipo 2, artrite debilitante, sindrome del tunnel carpale, iperidrosi, e ipertensione.

Inoltre il dosaggio sierico di IGF-1 è utilizzato per escludere l'acromegalia in un paziente con una massa ipofisaria.

Si consiglia di basarsi sui livelli di GH random per diagnosticare acromegalia.

Nei pazienti con livelli sierici elevati o equivoci di IGF-1, si conferma la diagnosi con la mancata soppressione di GH <1 mg / l documentata nel corso di un carico orale di glucosio. [12-13]

La World Health Organization (WHO) raccomanda che il GH venga espresso in microgrammi/l e che per una migliore misurazione dell'IGF-1 venga dosato l'IGF-1 altamente purificato. L'influenza che il sesso e il Body Mass Index (BMI) esercitano sull'IGF-1 è modesta e non giustifica un aggiustamento dei valori di riferimento. Il test dinamico per la malattia acromegalica è il carico orale di glucosio (test orale di tolleranza glicidica, OGTT), effettuato con 75 grammi di glucosio: durante il test il GH

viene dosato sul prelievo basale e poi su prelievi eseguiti ogni 30 minuti per 2 ore. [12-13]

Le linee guida attuali danno importanza al criterio biochimico che si fonda sul cosiddetto “binario” di Cortina”: per una corretta diagnosi sono necessari sia un valore elevato di IGF-1, sia una mancata soppressione del GH dopo OGTT. A questo proposito, le più recenti linee di consenso sull’Acromegalia e le linee guida AACE stabiliscono cut-off più bassi che tengono conto della ultrasensibilità delle metodiche di dosaggio (i vecchi dosaggi RIA ed IRMA sono stati sostituiti da tecniche di chemiluminescenza come Immunolite, DPC, CA, USA). Il valore soglia del GH durante OGTT è stato portato da 1 µg/l (come stabilito a Cortina) a 0.4µg/l, ciò aumenta la sensibilità del test. I valori del GH e dell’IGF-1 età correlato sono la variabile biochimica più importante per la diagnosi ma anche per il monitoraggio della malattia e per la risposta ai trattamenti. [12-13]

Se il test con carico orale di glucosio non può essere effettuato perché il paziente è diabetico, è possibile dosare il GH con prelievi seriati ogni 30 minuti in corso di infusione di soluzione fisiologica (sampling).

Diagnosi Biochimica

In caso di sospetto clinico di malattia acromegalica si procede al dosaggio del GH e dell’IGF-1. Nonostante l'uso di preparati di riferimento internazionali di GH, i saggi immunologici disponibili in commercio producono valori eterogenei, ed i risultati di un laboratorio non possono essere paragonati con i risultati di un altro. Anche se un elevato livello di GH random è indicativo di acromegalia, singole misurazioni GH random non sono di solito consigliate a causa delle episodiche secrezioni di GH proprie sia delle ghiandole pituitarie normali che adenomatose. Livelli di nadir del GH <1 µg / l entro 2 ore dopo carico di glucosio di solito

escludono la diagnosi. Lieve ipersecrezione di GH, con i livelli di GH random $<1 \mu\text{g/l}$, potrebbe essere associata a livelli sierici lievemente elevati di IGF-1.

L'età dello sviluppo, il sesso femminile, l'obesità, e un elevato indice di massa corporea possono essere associati con un'abnorme soppressione di GH post carico orale di glucosio, e vi è la necessità di definire valori normali per queste variabili.

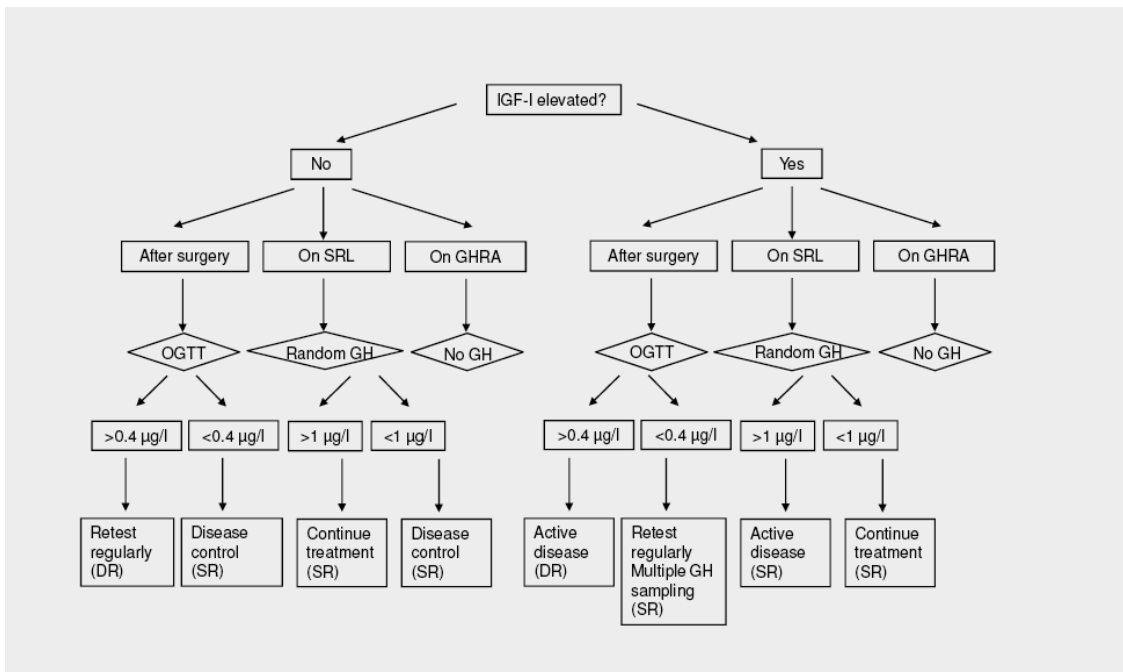
Un nadir di GH $< 0,4 \mu\text{g/l}$ dopo un carico orale di glucosio è stato stabilito per escludere la diagnosi. [12-13]

2.2 Follow-up: come orientarsi sulla base dei parametri biochimici

La malattia ha un controllo ottimale se:

dopo neurochirurgia e/o radioterapia il nadir del GH durante OGTT è $\leq 0.4\mu\text{g/l}$ con l'IGF-1 nei limiti di riferimento per età, (nei pazienti sottoposti ad asportazione dell'adenoma l'IGF-1 non dovrebbe essere dosato prima di 3-6 mesi dall'intervento e se, dopo 3-6 mesi, l'IGF-1 risulta ancora elevato, per completezza possono essere effettuati: OGTT per GH, dosaggi seriati del GH, una misurazione random del GH, tenendo in considerazione i cut-off già indicati) [14-15], (Figura 5); in trattamento con dopamino-agonisti e/o SSA il GH random è $\leq 1 \mu\text{g/l}$ con l'IGF-1 nei limiti di riferimento per età, (questi due dosaggi sono sufficienti per il monitoraggio della malattia, l'OGTT potrebbe non essere d'aiuto in corso di terapia medica. Quando viene iniziato il trattamento con SSA long-acting, l'IGF-1 non ha una rilevanza biochimica prima di 3 mesi dall'inizio della terapia e sono necessari non meno di 6 mesi per assistere al declino dei valori del GH e dell'IGF-1 (AACE); in corso di trattamento con l'agonista recettoriale del GH (Pegvisomant) l'IGF-1 è nei limiti di riferimento per età (solo l'IGF-1 deve essere misurato). [14-15]

Figura n. 5 Follow-up dopo/durante trattamento [14]



2.3 Le variabili biochimiche di GH e IGF-1: da caso a caso

La soppressione del GH durante OGTT può essere ridotta nei pazienti epatopatici, nella malnutrizione o nell’anoressia, nelle donne in gravidanza o in trattamento con estrogeni.

Se il test con carico orale di glucosio non può essere effettuato perché il paziente è diabetico, è possibile dosare il GH con prelievi seriati ogni 30 minuti in corso di infusione di soluzione fisiologica (sampling). Tuttavia, devono essere considerati alcuni fattori capaci di influenzare il dosaggio del GH; l’ormone somatotropo ha una secrezione pulsatile, è capace di aumentare durante il sonno, risente dell’età e dello stato nutrizionale del paziente. Inoltre, il 50-60% dei pazienti acromegalici mostra un aumento anormale o “paradosso” dei livelli di GH (> 50% rispetto al basale e di almeno 6 µg/l in valore assoluto) dopo somministrazione di TRH e/o GnRH o dopo somministrazione di un antidopaminergico, la sulpiride, in corso di infusione di dopamina: questi test stimolatori non sono più raccomandati per la maggiore sensibilità delle attuali metodiche di dosaggio. [13]

Una discrepanza tra valori del GH particolarmente bassi e valori di IGF-1 elevati può interessare fino al 30% dei pazienti acromegalici dopo il trattamento. Vengono individuate diverse cause: emivita e pulsatilità dell'ormone, età, comorbidità, variabilità genetica. Un altro fenomeno recentemente introdotto per spiegare questa discrepanza è quello del polimorfismo recettoriale: il recettore che esprime il polimorfismo è più sensibile al GH e quindi, a parità di livelli di GH circolante, il soggetto con il recettore polimorfico ha valori di IGF-1 maggiori. In alcuni casi, al contrario, si può assistere ad elevati livelli di GH e normali livelli di IGF-1 per la stessa ragione. Ricordiamo che anche dopo radioterapia si può osservare un elevato IGF-1 e un valore basso di GH, poiché il trattamento radioterapico provoca un appiattimento del pattern secretivo. Inoltre, i preparati estrogenici orali, ma non transdermici, riducono le concentrazioni dell'IGF-1; per questo, l'interpretazione dei livelli di IGF-1 nelle donne in trattamento con estrogeni deve essere fatta con cautela. L'IGF-1 è basso anche nei pazienti con disturbi gastrointestinali, insufficienza epatica o renale, ipotiroidismo e diabete mellito tipo 1 non controllato. Come già detto, in corso di terapia con Pegvisomant l'unico parametro ormonale utile al monitoraggio della malattia è l'IGF-1. [14-15]

Nel follow-up del paziente acromegalico guarito con trattamento chirurgico, l'IGF-1 dovrebbe essere misurato ogni anno per le possibili recidive riportate anche 10 o 20 anni dopo l'intervento. [14-15]

2.4 Oltre la diagnosi biochimica

Dopo la diagnosi biochimica è opportuno eseguire uno studio di imaging per visualizzare le dimensioni del tumore e l'aspetto, così come l'estensione soprasellare. Sugeriamo la risonanza magnetica (MRI), come la modalità di imaging di prima scelta, seguita da tomografia computerizzata (TC) quando MRI è controindicata o non disponibile.

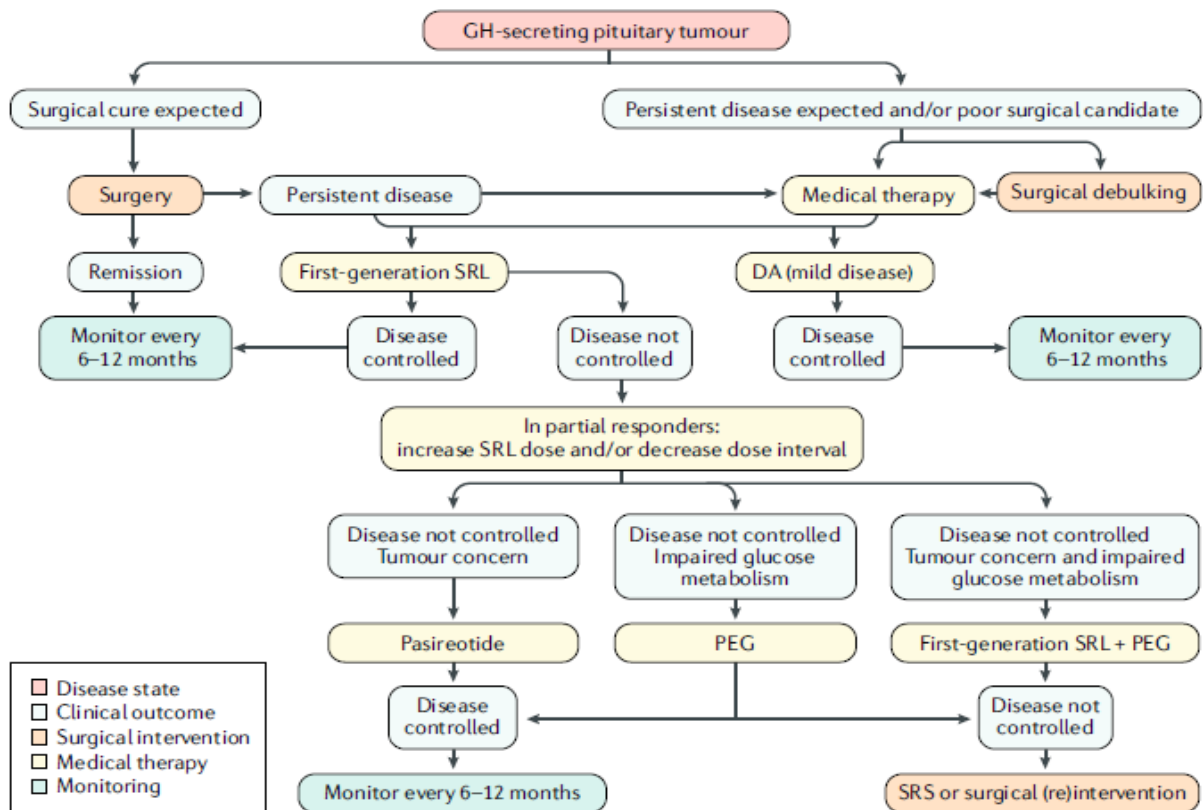
Alla diagnosi più del 75% dei pazienti con Acromegalia presenta un macroadenoma (>10 mm di diametro), che spesso si estende lateralmente nel seno cavernoso o dorsalmente nella regione soprasellare. Dopo l'intervento di asportazione dell'adenoma ipofisario, la RM dovrebbe essere ripetuta non prima di 3 mesi.

Sono state descritte ipersecrezioni ectopiche extraipofisarie di GH o GHRH, in questi casi è opportuno ricorrere allo studio con TC e/o RM di addome e polmone al fine di individuare il tumore primitivo per procedere alla sua asportazione.

L'esame del campo visivo dovrebbe essere effettuato in caso di compressione del chiasma ottico evidenziabile alla RM o qualora il paziente denunci una riduzione della visione periferica (es. emianopsia). [9, 14, 15]

2.5 Trattamento (Figura 6)

Figura n. 6 Management terapeutico dell'Acromegalia [9]



Chirurgia

L'approccio neurochirurgico è indicato come trattamento di prima scelta negli adenomi ipofisari GH secernenti oppure per la decompressione rapida da effetto massa provocato da una lesione ipofisaria. Nei pazienti con microadenomi (<10 mm di diametro) e livelli di GH inferiori a 40 µg/l la chirurgia transfenoidale ha successo terapeutico nell'80% dei casi. Al contrario, i tumori che invadono il seno cavernoso non possono essere completamente asportati e in questi pazienti l'ipersecrezione ormonale di GH persiste nel postoperatorio (Tabella 2).

In caso di macroadenomi GH secernenti il successo dell'intervento chirurgico, praticato da neurochirurghi esperti (che eseguono almeno 50 interventi/anno

sull'ipofisi per via transfenoidale), si attesta al 50%. L'intervento non è indicato come prima linea terapeutica se il tumore non appare resecabile, purché non provochi effetto massa, o nel caso in cui il paziente rifiuti la chirurgia. Talvolta, il trattamento farmacologico può essere utilizzato come neoadiuvante alla chirurgia al fine di migliorare la funzionalità respiratoria, l'ipertensione e lo scompenso cardiaco. L'uso routinario della terapia medica preoperatoria può migliorare il controllo biochimico dopo l'intervento chirurgico. Una ripetizione della terapia chirurgica può essere considerata in un paziente con malattia residua intrasellare dopo l'intervento chirurgico iniziale. [9, 14, 15]

In un paziente con malattia extrasellare in cui è improbabile un intervento chirurgico di resezione totale, è in ogni caso considerato un debulking chirurgico per migliorare la successiva risposta alla terapia medica. [9, 14, 15]

Per i pazienti con grave spessore faringeo e apnea del sonno, o insufficienza cardiaca ad alta portata, si consiglia la terapia medica con analoghi della somatostatina prima dell'intervento chirurgico per ridurre il rischio di gravi comorbidità. Le più moderne tecniche chirurgiche, l'uso del neuronavigatore e l'approccio endoscopico hanno contribuito a migliorare l'outcome del paziente acromegalico sottoposto ad intervento. In mani esperte, l'approccio neurochirurgico è generalmente efficace e sicuro. Sebbene il 10% dei tumori recidivi, molte recidive probabilmente sono da considerarsi ripresa di malattia su residui adenomatosi non completamente asportati. In uno studio (13), l'adenoipofisectomia si associa ad un ipopituitarismo transitorio o permanente in più del 30% dei pazienti operati. Altri effetti collaterali sono l'insorgenza del Diabete Insipido (3%) e le complicanze locali (5%).

Post operatorio

Dopo l'intervento chirurgico, si misurano il livello di IGF-1 e GH e a 12 settimane o più tardi, le nuove linee guida suggeriscono anche di misurare il livello di GH nadir dopo un carico di glucosio in un paziente con un GH superiore a 1 µg/L. [9, 14, 15]

Un nuovo studio di imaging si esegue almeno 12 settimane dopo l'intervento chirurgico per visualizzare un eventuale residuo e le strutture adiacenti. La RM rimane sempre la metodica di imaging di prima scelta seguita dalla TC quando la risonanza magnetica è controindicata o non disponibile. [9, 14, 15]

Radioterapia

La Radioterapia è stata storicamente il primo trattamento efficace per la cura dell'Acromegalia (Beclere 1909). Sia la forma convenzionale che la forma stereotassica sono utilizzate come terapia di terza linea nei tumori che presentano una recidiva o una ripresa di malattia dopo chirurgia e che hanno una resistenza o un'intolleranza ai trattamenti farmacologici. Queste evenienze sono frequenti nei pazienti giovani con tumori ipofisari più estesi e aggressivi, nei quali la chirurgia non è radicale e i livelli di GH e IGF-1 non sono controllati dalla terapia medica. Esistono due principali forme di RT per il trattamento dei pazienti acromegalici: la RT convenzionale e la radiochirurgia stereotassica. E'indiscusso l'uso della radioterapia stereotassica (SRT) rispetto alla radioterapia convenzionale nei pazienti con acromegalia, a meno che la tecnica non sia disponibile, vi sia una significativa massa tumorale residua, o il tumore è troppo vicino al chiasma ottico risultando un'esposizione di oltre 8 Gy. [16]

La RT tradizionale, più utilizzata in passato, viene praticata mediante irradiazione esterna con Itrio 90, protoni o particelle alfa. Molti centri attualmente utilizzano la radiochirurgia stereotassica che permette di concentrare su un bersaglio ben definito un fascio di radiazioni a più alto dosaggio. Al confronto con la radioterapia

convenzionale, la terapia stereotassica ha il vantaggio di una più rapida inibizione sulla crescita tumorale e sulla secrezione di GH, bassa incidenza di ipopituitarismo, minor danno ai tessuti circostanti. Ci sono 2 principali varianti di radioterapia stereotassica: una utilizza come sorgente radioattiva il cobalto (gamma Knife), l'altra un acceleratore lineare. Una limitazione di questa metodica è la vulnerabilità delle strutture adiacenti alla ghiandola ipofisaria, in particolare il tratto ottico (la RT è controindicata se il tumore è a meno di 5 mm dal chiasma). Le avanzate tecniche computerizzate di imaging permettono di raggiungere con precisione il target tumorale, minimizzando il rischio di irradiazione delle strutture circostanti e riducendo i tempi di trattamento.

Dopo radioterapia i livelli di IGF-1 si riducono molto lentamente; il controllo della malattia può essere ottenuto anche 15 anni dopo la terapia convenzionale, più rapida è l'azione della RT stereotassica che dà risultati già dopo 2 anni dal trattamento, il follow-up comunque richiede tempi più lunghi. Entro 10 anni circa il 50% dei pazienti può sviluppare un ipopituitarismo con interessamento di uno o più ormoni ipofisari senza differenze significative a lungo termine tra le varie forme di radioterapia; tuttavia, l'incidenza e la severità dell'ipopituitarismo è dose dipendente (14). È stato riportato un aumentato rischio di secondi tumori o di eventi cerebrovascolari dopo radioterapia.

Per monitorare l'efficacia della terapia radiante, si consiglia annualmente il monitoraggio di GH / IGF-1 in accordo con la somministrazione dei farmaci.

Si consiglia un test ormonale annuale dei pazienti dopo RT per ipopituitarismo e altri effetti ritardati delle radiazioni. [16]

Terapia medica

Riguardo alla terapia medica le ultime linee guida la consigliano in un paziente con malattia persistente dopo l'intervento chirurgico.

In un paziente con malattia significativa (vale a dire, con segni e sintomi di GH in eccesso da moderati a gravi e senza effetti massa locali), si suggerisce l'utilizzo di uno tra analoghi della somatostatina o pegvisomant come terapia medica adiuvante iniziale.

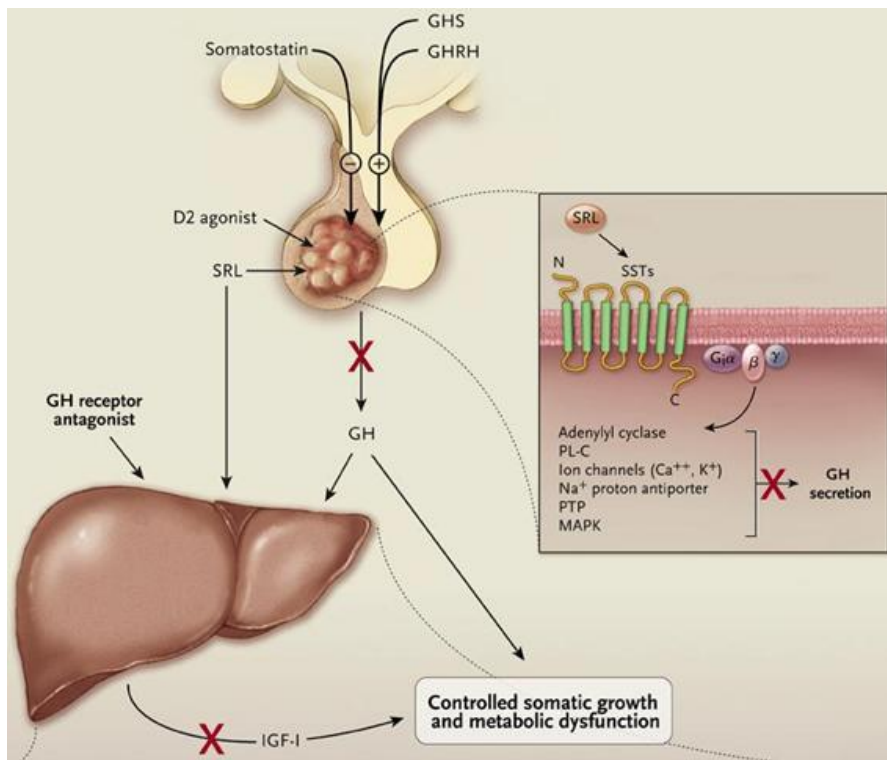
In un paziente con solo modeste elevazioni di IGF-1 e segni e sintomi lievi di GH in eccesso, si consiglia una prova con un agonista della dopamina, di solito cabergolina, come terapia medica adiuvante iniziale. [14-15]

I farmaci che agiscono sui recettori della somatostatina, come Octreotide e Lanreotide, sono stati largamente utilizzati per il trattamento dell'Acromegalia negli ultimi 20-30 anni. Queste molecole legano i recettori della somatostatina inibendo la secrezione di GH e la proliferazione delle cellule somatotrope. Sono attualmente in studio nuovi analoghi della somatostatina (SSA) ad azione panselettiva, monoselettiva e chimerica. In aggiunta, è disponibile da qualche anno un antagonista recettoriale del GH che agisce perifericamente bloccando la sintesi di IGF-1. Sebbene le cellule somatotrope esprimano recettori D2 per la dopamina, i dopamino-agonisti non sono efficaci sul controllo della malattia come gli altri farmaci attualmente in uso.

Analoghi della Somatostatina

L'azione della somatostatina è mediata da 5 sottotipi recettoriali (SST1, SST2, SST3, SST4, SST5), differentemente espressi nei vari tessuti e responsabili di una specificità sia funzionale sia terapeutica ligando-indotta. Le cellule somatotrope esprimono prevalentemente SST2 e SST5 e la loro attivazione inibisce la secrezione del GH. Poiché in più del 90% degli adenomi GH secernenti sono espressi i suddetti sottotipi recettoriali ad alto titolo, l'utilizzo degli analoghi della somatostatina, come Octreotide e Lanreotide, che legano in modo selettivo SST2 e SST5, rappresentano una valida scelta terapeutica. Le preparazioni a rilascio modificato (depot)

consentono una somministrazione ogni 14-28 giorni per via intramuscolare e la loro formulazione mantiene a lungo elevati i livelli di farmaco in circolo. Alcuni studi retrospettivi dimostrano che l'80% dei pazienti in terapia con SSA mantiene livelli di GH <2.5ng/ml e livelli di IGF-1 nella norma. Nelle più recenti linee guida dell'AACE la normalizzazione dell'IGF-1 e del GH in corso di terapia con SSA è stimata nel 55% dei pazienti. Octreotide LAR e LanreotideAutogel hanno un profilo di efficacia simile. Il successo della terapia con Octreotide e Lanreotide è funzione dei livelli di GH prima del trattamento, della presenza o assenza di recettori SST2 e SST5 sulla massa tumorale, della dose del farmaco, della compliance del paziente alla terapia. Con gli SSA la riduzione della massa adenomatosa (shrinkage) si verifica in circa il 50% dei casi (dal 25 al 70%, AACE) ma, quando il trattamento viene sospeso, si può assistere nuovamente all'aumento dell'adenoma. Il debulking chirurgico dei macroadenomi si può giovare di un trattamento neoadiuvante con analoghi della somatostatina al fine rendere più completa l'asportazione della massa. In più dell'80% dei pazienti trattati è descritta un miglioramento dei sintomi come la cefalea e una riduzione dell'edema tissutale periferico. L'utilizzo degli analoghi è indicato in caso di fallimento biochimico della chirurgia ipofisaria, così come pure dopo terapia radiante per garantire bassi livelli di GH e IGF-1 in attesa che si manifestino gli effetti della radioterapia stessa. Octreotide e Lanreotide sono indicati come trattamento di prima scelta nel caso di macroadenomi ipofisari GH secernenti con estensione soprasellare senza effetti compressivi centrali, nei pazienti non candidabili alla chirurgia e in coloro che rifiutano l'intervento. [17-19]



Non ci sono dati certi per sostenere che un trattamento di breve durata con SSA pre-chirurgico migliori il risultato dell'intervento; tuttavia, è stata descritta una riduzione del rischio anestesologico in quei pazienti in cui l'intervento chirurgico può essere posticipato. Nei 2/3 dei pazienti acromegalici con ipogonadismo, il trattamento con gli analoghi ripristina l'eugonadismo. Il trattamento con SSA è lungo e costoso; gli effetti collaterali legati alla loro somministrazione sono diarrea, nausea, dolore addominale (che tipicamente si risolvono entro 8-10 settimane), perdita di capelli, bradicardia, iperglicemia e calcolosi della colecisti (che di solito si sviluppa dopo 18 mesi dall'inizio della terapia nel 20% dei casi). L'instaurarsi di tali effetti collaterali non giustifica comunque la sospensione della terapia ma le complicanze vanno gestite secondo le linee guida correnti. Le ultime linee guida suggeriscono un'ecografia addominale di routine per monitorare la colelitiasi in un paziente trattato con un analogo della somatostatina. L'ecografia deve essere eseguita sempre se il paziente presenta segni e sintomi di calcolosi biliare. Negli ultimi anni la ricerca farmaceutica ha portato allo sviluppo di molecole in grado di ampliare lo spettro recettoriale d'azione.

Pasireotide è un SSA di seconda generazione che prende di mira più recettori della somatostatina (SSTR 1, 2, 3 e 5) e che ha un'affinità 39 volte maggiore per SSTR5 rispetto all'octreotide. Pasireotide è stato studiato in pazienti con acromegalia incontrollata e si è dimostrato superiore alla terapia singola o combinata con octreotide LAR o lanreotide autogel; tuttavia, l'incidenza e la gravità dell'iperglicemia sono significativamente aumentate. [17-19]

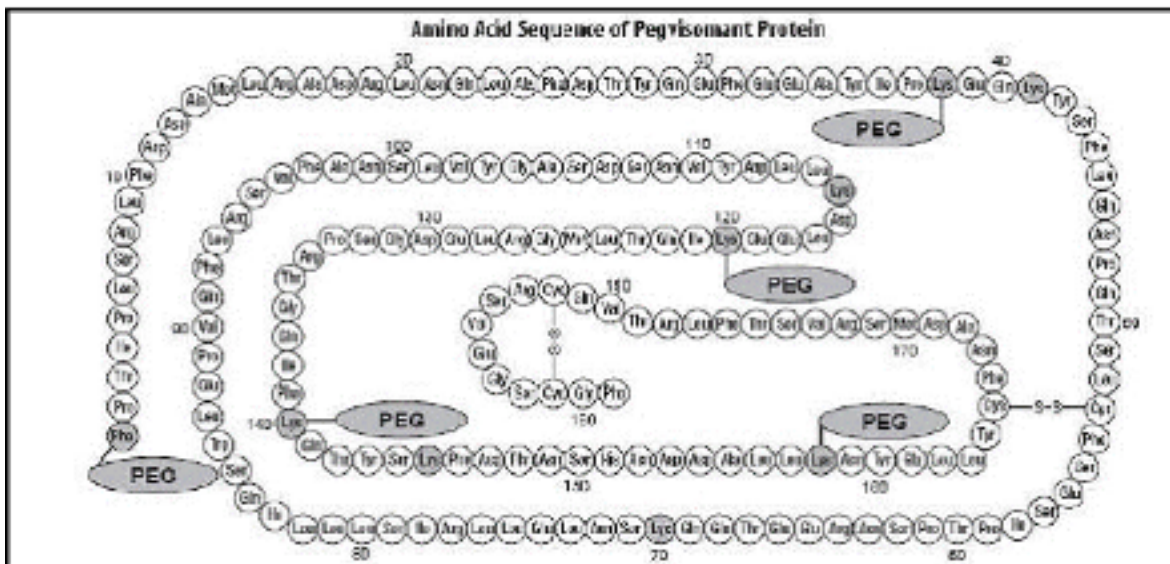
Lo studio PAOLA ha confrontato il pasireotide con il lanreotide autogel o l'octreotide per un periodo di 24 settimane. L'omeostasi del glucosio è risultata stabile nei pazienti che ricevevano lanreotide autogel o octreotide LAR, mentre si è verificato un forte aumento della concentrazione media di glucosio nel sangue e di HbA1c nel gruppo trattato con pasireotide. Il diabete mellito è stato diagnosticato nel 21 e nel 26% dei pazienti trattati rispettivamente con 40 o 60 mg di pasireotide. [20]

La tendenza del pasireotide ad essere associata a un'iperglicemia più significativa dell'octreotide / lanreotide è prevedibile su basi fisiologiche. Le cellule α , β e δ del pancreas secernono rispettivamente glucagone, insulina e somatostatina. La secrezione paracrina di somatostatina nel pancreas sopprime la secrezione sia di insulina che di glucagone. Le cellule β umane esprimono prevalentemente SSTR2 e SSTR5 e le cellule α esprimono prevalentemente SSTR2. Il pasireotide si lega preferenzialmente a SSTR5 portando alla soppressione della secrezione di insulina, ma ha scarso impatto sulla secrezione di glucagone; il risultato prevedibile, quindi, sono concentrazioni di glucosio più elevate. [20]

Pegvisomant

Il Pegvisomant è un analogo peghilato dell'ormone della crescita umano, frutto dell'ingegneria genetica che ha modificato selettivamente la struttura aminoacidica del GH producendo una molecola strutturalmente analoga ma funzionalmente opposta. Questo farmaco è in grado di legare con alta affinità i recettori cellulari per

il GH, bloccando così l'attivazione di tutta quella serie di meccanismi molecolari che si traducono nella sintesi dell'IGF-1. Il suo utilizzo è indicato nei pazienti con resistenza o intolleranza agli analoghi della somatostatina. Alcuni studi riportano che il 30% di pazienti acromegalici non risponde in modo ottimale al trattamento chirurgico e/o con SSA; in questi casi si rende necessario l'utilizzo del GH antagonista. Il farmaco non deve essere utilizzato in presenza di adenomi ipofisari con effetti compressivi centrali, mentre è indicato in caso di diabete mellito resistente. Il marker biochimico utilizzato per monitorare l'effetto terapeutico del Pegvisomant è l'IGF-1, i livelli di GH, infatti, in questi pazienti possono essere elevati. Un effetto collaterale legato alla somministrazione di questo farmaco è l'ipertransaminasemia (prevalentemente transitoria) e, per tale ragione, i test di funzionalità epatica dovrebbero essere effettuati mensilmente per i primi 6 mesi, poi ogni 6 mesi in corso di terapia e prendere in considerazione l'interruzione del pegvisomant se le transaminasi sono superiori a 3 volte i valori normali. [20]



Rispetto alla terapia con SSA, Pegvisomant sembra avere effetti favorevoli sull'omeostasi del glucosio con una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno osservata nei pazienti in trattamento con pegvisomant, anche dopo il raggiungimento del target di malattia acromegalica. Pegvisomant ha dimostrato di

ridurre la produzione di glucosio endogeno durante la notte e di migliorare la sensibilità all'insulina, probabilmente a causa di concentrazioni ridotte di acidi grassi liberi. È interessante notare che il trattamento a breve termine con pegvisomant in pazienti con diabete di tipo 1 senza acromegalia ha migliorato la sensibilità all'insulina epatica, ma non ha avuto effetto sulla sensibilità periferica. I dati della coorte tedesca Acrostudy hanno mostrato che i pazienti con diabete di tipo 2 e acromegalia richiedevano dosi più elevate di pegvisomant per normalizzare le concentrazioni plasmatiche di IGF-1, con dosi particolarmente elevate necessarie nei pazienti con diabete che richiede insulina. [10]

Dopamino-agonisti

La Cabergolina ad alte dosi, come già detto, è in grado di produrre un controllo parziale della malattia; la sua efficacia aumenta se somministrata in associazione con gli SSA nei pazienti con secrezione mista di GH e Prolattina. Inoltre, la co-somministrazione di dopamino-agonisti e analoghi della somatostatina può indurre una risposta nei pazienti acromegalici resistenti ai dosaggi massimali di Octreotide o Lanreotide. [12, 15]

2.6 Monitoraggio clinico e target terapeutico (Figura 7)

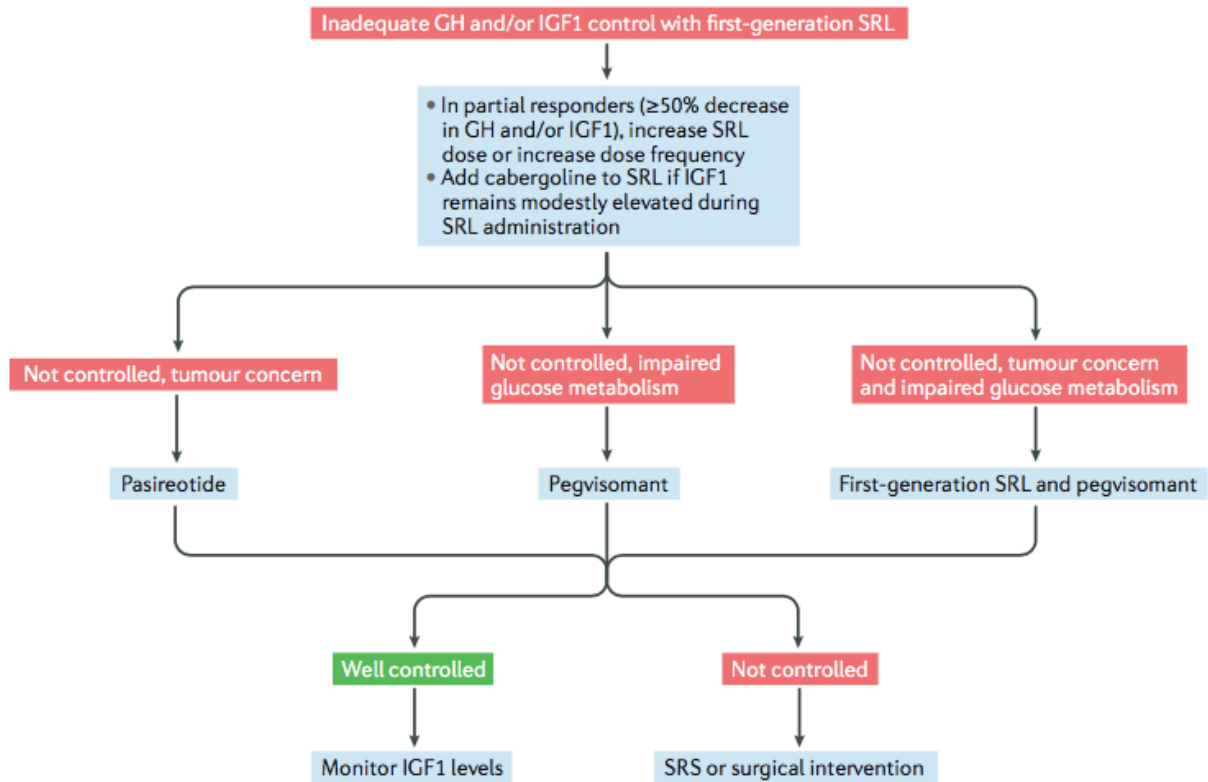


Figura n. 7 Algoritmo proposto per il trattamento dell'acromegalia in pazienti non adeguatamente controllati analoghi della somatostatina di prima generazione [12]

La prolungata esposizione all'ipersecrezione di GH e IGF-1 produce un danno strutturale e funzionale dei tessuti, promuovendo lo sviluppo di complicanze sistemiche. Gli obiettivi terapeutici dell'Acromegalia prevedono il controllo biochimico di malattia, che si traduce nella normalizzazione del GH e/o dell'IGF-1, il controllo delle dimensioni del tumore e la sua eventuale crescita, il controllo della funzionalità ipofisaria residua e il monitoraggio delle complicanze. Il controllo di malattia ha come obiettivo un valore di IGF1 paragonabile a un soggetto normale di pari età del nostro paziente.

Le linee guida indicano anche un GH random $<1.0 \mu\text{g} / \text{L}$ come obiettivo terapeutico, in quanto questo è correlato con il controllo di acromegalia. [12]

E'importante mantenere la stessa modalità di misurazione del GH e IGF-1 nello stesso paziente durante la gestione.

In caso di guarigione, con normalizzazione biochimica e clinica, i pazienti dovrebbero essere sottoposti annualmente ad una RM ipofisaria, indipendentemente dal trattamento occorso. La persistenza di elevati livelli di GH, pur in presenza di una normalizzazione dei livelli di IGF-1, è predittiva di una ripresa di malattia. Per i pazienti che, invece, hanno elevati valori di GH e di IGF-1, anche in assenza di segni clinici, è necessario dare inizio ad una terapia ed eseguire un monitoraggio annuale della crescita tumorale mediante RM ipofisaria. Nei pazienti sintomatici il trattamento deve essere iniziato ed eventualmente modificato fino al controllo dei sintomi. Il monitoraggio del paziente acromegalico deve, inoltre, prevedere: il controllo della riserva ipofisaria, la funzione cardiovascolare (che comprende l'ecocardiografia con doppler), la funzionalità respiratoria, il controllo glicemico, le complicanze reumatologiche. Ne consegue che la gestione dell'Acromegalia coinvolge un team multidisciplinare al quale prendono parte anche il chirurgo maxillo-facciale e lo psicoterapeuta.

Si devono valutare tutti i pazienti che si presentano con acromegalia per comorbidità associate, tra cui l'ipertensione, il diabete mellito, le malattie cardiovascolari, l'artrosi, e apnea del sonno. Si consiglia, inoltre, che tali comorbidità siano longitudinalmente monitorate e rigorosamente gestite.

Si consiglia, inoltre lo screening per neoplasia del colon con colonscopia al momento della diagnosi, una ecografia tiroidea, se vi è palpabile nodularità tiroide e infine valutare il paziente per un eventuale ipopituitarismo e quindi terapia sostitutiva dei deficit ormonali. [12, 15]

2.7 Fattori prognostici sfavorevoli nell'Acromegalia

Tabella n. 2 Fattori predittivi di persistenza di malattia dopo chirurgia e/o in seguito a trattamento farmacologico

giovane età alla diagnosi
alta espressione degli indici di proliferazione (Ki67, p53, gene di trasformazione del tumore ipofisario PTTG)
adenomi scarsamente granulati (iperintensi nelle immagini T2 pesate della RM ipofisi)
adenomi molto grandi, invasivi e con crescita aggressiva
assenza di pregressa radioterapia (soprattutto nei pazienti in terapia con Pegvisomant)
precedente terapia con SSA non ottimale
bassa densità dei sottotipi recettoriali per la somatostatina SST2
elevati livelli di GH e IGF-1 per lungo tempo
grande residuo adenomatoso dopo l'intervento

2.8 Gestione delle complicanze dell'Acromegalia

Come già detto, gli acromegalici presentano numerose complicanze che contribuiscono ad aumentarne la mortalità; tra le complicanze di maggior rilievo sul piano clinico vi sono l'ipertensione arteriosa, l'iperglicemia o il diabete mellito, la cardiomiopatia e la sleep apnea.

Complicanze cardiovascolari

Il cuore ed i vasi rappresentano un bersaglio importante dell'azione del GH e dell'IGF-1. L'IGF-1, in vitro, è in grado di stimolare la proliferazione dei cardiomiociti inibendone nel contempo l'apoptosi. Il GH e l'IGF-1, inoltre, svolgono un'azione di stimolo sulla contrattilità miocardica, aumentando il contenuto di calcio e incrementando la sensibilità dei miofilamenti al calcio stesso. Il GH svolge anche un'azione di stimolo sulla funzione endoteliale e sulla produzione di ossido nitrico, mentre l'IGF-1 è in grado di stimolare la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare. In presenza di un eccesso di GH e IGF-1, si sviluppano alterazioni funzionali e strutturali a carico del sistema cardiovascolare che risultano essere la principale causa di morte nei pazienti affetti da Acromegalia (50-60% dei casi). Tra le complicanze cardiovascolari più rilevanti sul piano clinico ricordiamo l'ipertensione arteriosa, la miocardiopatia acromegalica e le aritmie. [4, 9]

L'ipertensione arteriosa ha un'alta prevalenza nei pazienti con Acromegalia, presentandosi in più del 40% dei casi. Il trattamento dell'ipertensione si giova di farmaci antiipertensivi e la scelta del farmaco è analoga ai pazienti non acromegalici. Tra i vari fattori che contribuiscono alla patogenesi dell'ipertensione nel paziente acromegalico ricordiamo l'espansione del volume ematico sodio-dipendente e l'incremento delle resistenze periferiche. La sleep apnea, presente nella maggior parte dei casi, aumenta ulteriormente l'ipertensione, soprattutto notturna. [4, 9]

Oltre all'ipertensione e al danno vascolare, gli acromegalici sono a rischio di sviluppare una cardiomiopatia ipertrofica con caratteristiche cliniche ed istopatologiche particolari. La cardiomiopatia acromegalica evolve attraverso 3 stadi: nello stadio iniziale (tipico dei pazienti giovani con breve durata di malattia) si configura una sindrome ipercinetica con frequenza cardiaca elevata a riposo e un'augmentata gittata sistolica; nello stadio intermedio (presente negli adulti alla diagnosi di malattia) si osserva una ipertrofia ventricolare, sia concentrica, sia

eccentrica, che causa una disfunzione diastolica a riposo; nell'ultimo stadio si assiste ad una compromissione sisto-diastolica con rischio di scompenso cardiaco congestizio (Tabella 3). Da un punto di vista anatomo-patologico, la cardiomiopatia acromegalica si caratterizza per fibrosi interstiziale a volte maggiore di quella osservata in altre malattie cardiache croniche ipertrofizzanti e per la presenza di un infiltrato infiammatorio linfo-monocitario. Quest'ultimo è dovuto all'incremento del processo apoptotico che si verifica, contrariamente alla prima fase, nello stadio avanzato di malattia. Per tutte queste ragioni il monitoraggio ecocardiografico è raccomandato sin dalla diagnosi di Acromegalia. Il trattamento della malattia acromegalica migliora la cardiomiopatia di grado lieve e moderato poiché corregge l'ipertrofia miocardica e la disfunzione cardiaca. Il recupero della cardiomiopatia dipende dall'età del paziente, dalla presenza di ipertensione e dalla durata di malattia. Dati recentemente pubblicati (4) dimostrano che la cabergolina non aggrava la prevalenza e l'incidenza di insufficienza valvolare comunemente presente nell'acromegalico, mentre gli analoghi della somatostatina possono provocare bradicardia. [4, 9]

Le aritmie sono difficilmente controllabili nel paziente acromegalico e sono correlate alle alterazioni strutturali a carico del miocardio. Il follow-up cardiologico del paziente acromegalico include: l'elettrocardiogramma (ECG), l'ecocardiografia doppler, la misurazione della pressione arteriosa e la polisonnografia per lo studio della sleep apnea.

Tabella n. 3 Cardiomiopatia Acromegalica (FC: frequenza cardiaca; GS: gittata sistolica)

Stadio iniziale	colpisce i giovani con breve durata di malattia causa una sindrome ipercinetica (↑ FC a riposo e ↑ GS) ridotta tolleranza all'esercizio fisico
-----------------	--

	disfunzione diastolica iniziale
Stadio intermedio	colpisce gli adulti alla diagnosi di malattia ipertrofia ventricolare concentrica ed eccentrica disfunzione diastolica a riposo ridotta funzione sistolica durante l'esercizio
Stadio finale	compromissione della funzione sisto-diastolica a riposo aumenta il rischio di scompenso cardiaco congestizio si associa ad alterazioni valvolari (soprattutto del cuore sinistro)

Complicanze endocrine e metaboliche

Diabete Mellito

Il diabete si manifesta più spesso nel paziente acromegalico rispetto alla popolazione generale ed è un fattore predittivo di aumento della mortalità.

Gli studi hanno dimostrato che tutti i pazienti con acromegalia attiva dimostrano una ridotta sensibilità all'insulina; tuttavia, alcuni pazienti possono compensare con una maggiore secrezione di insulina dalla cellula β e preservare la normale tolleranza al glucosio. Esperimenti in vivo, in pazienti euglicemici con acromegalia, hanno mostrato un'elevata produzione di glucosio epatico e insulino-resistenza epatica e periferica. Elevate concentrazioni di GH danno luogo a lipolisi che porta all'insulino-resistenza attraverso la competizione tra glucosio e acidi grassi e diminuisce l'utilizzo del glucosio nel muscolo. [10-11]

Generalmente, l'abbassamento dei livelli di GH, indipendentemente dal tipo di terapia, migliora il controllo glicemico e aumenta l'insulino-sensibilità (il GH è un

potente antagonista dell'insulina). Un'alterata glicemia a digiuno e un'intolleranza ai carboidrati sono state descritte nei pazienti in trattamento con SSA, (anche se l'iperglicemia è più frequentemente associata all'uso di Pasireotide rispetto agli altri analoghi): in questi casi una valida alternativa terapeutica è rappresentata dal Pegvisomant. [10, 11, 17].

Non ci sono linee guida specifiche per la gestione dell'iperglicemia associata a pasireotide nell'acromegalia. Il consenso generale sembra essere quello di seguire le linee guida dell'ADA per la gestione del diabete di tipo 2. Il trattamento iniziale, quindi, deve essere metformina, con la terapia a base di incretine considerata come seconda linea. [21]

Pertanto, l'equilibrio tra il rischio di sviluppo del diabete utilizzando il pasireotide e il potenziale beneficio sulla crescita del tumore e le concentrazioni di GH / IGF-1 deve essere considerato su base individuale.

Ipogonadismo

L'ipogonadismo è presente in circa il 50% dei pazienti acromegalici, ma è spesso reversibile se non è irrimediabilmente compromessa la secrezione delle gonadotropine. La diagnosi biochimica nel sesso maschile può essere difficile per i bassi livelli di SHBG che rendono problematica l'interpretazione del valore del testosterone totale. In questi casi, la clinica e il dosaggio del testosterone libero sono importanti per la diagnosi. L'iperprolattinemia associata può peggiorare l'ipogonadismo. Anche per l'ipogonadismo il trattamento deve essere analogo al trattamento dell'ipogonadico non acromegalico. Nella donna l'ipogonadismo va valutato con attenzione e curato in modo appropriato, soprattutto se c'è desiderio di gravidanza. [4, 9]

Complicanze respiratorie

I pazienti con Acromegalia possono sviluppare diverse alterazioni dell'apparato respiratorio come conseguenza di modifiche anatomiche a carico del sistema scheletrico cranio-facciale, della cassa toracica, dei tessuti molli, della mucosa respiratoria e dei volumi polmonari. Le modificazioni anatomiche e fisiopatologiche a carico dell'apparato respiratorio possono determinare la Sindrome delle Apnee Notturme e l'insufficienza respiratoria. Quest'ultima è stimata a livello clinico e subclinico in circa l'80% dei pazienti ed è dovuta in gran parte alla minore efficienza dei muscoli respiratori. [4, 9, 12]

Tabella n. 4 Alterazioni dell'apparato respiratorio indotte dall'Acromegalia

Alterazioni anatomiche (ossa cranio-facciali, tessuti molli, mucosa e cartilagini delle alte vie respiratorie e della gabbia toracica)
Modificazione dei Volumi Polmonari
Modificazione dell'Attività dei Muscoli Respiratori

La sleep apnea, come si vedrà più avanti, è la forma più frequente tra i disturbi respiratori del sonno, ma è comunemente sottostimata nei pazienti con Acromegalia. Infatti, tutti gli acromegalici dovrebbero eseguire la polisonnografia alla diagnosi, sotto la supervisione degli pneumologi. Anche nei pazienti in cui si ottiene il controllo della malattia acromegalica la sleep apnea spesso non si risolve, per questa ragione il controllo post-trattamento rimane essenziale. Il trattamento della sleep apnea prevede varie soluzioni che vanno da modalità comportamentali fino alla prescrizione di una ventilazione meccanica a pressione positiva delle vie aeree. L'intervento maxillo-facciale può essere utile quando, in questi pazienti, viene posta l'indicazione ad una correzione chirurgica delle alte vie respiratorie.

Altre complicanze: diagnosi e gestione

Qualità della vita

La qualità della vita (QoL) è un parametro importante nello studio complessivo dell'Acromegalia. Sono disponibili vari questionari che misurano la QoL nei pazienti acromegalici e il loro utilizzo è raccomandato nella pratica clinica. Sia l'eccesso che il deficit di GH possono causare l'alterazione della QoL; il suo studio rimane indispensabile soprattutto nei pazienti acromegalici che, sottoposti a terapia radiante, rischiano di sviluppare un ipopituitarismo. [12]

Ossa e articolazioni

L'artropatia interessa circa il 75% degli acromegalici. Ogni articolazione può essere interessata (grandi e piccole articolazioni, colonna vertebrale) e le manifestazioni cliniche vanno dall'osteoartrite, all'artralgia fino alle fratture. L'iperostosi, associata all'imbibizione dei tessuti molli, può causare l'intrappolamento di strutture nervose; spesso, infatti, questi pazienti presentano la sindrome del tunnel carpale che richiede una correzione chirurgica. La disabilità provocata dall'interessamento articolare è sottostimata e contribuisce a limitare le attività quotidiane di questi pazienti. Fondamentale è una diagnosi precoce e un repentino trattamento poiché le modificazioni articolari ed ossee sono irreversibili. Le fratture vertebrali sono state dimostrate nei pazienti acromegalici indipendentemente dalla densità minerale ossea (BMD). Lo studio della massa ossea deve essere effettuato mediante mineralometria ossea computerizzata (MOC) ma la morfometria vertebrale della colonna dorso-lombare è fondamentale poiché consente di individuare le fratture vertebrali e serve per la diagnosi di deformità spinali. Negli acromegalici dovrebbero essere studiate le cause secondarie di osteoporosi come il deficit di vitamina D, l'eventuale iperparatiroidismo associato e l'ipogonadismo. [12]

Poliposi del colon

L'Acromegalia è associata ad un incremento della poliposi del colon ed è un fattore di rischio per l'insorgenza del cancro del colon-retto. Inoltre, il colon dei pazienti acromegalici può andare incontro ad un'iperplasia delle pliche con conseguente sviluppo del dolico colon. È raccomandata la colonscopia alla diagnosi di Acromegalia; se la colonscopia è negativa, il paziente deve essere studiato come la popolazione generale, soprattutto se i livelli di IGF-1 sono nella norma. Tuttavia, se i livelli di IGF-1 rimangono elevati, è raccomandato uno screening con maggiore frequenza. Se la colonscopia evidenzia alterazioni, il follow-up e lo screening devono seguire le linee guida correnti. [12]

2.9 Scelte terapeutiche in condizioni cliniche particolari

Gravidanza

Nelle donne acromegaliche che desiderano una gravidanza occorre studiare la funzione ipofisaria e intraprendere un trattamento medico o chirurgico per la cura dell'Acromegalia. Tutte le terapie farmacologiche dovrebbero essere sospese al momento della conferma di una gravidanza. Pochi sono i dati relativi alla sicurezza del Pegvisomant in gravidanza. In alcune donne acromegaliche durante la gravidanza l'IGF-1 rimane entro i limiti di normalità (confrontato con i livelli delle donne non in gravidanza) anche nelle pazienti precedentemente non controllate; in questi casi l'IGF-1 può innalzarsi dopo il parto. L'interpretazione del dato biochimico di malattia è limitato dal fatto che durante la gravidanza il GH e l'IGF-1 sono prodotti anche dalla placenta. [12]

2.10 Acromegalia: forme familiari

Le forme familiari di Acromegalia sono diagnosticate più spesso in giovane età (<30 anni) e si manifestano in forma aggressiva (Tabella n. 2). In questi casi si pone l'indicazione per uno studio genetico. Le forme sindromiche più comunemente

associate all'Acromegalia familiare sono il complesso di Carney, l'adenoma ipofisario familiare isolato (FIPA) e la MEN 1. [4]

3. OSAS

I disturbi respiratori sono causa di morte nel 25% dei pazienti acromegalici e sono secondi, in ordine di importanza, solo agli eventi cardiovascolari che contribuiscono al 60% della mortalità. La principale complicanza respiratoria nell'acromegalico, come già detto, è la Sleep Apnea (SA) che, seppur descritta da oltre 100 anni, è stata riconosciuta come entità clinica rilevante solo negli ultimi 30 anni. [22-27]

3.1 Fisiologia della respirazione durante il sonno

Il respiro è sotto il controllo dei centri nervosi che gestiscono, mediante il sistema autonomo, l'attività dei muscoli respiratori. La fisiologia della respirazione è influenzata dall'O₂ e dalla CO₂ al fine di garantire una normale PO₂, PCO₂ e adeguati valori di pH.

L'importanza dei muscoli dilatatori del faringe durante l'inspirazione

Le strutture cartilaginee presenti nelle alte vie respiratorie assicurano il passaggio di aria e la loro rigidità ne previene il collasso. Solo il faringe, componente molle delle vie respiratorie superiori, può collassare durante l'inspirazione. Due sono i meccanismi in grado di prevenire tale fenomeno: 1) l'attività fasica e/o tonica dei muscoli dilatatori del faringe (10 paia di muscoli striati sotto il controllo dei centri nervosi del respiro che possono rispondere direttamente agli stimoli provenienti dai meccanocettori locali), 2) la forza esercitata dall'aria, spostata con il volume corrente (volume di Tidal), che contribuisce passivamente alla rigidità del faringe. La pervietà del faringe durante il ciclo del sonno sembrerebbe un punto debole del complesso sistema respiratorio; il passaggio di aria attraverso il faringe è ridotto sia

durante il sonno NREM sia durante il sonno REM e la resistenza delle alte vie respiratorie è aumentata e analoga nelle due fasi. [28-30]

Il sonno

Il sonno è un fenomeno fisiologico che si caratterizza per una perdita di coscienza e della vita di relazione associate ad un rallentamento della vita vegetativa. Può definirsi come un susseguirsi di episodi spontanei e reversibili nei quali all'assenza dell'attività motoria si associa un isolamento percettivo e assenza di responsività agli stimoli ambientali. Il ciclo ultradiano veglia-sonno è definito dall'alternarsi di tre stati comportamentali, costituiti da: veglia, distinta a sua volta in veglia quieta e veglia attiva, sonno NREM (non-rapid eye movement) e sonno REM. Sul piano somatico, il sonno NREM è caratterizzato dall'assunzione di una postura termoregolatoria, associata ad un decremento dell'attività dei muscoli antigravitari. Peculiari del sonno REM sono, invece, atonia muscolare, movimenti oculari rapidi e contrazioni muscolari involontarie a tipo di mioclonie. Sul piano autonomico, nel sonno NREM è evidente una prevalenza funzionale delle influenze parasimpatiche, associate a quiescenza dell'attività simpatica. Il sonno REM rivela al contrario una elevata variabilità nei livelli di attività simpatica, insieme a fasiche interruzioni dell'attività di scarica tonica del parasimpatico. Il sonno, con tutti i suoi complessi meccanismi, contribuisce in modo determinante al mantenimento dell'equilibrio psico-fisico dell'individuo. [28-30]

L'attività dei muscoli dilatatori del faringe è sotto il controllo di chemo e meccanocettori. I centri del respiro che controllano l'attività dei muscoli delle alte vie respiratorie ricevono stimoli da sensori centrali e periferici; tra loro i più importanti sono i chemocettori sensibili alla caduta e alla variazione della pressione arteriosa dell'O₂ (PaO₂ periferica). La responsività di questi chemocettori, tuttavia, è ridotta durante il sonno; in particolare, si riscontra una minore responsività all'innalzamento della PaCO₂ durante il sonno REM e una minore responsività alla

riduzione della PaO₂ durante il sonno REM e NREM. Durante il sonno NREM si assiste al decremento dell'attività fasica e tonica del muscolo genioioideo, mentre durante il sonno REM si può osservare il declino dell'attività di altri muscoli delle alte vie respiratorie. Ne consegue che anche i soggetti sani possono avere un aumentato rischio di apnea/ipopnea durante il sonno e, per questo, la registrazione di un numero inferiore a 5 episodi di apnea/ipopnea per ora di sonno sono da considerare non patologici. [28-30]

Controllo neurologico della respirazione durante il sonno

In soggetti giovani e sani, al momento del passaggio dalla veglia al sonno, che coincide con un cambiamento di attività elettroencefalografica dal tipo α al tipo θ , avviene una caduta improvvisa della ventilazione e un aumento di resistenza al flusso nelle alte vie aeree. Queste modifiche si accompagnano a modifiche dell'attività EMG dei muscoli, caratterizzata da una riduzione dell'attività del diaframma e dei muscoli intercostali, che causa riduzione dello sforzo respiratorio. Anche l'attività dei muscoli delle alte vie aeree, come il genioglosso e il tensore del palato si riducono causando un restringimento del lume faringeo e quindi l'aumento delle resistenze. Dopo due, tre respiri però si instaura un recruitment del muscolo genioglosso con aumento della sua attività EMG. La contrazione del muscolo determina una dilatazione riflessa del lume faringeo e quindi garantisce nuova pervietà al flusso; l'attività del tensore del palato continua a ridursi senza che ci sia un recruitment per tutta la durata del sonno; si instaura contemporaneamente un recruitment del diaframma. Questo indica che la riduzione della ventilazione all'inizio del sonno è almeno in parte dovuta ad una riduzione del drive centrale respiratorio ai muscoli di pompa per diminuzione dello stimolo presente alla veglia. Durante il sonno la ventilazione rimane a livelli più bassi in quanto, pur in presenza di un meccanismo di compenso attuato dal muscolo genioglosso, la caduta del drive respiratorio sui muscoli non permette di compensare l'aumento di resistenza al

flusso nelle vie aeree superiori, determinato dalla riduzione del tono muscolare dei muscoli faringei. I soggetti con OSAS vanno incontro ad una maggiore riduzione dell'output neurologico sull'attività dei muscoli faringei durante il sonno rispetto ai soggetti normali, perdendo quindi l'effetto di dilatazione delle strutture che delimitano le vie aeree superiori, garantito dal tono muscolare. [28-30]

3.2 Apnea, ipopnea, sleep apnea: definizione

L'OSAS è la comparsa durante il sonno di episodi ripetuti di ostruzione parziale (ipopnea) o completa (apnea) del flusso aereo attraverso le prime vie aeree associati a fasi cadute dell'ossigeno e conseguenti desaturazioni.

Si distinguono 3 tipi di apnee [30-33]:

- ✓ ostruttiva (sostenuta da sforzo inspiratorio toraco-addominale a causa della cessazione del flusso aereo per ostruzione periferica delle alte vie respiratorie);
Presenta il seguente quadro polisomnografico:
 - Ostruzione completa del flusso aereo per un tempo min>10 sec max 3 min (aspetto tracciato piatto);
 - Persistenza del segnale di movimento ai tracciati toracico e addominale in opposizione di fase;
 - Desaturazione>4% presente/assente.
- ✓ centrale (lo sforzo inspiratorio è assente, si assiste alla cessazione del flusso aereo in presenza della pervietà delle alte vie respiratorie; è associata al respiro periodico di Cheyne-Stokes); Presenta il seguente quadro polisomnografico:
 - Ostruzione completa del flusso aereo per un tempo min>10 sec max 3 min (aspetto tracciato piatto);
 - Assenza del segnale di movimento ai tracciati toracico e addominale in opposizione di fase;
 - Desaturazione >4% presente/assente.

✓ mista (lo sforzo inspiratorio, inizialmente assente, si manifesta alla fine dell'evento: è un'apnea che inizia come centrale e termina come ostruttiva. Dal punto di vista clinico è considerata a tutti gli effetti equivalente alla ostruttiva).

Presenta il seguente quadro polisonnografico:

- Ostruzione completa del flusso aereo per un tempo min>10 sec max 3 min (aspetto tracciato piatto)
- Assenza del segnale di movimento ai tracciati toracico e addominale in opposizione di fase, con successiva ripresa di entrambi mentre permane l'assenza del segnale di flusso
- Desaturazione >4% presente/assente

Per definire invece il quadro di ipopnea è necessaria la presenza dei seguenti criteri diagnostici:

- Ostruzione parziale del flusso aereo per un tempo min>10 sec max 3 min (aspetto tracciato piatto)
- Riduzione dell'ampiezza del segnale di movimento ai tracciati toracico e addominale in opposizione di fase
- Desaturazione>4% sempre presente

Poiché, come già detto, episodi di apnea nel corso della notte sono riscontrabili fisiologicamente anche in soggetti normali, assume una rilevanza clinica l'alternanza di almeno 5 episodi di apnea/ipopnea per ora di sonno che definisce la SAS (sindrome delle apnee notturne). La severità della SAS è misurata secondo l'indice di apnea/ipopnea (AHI= episodi di apnea-ipopnea /ora). Quando il valore dell'AHI è compreso tra 5 e 15 la SAS si definisce lieve, tra 15 e 30 è moderata, >30 è severa. Tuttavia questa definizione è stata fatta secondo criteri arbitrari: l'AHI correla poco con la severità dei sintomi mentre l'importanza della sonnolenza diurna è controversa (Tabella 5). [30-33]

Il paziente acromegalico può essere interessato da apnea del sonno di tipo ostruttivo, centrale o misto. In considerazione delle caratteristiche cliniche della malattia acromegalica, in questo gruppo di pazienti prevalgono le forme ostruttive (OSA). Le apnee ostruttive durante il sonno rappresentano un disordine comune anche nella popolazione generale, le ricorrenti apnee/ipopnee sono dovute alla totale o parziale collassabilità del faringe e/o alla temporanea ostruzione delle alte vie respiratorie durante il sonno. Ciò si traduce in ripetuti episodi di ipossiemia ed ipercapnia. Frequentemente il paziente affetto da OSA si risveglia durante la notte poiché scatta un meccanismo d'allarme che assicura l'apertura del faringe e ripristina il flusso d'aria, ma in questo modo il sonno risulta frammentato e la qualità della vita compromessa. L'OSA si trasforma in Sindrome delle Apnee Ostruttive durante il Sonno (OSAS) quando vi è una eccessiva sonnolenza diurna non imputabile ad altri fattori e/o due o più dei seguenti segni/sintomi: russamento rumoroso, senso di soffocamento/respiro ansimante durante il sonno, risvegli notturni ricorrenti, sonno non ristoratore, stanchezza diurna, ridotta capacità di concentrazione, presenza nel monitoraggio notturno di almeno cinque episodi di apnea/ipopnea e microrisvegli (arousal) correlati allo sforzo respiratorio (RERAs = respiratory effort-related arousals) per ora di sonno. [34-35]

Tabella n. 5 Classificazione della OSAS in base alla correlazione tra AHI e severità del quadro clinico

AHI	Stadio OSAS
<5 episodi/ora	1 Preclinico: Semplice russamento
5-15* episodi/ora	2 Iniziale: SAS lieve
15-30 episodi/ora	3 Malattia conclamata: SAS moderata
>30 episodi/ora	4 Malattia complicata: SAS grave

**secondo le linee guida italiane dei disturbi respiratori del sonno (riportate in seguito) la diagnosi di OSAS mediante polisonnografia viene fatta se l'AHI >10; un AHI < 5 è considerato normale, un AHI tra 5 e 10 deve essere valutato clinicamente caso per caso sulla base della sonnolenza diurna.*

Fisiopatologia dell'ostruzione delle alte vie respiratorie

I diversi stadi di ostruzione delle alte vie respiratorie e il loro impatto clinico

Al primo stadio occorre menzionare il semplice russare, causato da un'incompleta ostruzione delle vie respiratorie superiori e caratterizzato da un flusso aereo turbolento. Responsabile di quest'ultimo è, nello specifico, il palato molle con le sue oscillazioni. In questa fase la ventilazione e gli scambi gassosi non sono alterati e la qualità del sonno rimane normale.

Al secondo stadio appartiene la "sindrome da resistenza delle alte vie respiratorie", che si distingue per una resistenza significativamente aumentata e numerosi episodi di limitazione al passaggio d'aria durante la fase inspiratoria. Questa sindrome si associa a episodi di risveglio notturno per ripristinare il normale respiro, per questo è responsabile della frammentazione del sonno che provoca una conseguente sonnolenza diurna.

Il terzo e quarto stadio sono quelli che definiscono la sindrome delle apnee ostruttive notturne rilevabili alla polisonnografia e che si distinguono sulla base della loro gravità. (Tabella 5)

3.3 Epidemiologia

Negli Stati Uniti il 24% degli uomini e il 9% delle donne soffrono di OSA; mentre il 4% degli uomini e il 2% delle donne presentano una OSAS. Dati analoghi sono riportati per l'Europa e l'Asia. L'incidenza di questi fenomeni è in costante incremento nella popolazione generale, anche per la maggiore incidenza di obesità (Tabella 6). Nei Paesi occidentali si stima che circa il 5% degli adulti presenti una mancata diagnosi di OSAS. [30-33]

3.4 Fattori di Rischio dell'OSAS

Tabella n. 6 Fattori di Rischio dell'OSAS

Sesso maschile
Età adulta
Obesità
Collo corto, tozzo, con circonferenza > 43 cm nei maschi e >41 cm nelle femmine
Roncopatie
Riniti stagionali allergiche sintomatiche
Anomalie anatomopatologiche (ipertrofia adenoidotonsillare nell'infanzia, deviazione del setto nasale)
Familiarità
Eccessivo tabagismo
Eccessivo uso di sedativi
Eccessivo consumo di alcol

Abbiamo già sottolineato che la causa principale dell'OSA è l'occlusione del faringe. Essa è dovuta alla perdita dell'equilibrio di forze contrapposte: da una parte si assiste all'aumento della pressione positiva extraluminale e della pressione negativa intraluminale, dall'altra vi è una ridotta attività dei muscoli dilatatori del faringe durante il sonno. Le cause dell'aumentato della pressione positiva extraluminale includono adenoidi o tonsille ipertrofiche e ingrossamento della lingua, quelle intraluminari, invece, sono lo spostamento all'indietro della lingua, i depositi di grasso, tumori o infiltrazioni. Grazie all'attività tonica o fasica durante l'inspirazione, i muscoli dilatatori del faringe rappresentano l'unica forza in grado di prevenire il

collasso del faringe; il controllo neuromuscolare durante il sonno viene perso in alcuni pazienti e ciò provoca il collasso delle vie respiratorie. [30-33]

3.5 Conseguenze della OSA: effetti cronici ed effetti acuti

Una mancata diagnosi o una sottostima della gravità dell'OSAS espongono il soggetto affetto a rischi per il proprio stato di salute, date le provate relazioni tra OSAS e morbilità cardiaca, vascolare, cerebrale, polmonare, neuropsichiatrica e l'aumentato rischio di mortalità. [30-33]

Tabella n.7 Effetti cronici delle OSAS

Aumenta il tasso di mortalità
Fattore di rischio indipendente per malattia coronarica aritmie infarto miocardico ipertensione arteriosa insufficienza cardiaca congestizia resistenza all'insulina
Aumenta il rischio di incidenti stradali
Glaucoma
Reflusso gastroesofageo

Tabella n. 8 Effetti acuti dell'OSAS (LV: ventricolo sinistro)

Effetti acuti durante l'apnea	<p>Ipossia</p> <p>Ipercapnia</p> <p>Bradycardia</p> <p>Alterazioni emodinamiche di riduzione della gittata cardiaca (aumento della negatività toracica, aumento della pressione trasmurale LV, aumento del postcarico LV, riduzione del precarico LV per shift sinistro del setto interventricolare)</p>
Effetti acuti alla cessazione dell'apnea	<p>Riossigenazione tessutale (danno da ipossia-riperfusione)</p> <p>Tachicardia</p> <p>Burst sistolico-diastolico (iperattivazione simpatica, down-regulation parasimpatica)</p>
Aritmia (complicanza acuta più temibile)	<p>L'aumentato drive simpatico e l'ipossia sono fattori capaci di stimolare l'attività trigger e favorire l'insorgenza di aritmie ipercinetiche ed ipocinetiche fatali</p>

3.6 Come indagare la Sleep Apnea

Per investigare l'apnea notturna è necessario raccogliere correttamente l'anamnesi interrogando il paziente e/o il suo convivente relativamente a: russamento notturno e diurno (talvolta il paziente ha già deciso di dormire in una camera separata

rispetto al coniuge per l'eccessivo russamento), testimonianza di apnee da parte del compagno/a di letto, ipersonnolenza diurna capace di interferire con la vita sociale e/o professionale, choking (episodi di soffocamento che impongono un risveglio di "terrore"), nicturia eccessiva e incontinenza urinaria, senso di stanchezza mattutina, cefalea e secchezza delle fauci al risveglio, sonno poco ristoratore, alterazioni dell'umore, dismnésie, pregresso intervento chirurgico per roncopia.

È disponibile un questionario specifico per la valutazione della ipersonnolenza diurna conosciuto come Epworth sleepiness scale (Figura 8). [30-33]

Figura n. 8 Epworth sleepiness scale (Versione Italiana Validata)

EPWORTH SLEEPINESS SCALE

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

0 = non mi addormento mai
 1 = ho qualche probabilità di addormentarmi
 2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi
 3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

SITUAZIONI

a. Seduto mentre leggo	_
b. Guardando la TV	_
c. Seduto, inattivo in un luogo pubblico	_
d. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta	_
e. Sdraiato per riposare nel pomeriggio	_
f. Seduto mentre parlo con qualcuno.	_
g. Seduto dopo pranzo, senza avere bevuto alcoolici	_
h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico	_
TOTALE	_

Polisonnografia

Il gold standard diagnostico per l'identificazione di SA è la polisonnografia. La polisonnografia si effettua mediante un apparecchio (il polisonnografo) capace di svolgere un monitoraggio della respirazione durante il sonno. Tale indagine è in grado di rilevare diversi parametri fisiologici tra cui: posizione del corpo, flusso aereo nasale (mediante termosensore), suoni respiratori (russamento), movimenti

respiratori toraco-addominali, saturazione dell'ossigeno e frequenza cardiaca (mediante pulsiossimetria). Il monitoraggio è giudicato significativo se la registrazione dura per almeno 4 ore di sonno con un decubito supino del 10%. Ha lo scopo di acquisire informazioni su eventuali ostacoli meccanici al flusso aereo delle prime vie respiratorie, distingue le apnee notturne ostruttive da quelle centrali o miste, rileva possibili aritmie cardiache associate agli eventi apnoici e può riconoscere le fasi del sonno in cui questi eventi si manifestano. Viene eseguita in regime di ricovero oppure a domicilio e può essere integrata con un elettroencefalogramma (EEG), con l'elettro-oculografia (EOG) e con un'elettromiografia (EMG), un registratore di flusso, un saturimetro, un sensore potenza flusso, un elettrocardiogramma o HR-heart rate, un sensore di posizione, EMG degli arti inferiori. L'EEG registra i microrisvegli (arousal) e, insieme all'EOG, differenzia gli stadi del sonno; l'EMG durante il sonno può essere registrata in qualsiasi gruppo di muscoli scheletrici, ma è prassi consolidata l'utilizzo dei muscoli submentonieri per la valutazione del tono muscolare. [30-33]

Parametri valutati con la polisonnografia:

- ✓ AI (Apnea Index) = n. apnee /ore di sonno
- ✓ AHI (Apnea-Ipopnea Index) = apnee + ipopnee/ore di sonno
- ✓ ODI (OxygenDesaturation Index) = n. desaturazioni/ore di sonno
- ✓ RDI (RespiratoryDisorder Index) = tutti gli eventi che “disturbano” il sonno (monitoraggio neurologico)

Come relazionarsi con il paziente affetto da SA

Secondo le Linee Guida di Procedura Diagnostica nella Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno dell'Adulto dell'Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS) e dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) [30], prima di

avviare un paziente con sospetto di OSAS al percorso diagnostico strumentale debbono essere ricercati i seguenti sintomi e segni:

Sintomi

- 1 - russamento abituale (tutte le notti) e persistente (da almeno 6 mesi).
- 2 - pause respiratorie nel sonno riferite dal partner
- 3 - risvegli con sensazione di soffocamento in soggetto russatore (non necessariamente abituale)
- 4 - sonnolenza diurna
- 5- Alterazioni delle performances diurne

Segni

- a - BMI >29
- b - circonferenza collo >43 cm (m) o 41 cm (f)
- c - dismorfismi cranio-facciali ed anomalie oro-faringee (tutte quelle situazioni anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree, tabella 6).

Chi sottoporre allo studio strumentale

Il percorso diagnostico strumentale è indicato per i pazienti che presentano:

- russamento abituale e persistente da solo o con altri sintomi o segni
- almeno 2 degli altri sintomi, diversi dal russamento abituale e persistente (pause respiratorie + risvegli con soffocamento o pause respiratorie + sonnolenza diurna o risvegli con soffocamento + sonnolenza diurna)
- la presenza di un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente + almeno 2 segni

- la presenza di un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente + almeno un segno in soggetti in cui il russamento non è accertabile (il paziente dorme solo).

Metodiche di indagine dell'OSAS [30-33]

Nell'attuazione del percorso diagnostico strumentale si raccomandano le seguenti metodiche:

Monitoraggio notturno cardiorespiratorio ridotto

Registrazione dei seguenti 4 parametri:

1. rumore respiratorio o flusso aereo oro-nasale,
2. frequenza cardiaca,
3. ossimetria,
4. posizione corporea.

Questa metodica permette l'identificazione indiretta degli eventi respiratori attraverso l'ossimetria (eventi di desaturazione), ma non permette l'identificazione dei periodi di sonno e la distinzione NREM/REM.

Monitoraggio notturno cardiorespiratorio completo

Registrazione dei 6 seguenti parametri:

1. rumore respiratorio,
2. flusso aereo oro-nasale,
3. movimenti toraco-addominali,
4. frequenza cardiaca,
5. ossimetria,
6. posizione corporea.

Questa metodica permette l'identificazione diretta degli eventi respiratori ma non permette l'identificazione dei periodi di sonno né la distinzione fra sonno NREM/REM.

Polisonnografia notturna con sistema portatile

Registrazione dei seguenti parametri:

1. EEG (almeno due derivazioni unipolari),
2. EOG,
3. EMG sottomentoniero,
4. rumore respiratorio,
5. flusso aereo oro-nasale,
6. movimenti toraco-addominali,
7. frequenza cardiaca,
8. ossimetria,
9. posizione corporea.

Questa metodica permette la stadiazione del sonno, il riconoscimento degli elementi microstrutturali e la identificazione diretta degli eventi respiratori, ma non prevede la sorveglianza del paziente e della qualità del tracciato per tutta la notte.

Polisonnografia notturna in laboratorio

Registrazione dei parametri che permettono la lettura del sonno secondo i criteri standard (EEG; EOG; EMG sottomentoniero) per la stadiazione del sonno e la valutazione degli eventi microstrutturali, +

rumore respiratorio,

flusso aereo oro-nasale,

movimenti toraco-addominali,

frequenza cardiaca,

ossimetria,

posizione corporea

+ (facoltativi) pressione endoesofagea e movimento degli arti.

Questo esame va eseguito in un laboratorio del sonno sotto diretto controllo del tecnico per tutto il tempo di registrazione. Il paziente dorme in una stanza da solo, mentre il sistema di registrazione va collocato in una stanza attigua (per poter sorvegliare ed intervenire sul tracciato senza disturbare il paziente).

Come scegliere il tipo di esame a cui candidare il paziente?

Il tipo di esame strumentale minimo sufficiente va scelto secondo il quadro clinico.

È sufficiente eseguire monitoraggio cardiorespiratorio ridotto per l'intera notte in un paziente che presenta:

-sintomi russamento abituale e persistente (da almeno 6 mesi) + sonnolenza + un altro sintomo (pause respiratorie riferite dal partner o risvegli con sensazione di soffocamento) + almeno uno dei segni: BMI>29 o circonferenza collo >43 cm (M) o 41 cm (F) o dismorfismi cranio-facciali/anomalie oro-faringee.

L'esame può essere considerato diagnostico solo nel caso di un numero di eventi di desaturazione di O₂ per ora di sonno (ODI) =>10 calcolato su un periodo di sonno, stimato dal paziente mediante un diario del sonno, di almeno 4 ore. Con un ODI <10 il paziente va ristudiato con un'altra metodica (cardiorespiratorio completo o PSG portatile).

È sufficiente eseguire un monitoraggio cardio-respiratorio completo per l'intera notte in un paziente che presenta:

- russamento abituale e persistente in assenza di sintomi e segni associati;
- russamento abituale e persistente con almeno un segno associato (BMI >29 o circonferenza collo >43 cm (M) o 41 (F) o dismorfismi cranio-facciali/anomalie orofaringee);
- russamento abituale e persistente + un altro sintomo diverso dalla sonnolenza (pause respiratorie riferite dal partner o risvegli con sensazione di soffocamento) anche senza segni associati;
- russamento abituale e persistente + altri 2 sintomi (scelti fra sonnolenza, pause respiratorie riferite dal partner o risvegli con sensazione di soffocamento), senza segni associati.

L'esame è considerato positivo per la diagnosi di OSAS quando il Respiratory-Disturbance Index (RDI o Apnea-Hypopnea Index, AHI) è ≥ 10 , calcolato sul sonno stimato dal paziente in base ad un diario del sonno.

Nel caso di RDI (AHI) <10 il paziente può essere considerato negativo per la diagnosi di OSAS, a meno che non sia presente il sintomo sonnolenza; in tal caso il paziente va sottoposto a polisonnografia notturna in laboratorio.

È sufficiente eseguire una polisonnografia notturna con sistema portatile in un paziente che presenta:

- russamento abituale e persistente + sonnolenza anche senza segni;
- 1 sintomo diverso dal russamento abituale e persistente con almeno 2 segni;
- 2 sintomi diversi dal russamento abituale e persistente anche senza segni;
- 1 sintomo in soggetti con russamento non accertabile, anche senza segni.

L'esame è considerato positivo per la diagnosi di OSAS quando l'RDI (AHI) è ≥ 10 . Nel caso di RDI <10 il paziente può essere considerato negativo per la diagnosi di OSAS.

La registrazione eseguita con sistemi portatili va ripetuta:

- 1) quando il tempo di sonno valutabile è inferiore alle 4 ore;
- 2) quando il tempo di sonno in posizione supina è inferiore al 10% del tempo totale di sonno in un paziente con RDI/ODI ≤ 30 , per evitare i falsi negativi o una sottovalutazione della gravità dell'OSA.

La polisonnografia notturna in laboratorio per la diagnosi di OSAS è obbligatoria solo nei casi risultati dubbi dopo monitoraggio cardiorespiratorio o dopo polisonnografia portatile.

3.7 Diagnosi e scelta della terapia

Una volta terminato lo studio del sonno, dobbiamo prendere in considerazione il valore dell'AHI; i test sono positivi per OSA se l'AHI è ≥ 15 oppure è ≥ 5 in presenza di sintomi (attacchi di sonno, ipersonnolenza diurna, fatica, insonnia, gasping, risvegli con sensazione di soffocamento, russamento, apnee riferite) [30-33]. In caso di positività bisogna effettuare quella che viene definita educazione del paziente ovvero: spiegargli i risultati dello studio, la severità della malattia, e la fisiopatologia dell'OSA, il corso naturale della malattia e i disordini associati, identificare con il paziente i fattori di rischio; richiedere una consulenza genetica quando necessario. Indicare al paziente le opzioni di trattamento, cosa aspettarsi da questo e sottolineare il ruolo del paziente nell'outcome del trattamento, rendendo chiare le conseguenze del mancato trattamento, come la sonnolenza alla guida.

4. Acromegalia e OSA

I disturbi respiratori nel sonno colpiscono la maggior parte dei pazienti acromegalici. La sindrome da apnee notturne, diagnosticata mediante polisonnografia, è stata riscontrata in circa il 70% dei pazienti con malattia attiva [36], la frequenza è comunque variabile dal 45 all'80%. [36]

In alcuni di questi casi la sleep apnea può essere di origine centrale o mista ma, come precedentemente sottolineato, nella maggior parte dei casi è di tipo ostruttivo.

4.1 Meccanismi patogenetici

Apnee Centrali

Riguardo alla SA centrale, sono state addotte diverse cause: l'apnea potrebbe essere l'effetto della risposta alla iperventilazione prodotta dalla CO₂; gli elevati livelli di GH e IGF-1 avrebbero un'azione diretta sui centri del respiro; l'ipertono dopaminergico contribuirebbe a produrre l'apnea. [34-37]

Apnee Ostruttive

L'eziopatogenesi della forma ostruttiva, intuibile nel paziente acromegalico, dal punto di vista dell'evidenza è complessa e non del tutto chiara. Gli elevati livelli di GH e di IGF-1 agiscono con due meccanismi: uno, irreversibile, consiste nelle alterazioni scheletriche, l'altro, potenzialmente reversibile dopo terapia, è rappresentato dall'ipertrofia dei tessuti molli delle prime vie aeree. [34-37]

Alterazioni cranio-facciali. Tra le malformazioni scheletriche facciali che causano OSA nel paziente acromegalico quelle più rilevanti sono le alterazioni a carico della mandibola (crescita in senso verticale e dolico-facciale, rotazione dorso-caudale della mandibola responsabile della retroposizione della lingua). [34-37]

Ipertrofia dei tessuti molli. Questo aspetto contribuisce a causare l'OSA soprattutto per l'ipotonia del faringe e per le modificazioni della lingua. L'ipertrofia del palato molle che si verifica nei pazienti acromegalici è ben visibile alla RM faringea. L'ispessimento dei tessuti molli generalizzato è una caratteristica dell'Acromegalia ed è dovuta alla deposizione di glicosaminoglicani (GAG) e alla iperproduzione di collagene da parte del tessuto connettivo, ma anche all'edema tissutale. La ridotta intensità di segnale osservata alla RM della lingua è causata

dall'incremento del contenuto acquoso e dopo il trattamento dell'Acromegalia si modifica sensibilmente; ne consegue che l'accumulo dei fluidi è un fattore determinante nello sviluppo dell'OSA. [34-37]

Tuttavia, mentre l'ispessimento dei tessuti molli è reversibile quando l'Acromegalia viene curata, le alterazioni ossee cranio-facciali e delle alte vie respiratorie sono irreversibili; ciò spiega perché il trattamento dell'Acromegalia ha un impatto variabile sulla risoluzione delle OSA. [38]

4.2 Fattori di rischio nei pazienti acromegalici

Gli acromegalici di sesso maschile sono più colpiti dalle apnee notturne. Questa prevalenza è da attribuire alla tipica distribuzione del grasso corporeo, alla diversa anatomia e attività muscolare delle prime vie respiratorie, al probabile ruolo degli androgeni. L'edema tissutale che, come già detto aumenta il rischio di SA, è causato dall'aumentato riassorbimento di sodio ad opera dei tubuli distali renali indotto dal GH e dall'IGF-1. Solo l'IGF-1, tuttavia, è un fattore predittivo indipendente dello sviluppo di OSAS. Inoltre, come nella popolazione generale, anche per gli acromegalici la circonferenza del collo rappresenta un fattore predittivo indipendente di OSAS. Altri fattori di rischio nel paziente Acromegalico sono l'Obesità e la durata di malattia. Quest'ultima si spiega probabilmente per l'instaurarsi nel tempo delle alterazioni ossee non reversibili con la terapia. In modo analogo alla popolazione generale, i pazienti acromegalici affetti da OSAS hanno tendenzialmente un'età più avanzata e quindi manifestano cambiamenti fisiologici come la maggiore flaccidità dei tessuti (capaci di influenzare in modo indipendente l'insorgenza della sleep apnea). Il gozzo tiroideo e l'ipotiroidismo, centrale o periferico, sono fattori di rischio ulteriori. Un ennesimo fattore di rischio può essere l'alterato controllo neuromuscolare del faringe. [37] (Tabella 9)

Tabella n. 9 Fattori di rischio per la SA nell'acromegalico (42-44)

Età
Sesso maschile
BMI
Durata di malattia
Livelli di IGF-1
Circonferenza collo
Macroglossia
Gozzo tiroideo
Punteggio dell'ESS

4.3 Diagnosi di SA nell'acromegalico

Già nelle linee guida del 2003, derivate dalla Consensus Conference di Versailles [39], si raccomandava l'esecuzione di una polisonnografia in tutti gli acromegalici alla diagnosi di malattia. Poiché il 25% della mortalità dell'Acromegalia è da ricondurre a disturbi dell'apparato respiratorio, una diagnosi precoce di SAS non solo migliora l'aspettativa di vita del paziente ma contribuisce anche alla riduzione del rischio cardiovascolare.

4.4 Presentazione clinica della SA nel paziente acromegalico

La presentazione clinica della SA nell'acromegalico è variabile poiché va da casi asintomatici a casi di malattia complicata con grave sonnolenza diurna capace di generare compromissioni neurocognitive. Dall'anamnesi la maggior parte dei pazienti denuncia russamento, risvegli improvvisi durante la notte, ipersonnolenza

diurna e cefalea mattutina. Alle volte è il partner a segnalare il problema per le modifiche del comportamento, per la comparsa di facile irritabilità e/o depressione legate alla frammentazione del sonno fisiologico. La sfera cognitiva può essere compromessa con conseguente riduzione delle prestazioni lavorative e della qualità della vita. Come già più volte sottolineato, la coesistenza di OSA e Acromegalia aumenta il rischio cardiovascolare poiché aumenta il rischio di ipertensione arteriosa, aritmie, scompenso cardiaco ed ictus cerebrali. L'ipertensione nei pazienti affetti da OSA è più di tre volte superiore rispetto alla popolazione generale. La fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa nell'acromegalico con OSA non è del tutto definita, ma le apnee notturne si associano ad un'aumentata attività simpatica e ciò potrebbe contribuire ad avere un ruolo eziopatogenetico [40-44]. Altri meccanismi che contribuiscono all'ipertensione nel paziente acromegalico con OSA sono: l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina, la riduzione dei meccanismi di regolazione barocettoriale, l'aumento dello stato di flogosi, la disfunzione endoteliale e lo stress ossidativo. Queste alterazioni sono innescate dall'ipossia intermittente, per la frequente desaturazione/riossigenazione, e dalla policitemia secondaria, entrambe prodotte degli eventi apnoici. Vari studi hanno dimostrato che il trattamento dell'OSA con CPAP migliora o normalizza l'ipertensione arteriosa nei pazienti ipertesi. [45]

Altri studi hanno dimostrato l'efficacia della CPAP nel ridurre la severità delle aritmie ventricolari. Inoltre, l'OSAS e l'Acromegalia risultano associate anche ad un maggior rischio di sviluppo dell'insulino-resistenza. La maggiore prevalenza di insulino-resistenza e di alterata glicemia a digiuno presente negli acromegalici con OSAS è attribuita sia all'effetto dell'ipersecrezione di GH sia all'ipossia intermittente. [44] (Tabella 10)

Tabella n. 10 Parametri clinici correlati con la SAS

Sonnolenza Diurna
Ipertensione Arteriosa
Diabete Mellito
Alterata glicemia a digiuno
Insulino-resistenza (HOMA-IR)
Circonferenza vita (WaistCircumference)

4.5 Trattamento dell'OSAS

Il trattamento dell'Acromegalia, medico o chirurgico, riduce in modo significativo il numero di pazienti con OSAS [42-43]; tuttavia, anche dopo guarigione o in caso di controllo biochimico, l'OSAS persiste dal 21 al 58% dei casi per il cambiamento irreversibile che interessa le ossa craniofacciali e il tratto delle alte vie respiratorie. [42-43]

Quindi, il paziente acromegalico deve essere rivalutato dopo trattamento mediante polisonnografia e, se persiste l'OSAS, deve essere sottoposto a trattamento specifico.

Trattamenti

I trattamenti specifici dell'OSAS sono multidisciplinari e comprendono un approccio di tipo comportamentale (calo ponderale, terapia posizionale, astensione dall'alcol, dai sedativi, dal fumo), supporto ventilatorio, dispositivi orali, chirurgia maxillo-facciale (in casi selezionati per l'allargamento delle alte vie respiratorie). [45] (Tabella 11)

CPAP [45]

Il trattamento di scelta per le forme moderate-severe consiste prevalentemente nell'uso di Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). La CPAP è un apparecchio costituito da un generatore elettrico di pressione che produce un flusso d'aria convogliato al naso e/o alla bocca mediante un tubo di plastica e una maschera; il generatore di pressione insuffla aria a pressione positiva costante mantenendo pervie le vie respiratorie superiori e vincendo le resistenze che causano le apnee (Tabella 11). Il ventilatore può essere regolato a pressioni differenti (in genere da 2 a 20 cm H₂O) ed è collegato ad un dispositivo nasale o facciale che evita il rebreathing. Non tutti riescono, però, ad eseguire questo tipo di trattamento per i disagi che la metodica comporta. Infatti, possono comparire:

- *Mucosa nasale secca*

La causa è per lo più l'apertura della bocca durante l'utilizzo del respiratore CPAP, cosa che provoca la secchezza e l'irritazione della mucosa. Se la sola respirazione nasale si rivela impossibile, si deve ricorrere a una maschera che copra naso e bocca. Inoltre è possibile utilizzare dei dispositivi che umidificano la respirazione.

Il respiratore lascia punti di pressione sul viso

Questi si possono evitare scegliendo accuratamente la maschera e con un buon adeguamento individuale.

- *Occhi irritati*

Può succedere quando la maschera respiratoria è posta male e l'aria fuoriesce dalla maschera creando piccole correnti d'aria che irritano gli occhi. Anche in questo caso un buon adattamento e fissaggio della maschera possono risolvere il problema.

Disturbi del sonno dovuti al ronzio dell'apparecchio CPAP non si devono più temere perché i nuovi apparecchi sono molto più silenziosi. Cambia il quadro delle pause respiratorie. In questi casi di solito sono necessari adeguamenti della pressione e cambiamenti dell'assetto dell'apparecchio.

- La terapia CPAP non è sufficientemente efficace

In questi casi, meno frequenti, si ricorre all'uso di farmaci come terapia di supporto. Per abituarsi ad usare la maschera, può essere necessario un po' di tempo. Esistono vari stili e modelli di maschera e la maggior parte delle persone riesce a trovare quella più adatta e confortevole.

I diversi stili di maschera sono i seguenti:

- ✓ Maschere nasali – sono quelle più comuni. Si sistemano sul naso e si fissano con un laccio dietro la testa. Non sono però molto utili se non si riesce a respirare bene dal naso.
- ✓ Maschere facciali integrali – sono utili per chi respira solo dalla bocca o per chi alterna regolarmente la respirazione tra naso e bocca.
- ✓ Cuscinetti e tamponi nasali – sono maschere che si inseriscono nelle narici. Rappresentano una valida alternativa agli altri tipi di maschera, specie per chi soffre di claustrofobia con una maschera facciale o per chi non riesce a trovare la maschera adatta.
- ✓ BPAP: Utilizzata in pazienti che non tollerano CPAP, quando è necessario l'utilizzo di alte pressioni e il paziente ha difficoltà ad espirare contro una pressione fissa, oppure in presenza di costante ipoventilazione centrale.
- ✓ APAP: Utilizzata in pazienti che non tollerano CPAP oppure in modalità automatizzata per il trattamento di OSAS severo in pazienti in cui le altre modalità hanno fallito in assenza di comorbidità (insufficienza cardiaca, BPCO, sindrome da ipoventilazione).

Terapia comportamentale: Gli obiettivi sono; perdita di peso, raggiungimento di $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$, esercizio fisico, astensione dall'introduzione di alcol e sedativi prima di coricarsi, terapia posturale (evitare la posizione supina per tutta la durata della notte, favorendo la posizione laterale e mantenere in estensione la colonna cervicale).

Dispositivi orali: Mantengono pervie le vie aeree durante il sonno allargando le vie aeree superiori ed evitando il collasso. Sono consigliati:

- in pazienti con OSAS di grado moderato, anche se non efficace
- in pazienti che non rispondono a terapia con CPAP (in associazione)
- in pazienti non candidati al trattamento con CPAP
- in associazione a terapia comportamentale
- si dividono in due forme principali:
 - MAD (Dispositivo di avanzamento mandibolare)
 - TRD (Dispositivo di mantenimento lingua)

Trattamento chirurgico: Interventi nasali, tonsillectomia, uvulopalatofaringoplastica.

Trattamenti aggiuntivi: Chirurgia bariatrica (Pazienti con $BMI > 40 \text{ Kg/m}^2$ oppure Pazienti con $BMI > 35 \text{ Kg/m}^2$ + comorbidità), corticosteroidi nasali in pazienti con rinite, supplemento di ossigeno in pazienti con ipossiemia, modafinil (utilizzata nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna).

Tabella n. 11 Terapia dei disturbi respiratori durante il sonno

Misure comportamentali	Dimagrimento (perdita di almeno il 10% del peso corporeo) Variazione della posizione del corpo (decubito laterale) Igiene del sonno (non assumere alcol e sedativi prima
------------------------	--

	di addormentarsi, astensione dal fumo, dormire secondo orari costanti) Esercizio fisico
Ventilazione meccanica a pressione positiva	CPAP (compressore e maschera facciale o nasale a pressione positiva costante)
Trattamento chirurgico	Interventi a carico del naso Tonsillectomia Uvulopalatofaringoplastica

Effetto dell'Octreotide sulla SA nel paziente acromegalico

Come già riportato, il trattamento dell'Acromegalia, medico o chirurgico, riduce in modo significativo la SA. L'Octreotide, che agisce inibendo la secrezione del GH e migliorando le caratteristiche cliniche della malattia acromegalica, riduce l'ispessimento dei tessuti molli e, in modo particolare, contribuisce alla riduzione del volume della lingua, una delle cause principali dell'ostruzione delle alte vie respiratorie. [40-41]

Tuttavia, studi su modelli animali hanno dimostrato che la somatostatina ha un effetto inibitorio sulla respirazione, mentre negli uomini è capace di ridurre la sensibilità dei chemocettori all'ipossiemia. [40-41]

Sulla base di questi dati la somatostatina potrebbe avere un effetto peggiorativo sulla sleep apnea nel paziente acromegalico, ma clinicamente è stato dimostrato il contrario sia nelle forme ostruttive sia in quelle centrali. I pazienti acromegalici, infatti, presentano un aumento della risposta ventilatoria sia all'ipossia che all'ipercapnia; questa ipersensibilità chemorecettoriale è responsabile delle apnee

centrali e occasionalmente anche di quelle ostruttive. Infatti, le persone con aumentata responsività all'ipossia e all'ipercapnia sono frequentemente interessate da apnee notturne. Poiché la somatostatina è capace di ridurre la risposta ventilatoria all'ipossia acuta e sostenuta, l'Octreotide migliora l'apnea perché normalizza la respirazione nei pazienti con chemosensibilità recettoriale accentuata. Inoltre, l'Octreotide avrebbe anche un effetto diretto sul sonno poiché nei ratti è stato dimostrato che aumenta i movimenti rapidi oculari (sonno REM); l'aumento delle fasi REM, a scapito dello stadio 1 e 2 del sonno, contribuirebbe a migliorare lo stato di benessere e a ridurre la stanchezza e la sonnolenza diurna di questi pazienti. [40-41]

5. Parte sperimentale

5.1 Scopo dello studio

Scopo del nostro studio è stato:

- individuare la metodica più idonea per la valutazione diagnostica e terapeutica del quadro glico-metabolico nei pazienti acromegalici, alla luce delle più moderne tecniche di monitoraggio glicemico e delle nuove prospettive terapeutiche della malattia acromegalica resistente ai diversi trattamenti;
- stabilire l'impatto che i diversi tipi di trattamento, utilizzati nella gestione dell'acromegalia, hanno sul metabolismo glicidico, anche attraverso l'uso del monitoraggio glicemico continuo (CGM);
- evidenziare un'eventuale correlazione tra andamento glicemico delle 24 ore, rilevato al CGM, e la presenza o meno di apnee ostruttive notturne ed il loro grado di severità, la durata di malattia;
- ricercare la presenza di eventuali episodi di ipoglicemia nei pazienti che assumono analoghi della somatostatina, in quanto in questi soggetti ed in conseguenza di questo specifico trattamento, potrebbero venire meno i meccanismi di contro-regolazione, a causa della contemporanea inibizione anche della secrezione di glucagone.

5.2 Pazienti e metodi

Abbiamo reclutato 41 pazienti acromegalici (20 maschi e 21 femmine; età media $56 \pm 13,9$ anni), regolarmente afferenti al Dipartimento di Medicina Sperimentale, Endocrinologia, Università di Roma "Sapienza".

La diagnosi di acromegalia è stata eseguita sulla base delle più recenti linee guida disponibili, che, nei pazienti con concentrazioni sieriche elevate o dubbie di IGF-1, raccomandano la conferma della diagnosi mediante la mancata soppressione del GH a $<0,4 \mu\text{g/l}$, durante un carico di glucosio orale (OGTT) (2 ore dopo 75 g di glucosio orale). [12]

I pazienti selezionati erano tutti a target per il controllo biochimico di malattia acromegalica, non diabetici, omogenei per BMI, durata della malattia e latenza diagnostica.

Sono stati esclusi dall'arruolamento i pazienti di età superiore a 70 o inferiore a 20 anni, con precedente diagnosi di diabete mellito, acromegalia non controllata, terapie concomitanti che potevano interferire con il profilo glicemico.

Il controllo biochimico della malattia è stato definito sulla base delle concentrazioni ematiche di IGF-1 correlato all'età ed espresso in ng/ml, eseguito con dosaggio immunometrico chemio luminescente (Immunolite 2000 SIEMENS) presso il laboratorio di Patologia Clinica del Policlinico Umberto I. [12]

Il dosaggio di GH non è stato utilizzato come parametro di controllo della malattia dal momento che tale parametro non è utilizzabile nei pazienti in trattamento con Pegvisomant, antagonista del GH.

I soggetti inclusi nello studio sono stati poi suddivisi in sottogruppi sulla base del tipo di trattamento: 19 analoghi della somatostatina (SSA) (15 Octreotide/Lanreotide, 4 Pasireotide), 10 Pegvisomant (PEG), 12 trattati chirurgicamente con successo (Tabella 12). I sottogruppi risultavano omogenei per

quanto riguarda il dosaggio della terapia somministrata e l'intervallo di somministrazione.

Tabella n. 12. Dati clinici e anamnestici

Dati clinici ed anamnestici	Popolazione esaminata
Maschi/Femmine	20/21
Età (anni)	56±13,9
BMI (kg/m ²)	28±3,7
HOMA-IR	2,2±1,2
IGF-1 (ng/ml)	244±32
Durata di malattia (anni)	12±9,7
Latenza diagnostica (anni)	7±5
<u>SSA:</u>	
(OCTR/LANR)	15
PAS	4
PEG	10
NEUROCHIRURGIA	12

Analoghi della somatostatina SSA (OCTR/LANR Octreotide/Lanreotide), PAS Pasireotide, PEG Pegvisomant

Nell'ambito della casistica presa in esame è stata eseguita:

- **Valutazione del profilo glico-metabolico**, mediante esecuzione di:
 - carico orale (OGTT) con 75 gr di glucosio;
 - monitoraggio continuo della glicemia (CGM), della durata di 72 ore.

Questi due test sono stati effettuati al fine di rilevare eventuali differenze nella diagnosi di alterazioni glicemiche tra le due metodiche e nei sottogruppi di terapia.

- **Funzionalità respiratoria**, mediante esecuzione di polisonnografia, saturimetria, emogasanalisi e capacità di diffusione polmonare (DLCO);
- **Studio cardiovascolare**, mediante monitoraggio pressorio delle 24 h ed ecocardiografia con doppler e colordoppler.

Nei pazienti trattati con analoghi della somatostatina, è stata eseguita un CGM di 72 ore alla quarta settimana dopo la somministrazione del farmaco e, subito dopo il monitoraggio glicemico, sono stati contemporaneamente sottoposti a OGTT.

Il CGMS [46-48] include un sensore sottocutaneo sterile monouso, un trasmettitore elettrico esterno, un cavo di collegamento a un dispositivo di comunicazione che consente il download dei dati sul computer. Il trasmettitore analizza i dati ogni 10 secondi e registra un valore medio ogni 5 minuti. Il sensore di comunicazione è costituito da un micro elettrodo di platino con un sottile rivestimento di glucosio ossidasi sotto diversi strati di membrana biocompatibile. Il sensore è stato inserito nel tessuto sottocutaneo della parete addominale anteriore, utilizzando un dispositivo a molla e un ago introduttore. Una corrente elettrica è generata dal glucosio ossidasi tale da catalizzare l'ossidazione del glucosio nel liquido interstiziale. I dati vengono memorizzati come segnale elettronico dal trasmettitore e la potenza del segnale è proporzionale ai livelli di glucosio. Le misurazioni della glicemia capillare (un minimo di 2 misurazioni per giorno di monitoraggio) sono state

ottenute con un glucometro di precisione e sono state utilizzate per calibrare le letture del sensore. I dati sono stati poi scaricati utilizzando il software Carelink iPro. [47]

Dal CGM sono stati estrapolati i seguenti dati per tutti i pazienti:

- valore della glicemia a digiuno alle 6 del primo giorno di monitoraggio;
- valore di picco iperglicemico;
- valore della glicemia media per la durata totale del monitoraggio.

L'OGTT è stato eseguito con un carico di glucosio di 75 g e sono stati raccolti campioni di sangue a 30, 60, 90 e 120 minuti per la misurazione del glucosio e dell'insulina (metodica Trinder).

È stato misurato anche il valore di emoglobina glicosilata (HbA1c) (metodo HPLC).

Gli squilibri glicometabolici sono stati definiti come alterata glicemia a digiuno (IFG), alterata tolleranza al glucosio (IGT), diabete mellito (DM), utilizzando i criteri correnti. [49]

Valutazione della funzionalità respiratoria

La valutazione della funzionalità respiratoria è stata effettuata presso il Centro di "Diagnosi e Terapia delle Disfunzioni Respiratorie" del Policlinico Umberto I di Roma mediante: polisonnografia, spirometria (PTF Suite 10.0 spirometri) per lo studio dei volumi polmonari (curva flusso volume e volume/tempo); DLCO per la capacità di diffusione del CO a livello della membrana alveolo capillare; emogasanalisi per la misurazione dei gas arteriosi; ossimetria transcutanea per la misurazione dell'ossigeno tissutale.

Monitoraggio pressorio delle 24 ore ed ecocardiografia

Il monitoraggio pressorio delle 24 h veniva eseguito mediante apparecchio TM2430. Per ecocardiogramma con doppler e colordoppler è stato utilizzato con apparecchio APLIO CV Toshiba. Entrambi gli esami sono stati effettuati presso l'UOC Cardiologia Preventiva e Riabilitativa del Policlinico Umberto I di Roma e sempre dallo stesso operatore.

Criteri di inclusione

Acromegalia (attiva e non attiva)
Sonnolenza diurna
Indice di Epworth ≥ 10
Eta' compresa tra i 20 e 70 anni
Assenza di precedente trattamento della sleep apnea

Criteri di esclusione

Acromegalia non controllata
Pazienti con diagnosi nota di diabete mellito
Patologie associate possibili responsabili di sleep apnea (es ipotiroidismo ed ipopituitarismo)
Assunzione di farmaci psicotropi
Etilismo ed altri abusi

I pazienti acromegalici inclusi nello studio venivano sottoposti a

PSG notturna a domicilio
Valutazione soggettiva della sonnolenza (Epworth Sleepness Scale)
Prove di funzionalità respiratoria
Emogasanalisi
Ossimetria transcutanea
Diffusione alveolare di CO
Titolazione della CPAP

5.3 Analisi statistica

L'analisi descrittiva è stata eseguita utilizzando frequenze assolute e relative per descrivere le variabili qualitative mentre la media e la deviazione standard (SD) sono state calcolate per le variabili quantitative. Successivamente è stata eseguita un'analisi univariata utilizzando i seguenti test: χ^2 per confrontare le proporzioni e la t di Student, o analoghi test non parametrici Mann-Whitney e Wilcoxon, per valutare le differenze tra le variabili quantitative, a seconda dei casi.

I dati quantitativi accoppiati sono stati analizzati mediante ANOVA per misure ripetute per valutare le differenze tra i diversi gruppi terapeutici.

Un valore $P < 0,05$ è stato considerato significativo per tutte le analisi, che sono state eseguite utilizzando Stata 15.1 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA, 2017).

5.4 Risultati

Profilo glico-metabolico e CGM

Nei sottogruppi di pazienti inclusi nello studio, tutti con un buon controllo biochimico dell'acromegalia, dopo OGTT abbiamo riscontrato (Tabella 13):

- in 14 pazienti su 41 *un'alterata glicemia a digiuno*; di questi, 8 erano in terapia con SSA (Octreotide /Lanreotide), 2 con Pegvisomant e 4 senza terapia;
- in 9 pazienti su 41 *una ridotta tolleranza al glucosio*; di questi, 7 erano in terapia con SSA (4 Octreotide/Lanreotide e 3 Pasireotide) e 2 senza terapia;
- in 4 pazienti su 41 *diabete mellito*; di questi, 3 erano in terapia con SSA (2 Octreotide/Lanreotide e 1 Pasireotide), 1 con Pegvisomant.

Tabella n. 13 Profilo glicometabolico della popolazione esaminata

Sottogruppi di terapia	Diagnosi (OGTT)
SSA: (OCTR/LANR)	8 IFG, 4 IGT, 2 DM, 1 NG
PAS	3 IGT, 1 DM
PEG	2 IFG, 8 NG
NEUROCHIRURGIA	4 IFG, 2 IGT, 6 NG

IFG Alterata glicemia a digiuno, IGT Alterata tolleranza al glucosio, diabete mellito DM, NG normoglicemico, analoghi della somatostatina SSA (OCTR/LANR Octreotide/Lanreotide), Pasireotide PAS, PEG Pegvisomant

Abbiamo cercato di utilizzare i dati CGM per classificare i pazienti in quelli con e senza IFG, IGT o DM: i parametri che abbiamo scelto per questa classificazione

derivano dalla recente letteratura scientifica [46-48] e dalla nostra esperienza clinica (dati non validati):

- glicemia a digiuno (come derivato dai profili CGM tra le 6 e le 7 del mattino) (IFG>100 mg/dl);
- la media della glicemia media individuale nelle 24 ore <104 mg / dl nelle persone> 60 anni (come i nostri pazienti);
- la percentuale mediana del tempo trascorso tra 0 e 140 mg/dl (<93% nelle persone>60 anni);

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative rispetto alle diagnosi ottenute tramite l'OGTT.

Nel confronto tra le metodiche, la glicemia media dell'OGTT è risultata significativamente superiore a quella del CGM, in tutti i pazienti ($p = 0,0001$) e nel confronto tra il sottogruppo di pazienti trattati con SSA e quello dei pazienti trattati con Pegvisomant ($p = 0,0019$). (Figure 9-11)

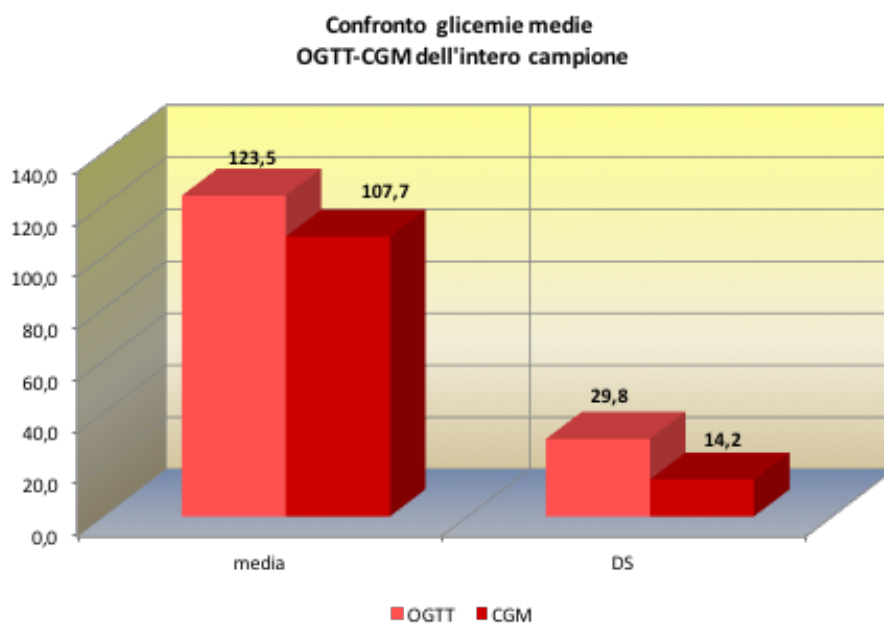


Figura 9

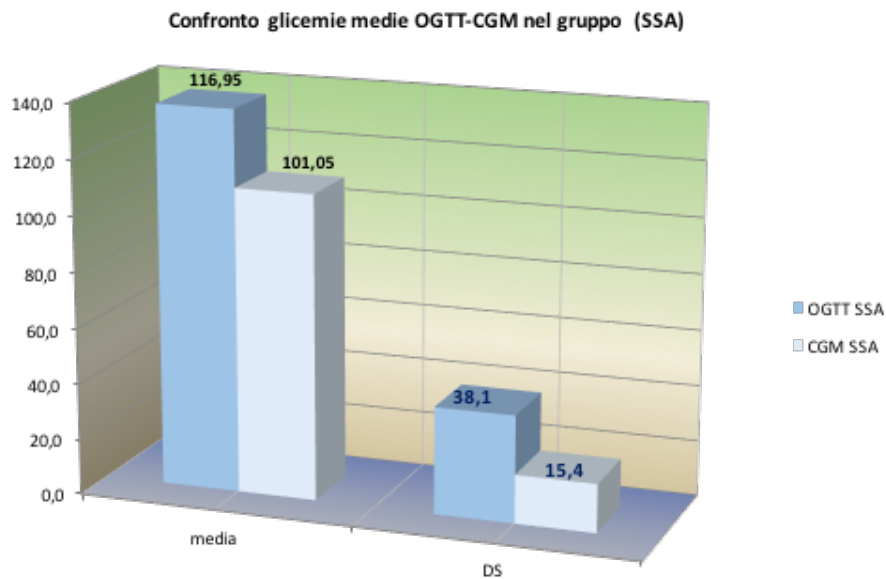


Figura 10

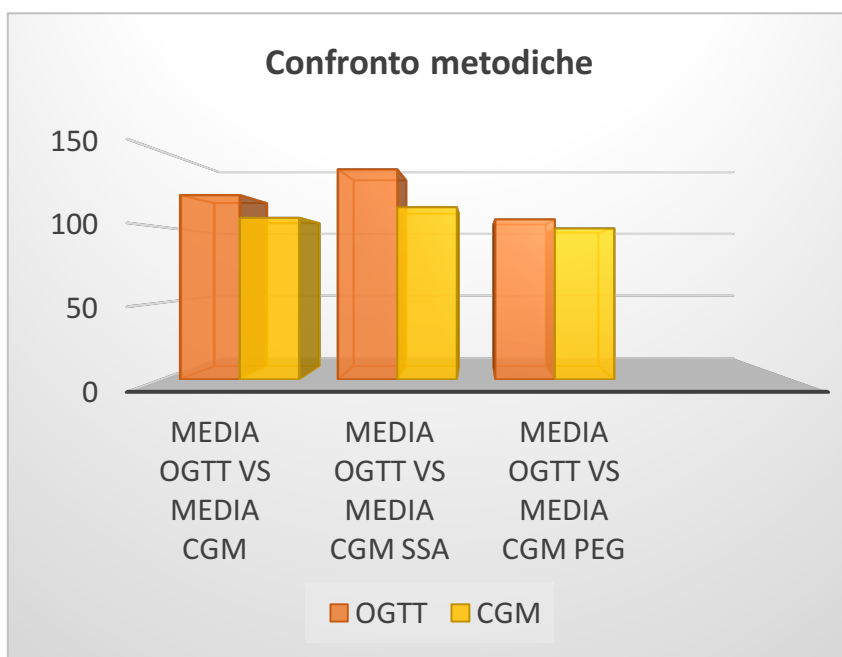


Figura 11

Nel confronto tra i sottogruppi di terapia, inoltre, la glicemia media dell'OGTT è risultata significativamente superiore nel sottogruppo di pazienti trattati con SSA, sia rispetto a quello dei pazienti trattati con Pegvisomant ($p = 0,047$) sia rispetto al sottogruppo trattato con sola chirurgia ($p = 0,037$). (Figura 12)

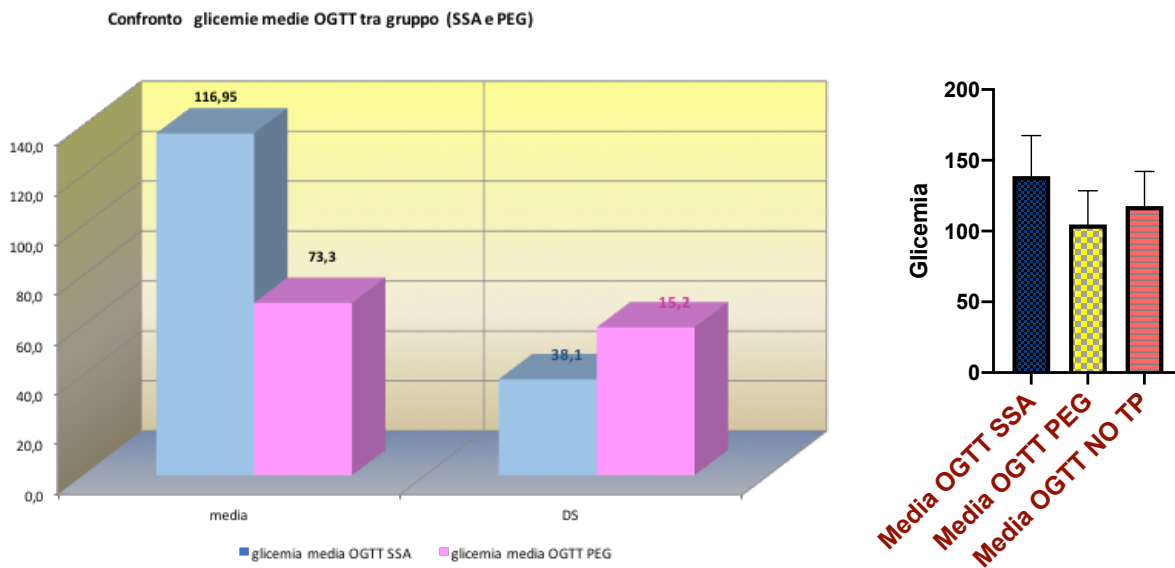


Figura 12

È stata dimostrata una correlazione significativa positiva tra:

- Picco OGTT e picco CGM in tutti i pazienti ($p=0,0009$) (Figura 13);

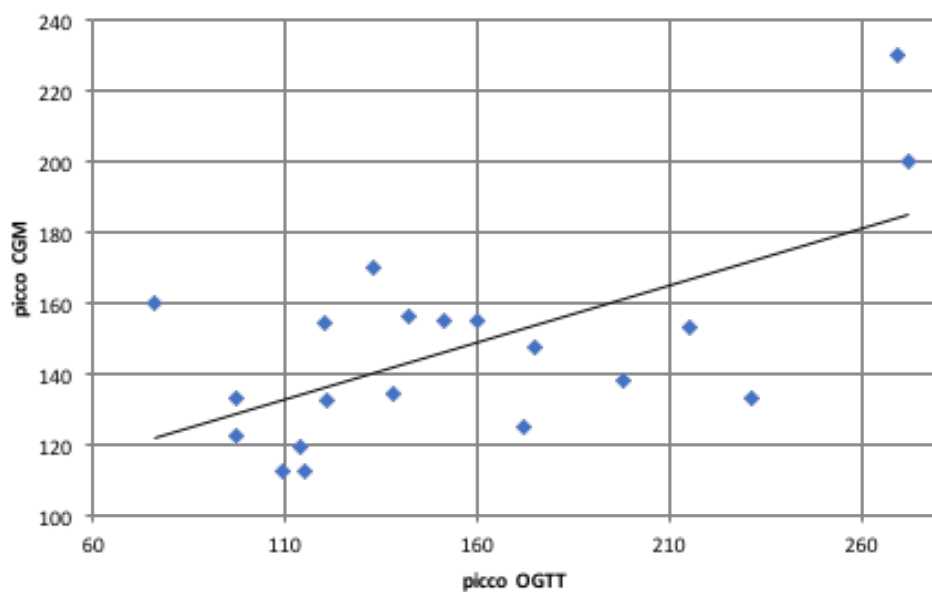


Figura 13

- Picco CGM dei pazienti trattati con SSA e di quelli trattati chirurgicamente ($p=0,0021$);

- Media OGTT e AUC CGM per iperglicemia dei pazienti trattati con SSA e di quelli trattati chirurgicamente ($p=0,0016$);
- AUC CGM per l'iperglicemia dei pazienti trattati con SSA e quelli trattati chirurgicamente ($p=0,05$).

Nessuna differenza significativa è stata dimostrata tra i valori medi di HbA1c confrontando i diversi sottogruppi terapeutici.

Funzionalità respiratoria

In 30/41 pazienti (73%) è stata fatta diagnosi di OSAS (Figura 14); di questi 13 in terapia con SSA (10 Octreotide/Lanreotide e 3 Pasireotide), 7 in terapia con Pegvisomant, 10 trattati con la sola chirurgia.

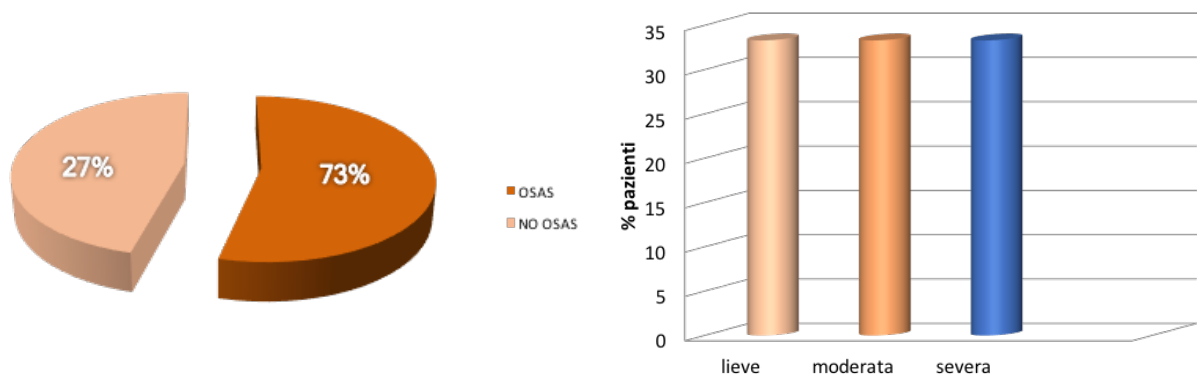


Figura 14

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra presenza e severità di OSAS e il tipo di terapia o il profilo glico-metabolico (né in termine di confronto tra le metodiche né di valori glicemici nell'ambito della stessa metodica) (Figura 15), sebbene sia stato evidenziato un trend significatività tra valori più elevati glicemia a digiuno del CGM ed OSAS nei pazienti SSA+sola chirurgia. (Figura 16)

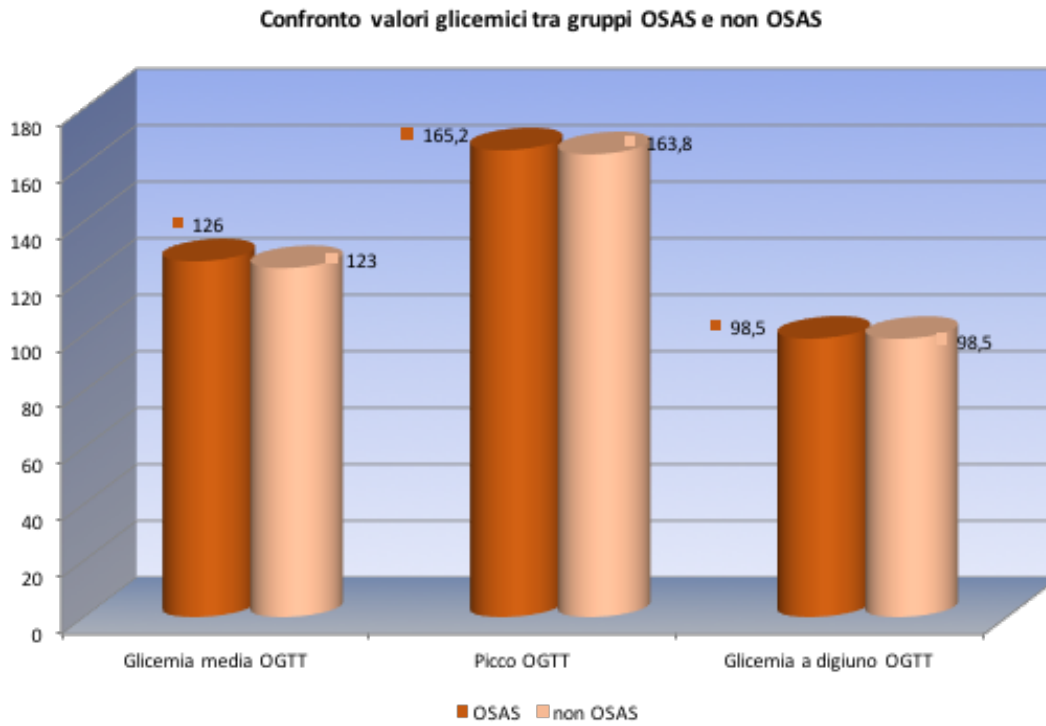


Figura 15

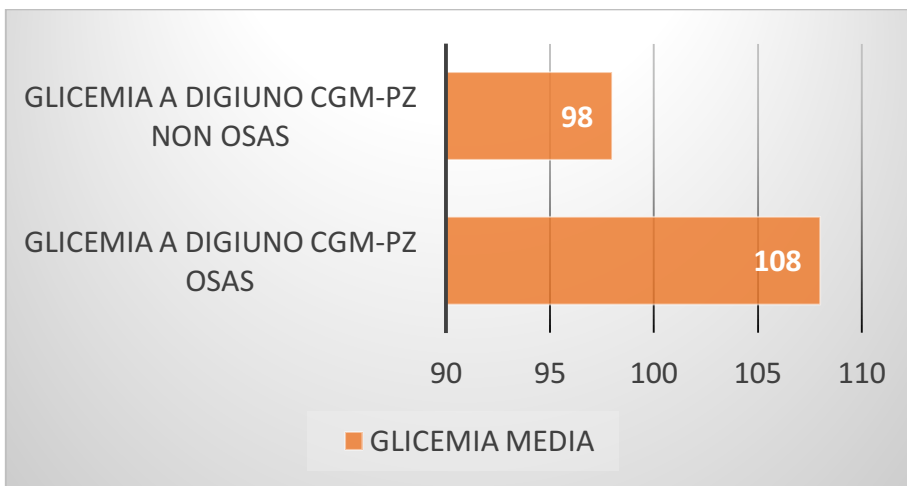


Figura 16

Tra i pazienti OSAS è risultata, però, una percentuale maggiore di pazienti che al monitoraggio pressorio delle 24 ore non presentavano il fisiologico calo pressorio notturno (non dipper). (Figura 17)

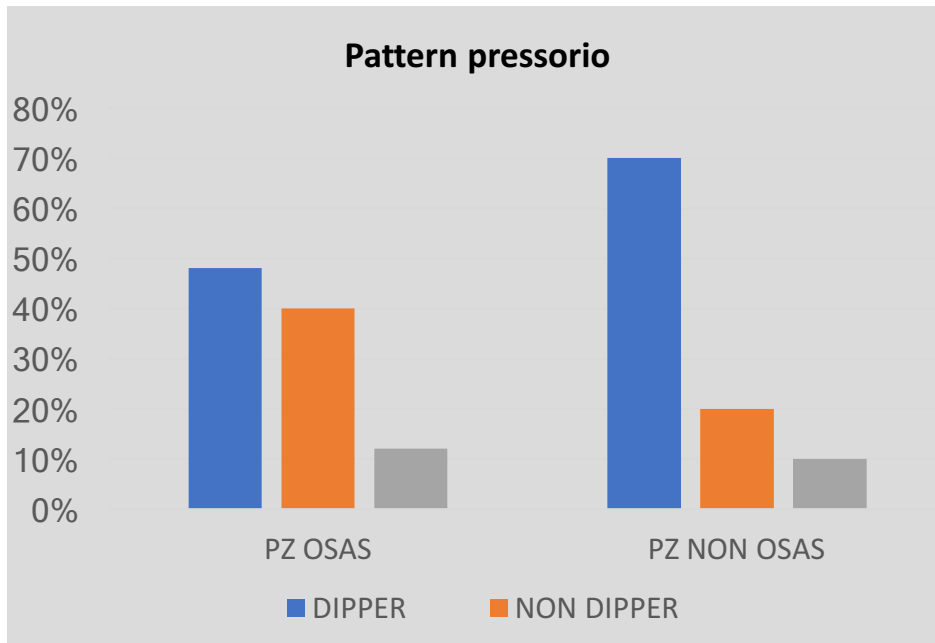


Figura 17

5.5 Discussione

I nostri risultati confermano che gli SSA interferiscono con la risposta dell'insulina all'OGTT: la concentrazione media di glucosio nel sangue durante il test di tolleranza al glucosio è più alta che durante il CGMS nei pazienti acromegalici trattati con SSA [23]. Questo farmaco ha un doppio effetto sul metabolismo del glucosio: a) riduce la resistenza all'insulina e la produzione di glucosio diminuendo la concentrazione di GH; b) esercita un'azione inibitoria nei confronti sia della secrezione di insulina che di glucagone, interferendo con la risposta glicemica ad uno stimolo piuttosto importante, come l'OGTT. [17-19]

Questo non emerge dal CGMS, che rappresenta un metodo più fisiologico per studiare l'andamento glicemico. [47]

A tal proposito, i dati in letteratura sono ancora contrastanti: alcuni ricercatori mostrano un modesto peggioramento del compenso glicemico, poiché la ridotta secrezione insulinica è compensata dal miglioramento della sensibilità all'insulina; altri mostrano un peggioramento dell'equilibrio glicometabolico durante la terapia con analoghi [10, 17, 19]. I dati del nostro studio suggeriscono che il miglioramento della sensibilità all'insulina porta ad una stabilità dei valori glicemici a digiuno, controbilanciando la sua ridotta secrezione. Abbiamo escluso la presenza di ipoglicemia a digiuno nei pazienti trattati con SSA, che avevamo ipotizzato potessero verificarsi in questi pazienti a causa di ridotte delle concentrazioni di glucagone con conseguente deficit della contro-regolazione.

Un limite del nostro studio è la mancanza di un numero adeguato di pazienti in terapia con Pasireotide al fine di confrontare sottogruppi terapeutici omogenei. Questa è motivata dall'utilizzo dell'analogo di seconda generazione come terapia di seconda o terza linea nei pazienti resistenti ad altre terapie. [19]

I nostri risultati a riguardo, tuttavia, mostrano una risposta significativamente più elevata in termini di OGTT medio nei pazienti trattati con SSA, sia rispetto allo studio CGM che rispetto agli altri due sottogruppi di terapia (Pegvisomant e sola chirurgia).

Il nostro lavoro si trova in accordo con la recente letteratura, da cui si evince un miglior profilo glicemico nei soggetti trattati con Pegvisomant [10-11]. È noto un miglioramento dell'omeostasi dei carboidrati nei pazienti acromegalici trattati con antagonisti del recettore GH ed esso è stato correlato al miglioramento della sensibilità all'insulina epatica indotto da Pegvisomant, con conseguente miglioramento del metabolismo glucidico, inalterata cinetica degli FFA e ossidazione dei lipidi [10-11]. Possiamo suggerire che Pegvisomant sembra assumere un ruolo protettivo contro l'azione fisiologica controregolatrice del GH interferendo con il suo recettore.

Un'osservazione simile è stata fornita anche da Urbani et al., che hanno dimostrato come l'introduzione di Pegvisomant, rispetto agli SSA, migliori il metabolismo del glucosio in pazienti acromegalici parzialmente controllati. [50]

Pertanto, il sistema CGM, abbinato alle metodiche tradizionali (OGTT e HbA1c), potrebbe rappresentare un valido strumento per la valutazione dell'andamento glicemico dei pazienti acromegalici. Sebbene non siano state riscontrate differenze statisticamente significative rispetto alle diagnosi ottenute tramite l'OGTT, dati diversi potrebbero essere ottenuti da un'estensione del campione esaminato.

Questa nuova impostazione sembra offrire una strategia di monitoraggio glicemico più sicura soprattutto in quei pazienti affetti da acromegalia resistente che beneficiano, in termini di controllo biochimico della malattia acromegalica, dall'uso del Pasireotide, un farmaco descritto come fattore di deterioramento dell'omeostasi glicemica in oltre il 57 % dei casi. [19]

In merito alle apnee ostruttive notturne nei pazienti Acromegalici valutati presso il nostro Centro, abbiamo individuato una prevalenza del 73%, in linea con i dati in letteratura che indicano una prevalenza dell'OSA variabile dal 45 all'80%. [24]

Nell'ambito dei pazienti con OSAS abbiamo riscontrato che il 13% è affetto da diabete mellito di tipo 2, questo dato può essere giustificato considerando che gli episodi notturni di desaturazione ossimetrica, attivano ripetutamente il sistema simpatico al fine di ripristinare un'adeguata ventilazione. Questo meccanismo aumenta i livelli di glucosio ematico, soprattutto nelle prime ore del mattino, portando alla diagnosi di diabete mellito; fenomeno più accentuato in pazienti già predisposti per la loro malattia di base, per la familiarità e per l'eventuale terapia con analoghi della somatostatina. [24]

A questo proposito c'è da sottolineare che:

- l'utilizzo della metodica GCM, aiuta nel definire meglio l'alterazione glicometabolica e le sue implicazioni fisiopatologiche e di progressione di malattia, nonché terapeutiche;
- la strategia terapeutica con analoghi della somatostatina, secondo alcuni autori migliora le apnee notturne del paziente acromegalico, perché controlla la malattia e riduce l'imbibizione tissutale. Tuttavia, altri studi su modelli animali hanno dimostrato che la somatostatina ha un effetto inibitorio sulla respirazione, mentre negli uomini è capace di ridurre la sensibilità dei chemocettori all'ipossiemia: questo spiegherebbe perché i nostri acromegalici in terapia con SSA hanno un aumento della PCO₂ e una riduzione della SO₂.

[24]

L'ipertensione arteriosa ha un'alta prevalenza nei pazienti con acromegalia, presentandosi in più del 40% dei casi.

Nei pazienti affetti da OSA questa comorbidità cardiovascolare è più di tre volte superiore rispetto alla popolazione generale. La fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa nell'acromegalico con OSA non è del tutto definita, ma le apnee notturne si associano, come già sottolineato, ad un'aumentata attività simpatica e ciò potrebbe contribuire ad avere un ruolo eziopatogenetico. Altri meccanismi che contribuiscono all'ipertensione nel paziente acromegalico con OSA sono: l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina, la riduzione dei meccanismi di regolazione barocettoriale, l'aumento dello stato di flogosi, la disfunzione endoteliale e lo stress ossidativo. Queste alterazioni sono innescate dall'ipossia intermittente, per la frequente desaturazione/riossigenazione, e dalla policitemia secondaria, entrambe prodotte degli eventi apnoici. [44]

Pochi sono i dati in letteratura relativi ai volumi polmonari dei pazienti acromegalici. È stato dimostrato che l'eccesso di GH rappresenta uno stimolo trofico anche a livello polmonare: se la causa sia una ipertrofia o un'iperplasia alveolare è ancora

oggetto di dibattito. Da un nostro precedente lavoro è emerso che i volumi respiratori statici e dinamici e la superficie di scambio alveolo-capillare sono aumentati rispetto alla popolazione generale (a parità di sesso, età e peso), dato osservato in relazione a: TLC%, FEV1(in litro e %), FVC (in litro e %) e DLCO%. [24]

C'è inoltre una correlazione diretta tra i volumi polmonari (FVC%), IGF-1 e DLCO, a dimostrazione che all'aumento dei volumi polmonari si associa un incremento della superficie di scambio (ipertrofia o iperplasia alveolare). [24]

La durata della malattia, come prevedibile, gioca un ruolo importante sulle alterazioni che colpiscono la funzione respiratoria nel paziente acromegalico; infatti maggiore è la durata di malattia maggiore è l'incidenza di OSAS. La durata di malattia ≥ 10 anni è associata anche ad un aumento dei volumi polmonari e un migliore scambio alveolare (DLCO). [24]

L'IGF-1 esercita molteplici effetti fisiologici sul sistema vascolare, compresi quelli proliferativi, ipertrofici, di sopravvivenza, vasomotori e gli effetti metabolici. L'espressione di IGF-1, IGF-1R, e IGF-BPs nei vasi sanguigni è regolato da molteplici fattori, compresi i fattori di crescita, citochine, lipoproteine, ROS e forze emodinamiche. La stretta interazione tra il sistema IGF-1 e altri fattori di crescita a livello del recettore-ligando e a livello delle vie di segnalazione post-recettoriali ha importanti implicazioni per la comprensione del coinvolgimento del sistema IGF-1 nelle malattie vascolari. Anche i più recenti studi hanno indicato che l'IGF-1 ha un importante effetto angiogenetico (50-51), in particolare sulle cellule muscolari lisce, muscolo scheletrico e tessuto cerebrale. Questo effetto potrebbe essere presente anche a livello polmonare, giustificando l'aumento della DLCO nei pazienti OSAS con un'aumentata capillarizzazione alveolare. [24]

Riguardo al profilo glico-metabolico, oltre ad essere confermata la validità diagnostica dell'OGTT nei pazienti acromegalici [13], abbiamo approfondito l'utilizzo

del CGMS come ausilio dei classici strumenti per lo studio del profilo glicemico del paziente acromegalico, anche in relazione all'ampio ventaglio di terapie attualmente a disposizione, con particolare riferimento agli analoghi della somatostatina, soprattutto al Pasireotide, che si associa in oltre il 57% dei casi ad iperglicemia. [19]

I dati ottenuti, inoltre, proprio in considerazione dell'utilizzo delle due metodiche (OGTT e CGMS) possono confortare lo specialista nella scelta del farmaco senza il timore di incorrere in uno scompenso metabolico, laddove riveste maggiore importanza il raggiungimento del target terapeutico nel più breve tempo possibile per prevenire le complicanze sistemiche.

5.7 Conclusioni

I nostri dati concordano con la letteratura riguardo a: prevalenza, durata di malattia, BMI e sesso, delle OSAS nei pazienti acromegalici e non evidenziano una correlazione statisticamente significativa con il controllo di malattia.

Il valore diagnostico dell'OGTT nei pazienti acromegalici è confermato da questo studio ma è stata anche dimostrata l'utilità del CGMS, come nuovo dispositivo di monitoraggio glicemico per la valutazione terapeutica clinica nei pazienti acromegalici.

La tecnologia CGM può essere di ausilio per ottenere informazioni più complete sui profili glicemici dei pazienti, in quanto può facilitare l'identificazione precoce di squilibri del profilo del glucosio. Inoltre tale tecnica ci permette di evidenziare le escursioni glicemiche e costituisce un valido strumento per comprendere l'andamento e il profilo glicemico nelle 24 ore.

L'utilizzo del CGM nei pazienti acromegalici potrebbe rappresentare un valido supporto per lo specialista nella scelta del farmaco, in quanto il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico nel minor tempo possibile, senza timore di sottovalutare

uno scompenso metabolico, è fondamentale per prevenire complicazioni sistemiche.

Riguardo alla terapia da prediligere nei pazienti acromegalici affetti da OSA, non esiste un'univoca direttiva. Come raccomandato sin dalle linee guida di Versailles nel 2003 [39], in relazione alla prevalenza delle Sleep apnee nell'Acromegalia e in considerazione delle comorbidità associate è mandatorio eseguire un esame polisonnografico in tutti i pazienti acromegalici alla diagnosi e nel tempo. Infatti, poiché il 25% della mortalità è da ricondurre a disturbi dell'apparato respiratorio, una diagnosi precoce di SAS, non solo migliora l'aspettativa e la qualità di vita del paziente, ma contribuisce anche alla riduzione del rischio cardiovascolare con notevole impatto anche sulla spesa sanitaria.

Alla luce dei nostri dati la scelta adeguata della strategia terapeutica dell'acromegalia può e deve essere coadiuvata da moderne tecnologie. Queste ci permettono raggiungere in maniera mirata, tempestiva e prolungata nel tempo, il target terapeutico, evitando il timore di poter incorrere negli effetti collaterali dei farmaci utilizzati.

Un'attenta e precoce diagnosi e monitoraggio delle complicanze glico-metaboliche, respiratorie e cardiovascolari dei pazienti acromegalici favorisce il miglioramento della qualità della vita di questi soggetti ed offre dei vantaggi in termini di costo-beneficio, riducendo l'insorgenza e la progressione delle comorbidità.

5.8 Bibliografia

1. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M, Adachi S, Shichiri M, Koike A, Nogami A, Marumo F. Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation*. 1993 May;87(5):1715-21.
2. Chen DB, Wang L, Wang PH. Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci*. 2000 Aug 25;67(14):1683-93.
3. Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev*. 1994 Oct;15(5):555-73. Review.
4. Shlomo Melmed, M.B., Ch.B. Acromegaly, *N Engl J Med* 2006; 355:2558-2573 December 14, 2006.
5. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017, 20: 4-9.
6. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer* 2016, 23: 469-80.
7. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar 21;5(1):20.
8. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1397-403.
9. Colao A, Ferone D, Marzullo P & Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 2004;25:102–152.

10. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in patients with Acromegaly. *Curr Diab Rep.* 2017 Feb;17(2):8.
11. Ferraù F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 6;9:358.
12. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, Bolanowski M, Bonert V, Bronstein MD, Casanueva FF, Clemmons D, Colao A, Ferone D, Fleseriu M, Frara S, Gadelha MR, Ghigo E, Gurnell M, Heaney AP, Ho K, Ioachimescu A, Katznelson L, Kelestimur F, Kopchick J, Krsek M, Lamberts S, Losa M, Luger A, Maffei P, Marazuela M, Mazziotti G, Mercado M, Mortini P, Neggers S, Pereira AM, Petersenn S, Puig-Domingo M, Salvatori R, Shimon I, Strasburger C, Tsagarakis S, van der Lely AJ, Wass J, Zatelli MC, Melmed S. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4). pii: dgz096.
13. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J ClinEndocrinolMetab.* 2009;94:523-527.
14. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552-561.
15. Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, ShlomoMelmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, and John A. H. Wass. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *EndocrinolMetab,* November 2014, 99(11):3933–3951.

16. Zhang N, Pan L, Wang EM, Dai JZ, Wang BJ, Cai PW. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2000;93(suppl 3):6-9.
17. Breidert M, Pinzer T, Wildbrett J, Bornstein SR, Hanefeld M. Long-term effect of octreotide in acromegaly on insulin resistance. *Horm Metab Res* 1995;27:226-30.
18. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2006;83:249-57.
19. Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJCMM. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;104(6):1978-1988. doi: 10.1210/jc.2018-01979.
20. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006 Mar;154(3):467-77.
21. Baroni MG, Giorgino F, Pezzino V, Scaroni C, Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Feb;26(2):85-102.
22. Iandelli I, Gorini M, Duranti R, Bassi F, Misuri G, Pacini F, Rosi E, Scano G. Respiratory muscle function and control of breathing in patients with acromegaly. *Eur Respir J.* 1997 May;10(5):977-82.
23. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E & Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:259–262.

24. Mercuri V, Villani T, Costa D, Mordenti M, D'Amico T, Palange P, Gargiulo P. Respiratory Disorders in Acromegalic Patients. *International Journal of Clinical Medicine*, 2019, 10, 553-564.
25. Grunstein RR, Ho KY & Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Annals of Internal Medicine* 1991;115:527–532.
26. Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, Prowse K & van't Hoff F. Sleep apnoea in acromegaly. *BMJ* 1980;280:894–897.
27. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R & Livanainen M. Sleep apnea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clinical Endocrinology* 1987;27:649–654.
28. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
29. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
30. Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS), Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). Linee guida di procedura diagnostica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno dell'adulto. http://www.sonnomed.it/linee_guida.htm.
31. Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Paul Dallas, MD; Douglas K. Owens, MD, MS; Melissa Starkey, PhD; Jon-Erik C. Holty, MD, MS; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians
32. Lawrence J. Epstein, M.D.1(Chair); David Kristo, M.D.2; Patrick J. Strollo, Jr., M.D.2; Norman Friedman, M.D.3; Atul Malhotra, M.D.4; Susheel P. Patil, M.D., Ph.D.5; Kannan Ramar, M.D.6; Robert Rogers, D.M.D.7; Richard J. Schwab,

- M.D.8; Edward M. Weaver, M.D., M.P.H.9; Michael D. Weinstein, M.D.10
Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of
Obstructive Sleep Apnea in Adults.
33. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619.
 34. Castellani C, Davì MV, Francia G. Sindrome delle apnee notturne nell'acromegalia. *Pituitary Focus* 2012 Aprile; 12-17.
 35. Attal P, Chanson P. Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):E483-95.
 36. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostálová S, Klozar J, Rambousek P, Marek J, Haas T. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest*. 2000 Sep;23(8):515-9.
 37. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):196-202.
 38. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, Francia G. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov;159(5):533-40.
 39. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA, Gaillard R, Ho K, Jaquet P, Kleinberg DL, Lamberts SW, Lombardi G, Sheppard M, Strasburger CJ, Vance ML, Wass JA, Melmed S; Pituitary Society and the European Neuroendocrine Association. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest*. 2003 Dec;26(12):1242-7.

40. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2004 Sep;151(3):309-15.
41. M S Ip, K C Tan, W C Peh, K S Lam. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clinical Endocrinology* (2001) Volume: 55, Issue: 4, Pages: 477-483.
42. L. Sze, C. Schmid, K.E. Bloch, R. Bernays, M. Brandle. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol*. 156 (2007) 321–329.
43. F R B van Haute, G F Taboada, L L Correa, G A B Lima, R Fontes, A P Riello, M Dominici, M R Gadelha. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *European Journal of Endocrinology* (2008);158:459–465.
44. De Menis E, Giustina A, Colao A, Degli Uberti E, Ghigo E, Minuto F, Bogazzi F, Drigo R, Cattaneo A, Aimaretti G; COM.E.T.A. ItalianStudy Group. Assessment of the awareness and management of sleep apnea syndrome in acromegaly. The COM.E.TA (Comorbidities Evaluation and Treatment in Acromegaly) Italian Study Group. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jan;34(1):60-4.
45. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):68-73.
46. Mastrototaro J. The Minimed continuous glucose monitoring system (CGMS). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 1999 12 751–758.
47. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Nov;133:178-192.

48. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L, Bizzarri C, Lucidi V, Cappa M. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *European Journal of Endocrinology* (2010) 162 705–710
49. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S13-S28.
50. Urbani C, Sardella C, Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism *European Journal of Endocrinology* 2013 169 99–108.