

Handout

10th Congresso Nazionale AME

5th Joint Meeting with AACE

Napoli, 5-7 novembre 2010

AME Organizing Secretariat / Nord Est Congressi
Via Portanuova 3 / 33100 UDINE – ITALIA
ame@nordestcongressi.it

Programma e indice

Giovedì 4 novembre 2010

15.00 - 19.30 **Simposi pregressuali**

Aula 2

Metabolic syndrome and cardiovascular risk..... pag. 20

1° sessione

Moderatori: Maria Carolina Mayer, Emilio Tafaro

Hypertension (G. Cice)

Glucotoxicity (V. Novizio)

2° sessione

Moderatori: Vincenzo Triggiani, Generoso Uomo

Lipotoxicity (A. Iannuzzi)

Obesity and Adiposteatosi (S. Settembrini)

3° sessione

Moderatori: Domenico Caggiano, Sergio Iorio

Metabolic syndrome and physical activity: anthropology lesson (G. Corigliano)

Clinical Cases Discussion

Hypertension (I. Ventre)

Hyperglycaemia (L. De Franciscis)

Dyslipidemia (M. Liguori)

Obesity (P. Sabatino, M.R. Pizzo)

Aula 3

Diagnostic and interventional US in Endocrinology pag. 32

1° sessione: **The endocrine neck**

Moderatori: Luigia Romano, Stefano Spiezia

Thyroid (R. Garberoglio)

Parathyroid (M. Attard)

Elastosonography (B. Raggiunti)

2° sessione: **US beyond the endocrine neck**

Moderatori: Pietro Lanzetta, Francesco Scavuzzo, Matteo Zingrillo

Vascular Assessment (A. P. Assanti)

Liver (L. Tarantino)

Adrenal (R. Farina)

3° sessione: **The gonads**

Moderatori: Maurizio Carrino, Alfonso Coppola, Fabio Sirimarco

Female Gonad (R. Farina)

Male Gonad (G. Esposito)

4° sessione: **Interventional US**

Moderatori: Claudio Pacella, Enrico Papini

PLA (R. Valcavi)

RFA (M. Deandrea, A. Faggiano, S. Spiezia)

HIFU and Microwaves (C. Pacella)

Thyroid procedures: future perspectives (E. Papini, R. Valcavi)

Aula 4 h 15.00 - 16.00

Sartanes and CV risk: beyond blood pressure control..... pag. 51

Moderatori: Maria Capuano, Olga Credendino

The ROADMAP Study (G. Viberti)

Aula 4 h 16.30 - 18.00

Neuroendocrine tumors: state of the art and future of target therapy pag. 51

Panel Discussants: Francesco Angelini, Antongiulio Faggiano, Oscar Nappi, Ferdinando

Riccardi, Francesco Scavuzzo, Ettore Seregni

Introduction (F. Grimaldi)

NET's Natural History (E. Seregni)

When is target therapy of use? (F. Riccardi)

Cost/efficacy and risk/efficacy ratios (A. Faggiano)

Recommendations (F. Angelini)

Venerdì 5 novembre 2010

10.00 - 11.30 **Simposi**

Aula 1 (con SIEDP)

Management of precocious puberty pag. 58

Moderatori: Piernicola Garofalo, Sandro Loche

Clinical presentation (G. Aimaretti)

A practical approach (M. Salerno)

Reproductive outcome in girls with central precocious puberty (A. Cassio)

Clinical case (F. Ianni)

Aula 2

Young Endocrinologists Symposium:

The consultant endocrinologist in cardiology unit pag. 64

Moderatori: Angelo Lauria Pantano, Roberto Negro, Giovanna Spiazzi

Resistant hypertension (M. Pellegrino)

Heart failure (G. Zoppini)

Cardiac arrhythmias (M. Poggi)

Recommendations (A. Lauria Pantano)

Aula 3

Endocrine diseases in the elderly pag. 70

Moderatori: Gerolamo D'Azzò, Michele Zini

Hyperthyroidism (P. Trimboli)

Somatopause and GHD (P. Zuppi)

Thyroid nodules and cancer (M. Attard)

Electrolyte disturbances (A. Palermo)

Recommendations (M. Zini)

Aula 4

"Diabetes": which therapeutic tools? pag. 78

Moderatori: Edoardo Guastamacchia, Alessandra Sforza

GLP-1: beyond the glycemc effect (O. Disoteco)

Metformin: still of use? (M. Patrone)

Anorectic drugs: how far is the future? (F. Vignati)

Recommendations (E. Guastamacchia)

Aula h 5 10 - 12.30

Patients Organizations: Results and future strategies pag. 82

Moderatore: Dominique Van Doorne

La Giornata della Tiroide (P. Polano, ATTA LAZIO)

Dove siamo con la profilassi iodica? (D. Agrimi)

Verso un Comitato per la Giornata della Tiroide (E. Bernini, AIBAT)

Sensibilizzare i MMG: L'esperienza UNIAMO (R. Barbon)

Briefing sulle attività svolte da AFADOC e AIPAD nel 2010

(C. Sacchetti, A. Campo dall'Orto)

Le prospettive future (E. Bonfanti, Federape)

Conclusioni (D. Van Doorne)

11.30 - 13.00 **Simposi**

Aula 1 (con ADI)

Diet and lifestyle for metabolic syndrome pag. 86

Moderatori: Mario Parillo, Raffaele Volpe

MS and Nutrigenomic (G. Fatati)

Diet and pediatric obesity (N. Cecchi)

Glycemic index and obesity (V. Novizio)

Diet and dyslipidemia (C. Taboga)

Recommendations (M. Parillo)

Aula 2

A clinical approach to carcinoid tumors pag. 91

Moderatori: Laura De Marinis, Nicola Fazio, Dario Giuffrida

The carcinoid syndrome (S. Pusceddu)

Non secreting tumors (M.V. Davi)

Lung tumors (P. Ferolla)

Recommendations (F. Grimaldi)

Aula 3

Steroid replacement in adrenal insufficiency pag. 96

Moderatori: Corrado Betterle, Anna Pia

Hydrocortison or cortisone acetate? (G. Reimondo)

Monitoring of therapy (R. Giordano)

Surgery and emergencies (L. Furlani)

Recommendations (A. Pia)

Aula 4

Hypoparathyroidism: clinical management pag. 104

Moderatori: Maurizio Gasperi, Massimo Procopio

Perioperative treatment (M. Zini)

Chronic hypoparathyroidism (M. Procopio)

Non responder patients (P. Limone)

Recommendations (C. Giammartino)

14.00 - 15.00 **Focus**

Aula 1

Update on management of acromegaly pag. 110

Moderatori: Renato Cozzi, Alberto Janni

Speaker: P. Chanson

Aula 2

A biologic approach to change the future of bone loss diseases pag. 111

Moderatori: Franco Grimaldi, Severino Martin

Speaker: A. Scillitani

Aula 3

Screening for hyperaldosteronism in hypertensive patients pag. 113

Moderatori: Giorgio Arnaldi, Massimo Terzolo

Pros (V. Giammarco)

Cons (A. Stigliano)

Aula 4

Target therapy and endocrine changes pag. 116

Moderatori: Sebastiano Filetti, Ettore Seregni

Thyroid (M. Torlontano)

Endocrine system (R. Baldelli)

Recommendations (S. Filetti)

15.00 - 16.00 **Focus**

Aula 1

Subclinical hypothyroidism. An interactive discussion pag. 119

Moderatori: Enrico Papini, Paolo Vitti

Speaker: H. Gharib

Aula 2

DPP4-inhibitors: present and future pag. 120

Moderatori: Dario Giugliano, Elena Tortato

From the effects on α and β -cells to the impact on cardiovascular parameters in type 2 diabetes (D. Giugliano)

The early treatment of type 2 diabetes (E. Tortato)

Aula 3

Treatment and follow-up of osteoporosis: cost efficacy assessment pag. 123

Moderatori: Iacopo Chiodini, Michele Zini

Osteoporosis drug therapy: who and how (R. Cesareo)

Timing and tests for follow-up (A. Piovesan)

Handout

Aula 4 (con SIO)

Bariatric surgery pag. 126

Moderatori: Giovanni Spera, Roberto Vettor

Bariatric surgical procedures: present and future (E. Manno)

Nutritional and medical evaluation before and after surgery (F. Pasanisi)

Bariatric surgery for type 2 diabetes (M.G. Zenti)

17.00 - 18.00 AME-AIT Statement: Hyperthyroidism and Pregnancy

Aula 1 pag. 128

Moderatori: Enrico Papini, Aldo Pinchera

Speaker: R. Guglielmi

Task Force: Paolo Beck Peccoz, Luca Chiovato, Piernicola Garofalo, Roberto Negro, Massimo Tonacchera, Francesco Vermiglio, Paolo Vitti, Michele Zini

18.00 - 19.30 Simposi

Aula 1 (con SIMEL)

What is the diagnostic role of hormone testing? pag. 129

Moderatori: Piero Cappelletti, Vincenzo Toscano

Laboratory vs Clinics

Testosterone - Pros and Cons (S. Monti vs L. Foppiani) (A. Fortunato vs. R. Tozzoli)

TSH reflex - Pros and Cons (R. Castello vs P. Beck - Peccoz) (M. Caputo vs E. Toffalori)

Recommendations (V. Toscano)

Aula 2

Combined treatments for dyslipidemia pag. 139

Moderatori: Paolo Limone, Francesco Tassone

Statins and ezetimibe (F. Tassone)

New tools: statins and niacin/laropiprant (M. Averna)

Recommendations (A. Mormile)

Statins and fibrates (E. Tortato)

Conclusions (P. Limone)

Aula 3 (con SIMA)

Hypertension in adolescents pag. 143

Moderatori: Silvano Bertelloni, Silvio Maringhini

CV risk factors for hypertension in pediatric age (E. Lurbe)

Endo-metabolic issues in children and adolescents with hypertension (S. Bertelloni)

Cardiologic assessment in hypertensive adolescents (F. Natale)

Recommendations (P. Garofalo)

Aula 4 (con ANIED)

Glucose sensors and insulin infusion devices pag. 145

Moderatori: Mariano Agrusta, Edoardo Guastamacchia, Loredana Mastellone, Tommaso Novo

Microinfusori: il razionale d'uso (D. Bruttomesso)

Aspetti normativi e clinici per l'impianto (E.M. De Feo)

Aspetti clinici ed educativi nel post-impianto (V. Di Blasi)

Assistenza infermieristica e terapia educativa (D. Gaviglio)

Conclusioni (E. Guastamacchia)

Highlights

Aula 5

17.30 - 18.30

Pituitary pag. 152

Speakers: R. Attanasio & R. Cozzi

18.30 - 19.30

Thyroid pag. 154

Speakers: M. Grandi & M. Maccario

Sabato 6 novembre 2010

8.00 - 9.00 **Meet the Experts**

Aula 1

Management of Graves' orbitopathy pag. 160

Speakers: L. Bartalena, G. Bonavolontà

Aula 2

Eiaculatio precox: diagnosis and therapy pag. 162

Speakers: V. A. Giagulli, A. Sinisi

Aula 3

Obesity: a differential diagnosis pag. 165

Speakers: S. Savastano, R. Volpe

Handout

Highlights

Aula 5

8.00 - 9.00

Diabetes..... pag. 168

Speakers: P. Moghetti, A. Scorsone

9.00 - 10.00

Female gonad pag. 168

Speakers: A. Paoletta, V. Toscano

09.00 - 10.30 **Simposio**

Aula 1 (con AACE)

A comparison of the therapeutic algorithms for T2DM pag. 169

Moderatori: Helen Rodbard, Riccardo Vigneri

The AACE algorithm (H. Rodbard)

The Italian standards of care (G. Borretta)

Panel Discussion: concordance and differences

Final recommendations (R. Vigneri)

12.00 - 13.30 **Simposi**

Aula 1 (con Organizzazioni dei Pazienti)

Informed consensus and professional responsibility pag. 176

Judges: Roberto Castello, Gianfranco Iadecola

• **Dynamic tests**

• **Interventional procedures**

Paeritus: R. Guglielmi

Prosecutor: D. Van Doorne

Defense: F. Cesario

Aula 2

The diabetic patient in hospital pag. 177

Moderatori: Giorgio Borretta, Raffaele Volpe

Speaker: E.M. De Feo, S. Settembrini

Round Table (A. Bellastella, M. Gallo, C. Mauro, P.G. Rabitti, D. Russo)

Aula 3

Non functioning pituitary adenomas..... pag. 180

Moderatori: Gaetano Lombardi, Marcella Montini

Work-up (P. Maffei)

When and how to treat (R. Attanasio)

What to do after surgery (M. R. Ambrosio)

Recommendations (G. Lombardi)

Aula 4

Thyroid lymphoma: a multidisciplinary management pag. 186

Moderatori: Francesco Angelini, Gianfranco Fenzi

Clinical presentation (N. Cremonini)

Cytopathology (G. Savoia)

Treatment (F. Ferrara)

Recommendations (F. Merli)

Clinical cases discussion

Aula 5

12.00 - 13.00

Metabolism pag. 191

Speakers: A. Mormile, M. Dall'Alda, M.R. Perego

13.00 - 14.00

Diabetes..... pag. 192

Speakers: A. Scorsone, M. Bono, I. Misischi

15.00 - 16.00

Female gonads pag. 193

Speakers: C. Di Somma, I. Alemanno, F. Cecoli

16.00 - 17.00

Thyroid pag. 197

Speakers: P. Trimboli, F. Graziano, F. Zambotti

17.00 - 18.00

Autoimmune disorders..... pag. 199

Speakers: C. Betterle, A. Ardito, G. Pinna

18.00 - 19.00

Pituitary..... pag. 200

Speakers: E. De Menis, M. Andrioli, C. Carzaniga

14.30 - 16.00 **Simposi**

Aula 1

Adult onset T1DM pag. 202

Moderatori: Giorgio Borretta, Anna Cattaneo

What is the prevalence? (A. Napoli)

How to identify it? (A. Sforza)

Natural history (A. Grassi)

What is the best management? (F. Calcaterra)

Aula 2

The initial approach to differentiated thyroid carcinoma pag. 205

Moderatori: Andrea Frasoldati, Enrico Papini

Surgery: what extension? (A. Frasoldati)

Role of TNM and molecular markers (A. Crescenzi)

Radioiodine ablation: when and how? (S. Suriano)

Recommendations (E. Papini)

Aula 3 (con ISDE)

Endocrine disruptors pag. 212

Moderatori: Gaetano Lombardi, Roberto Romizi

Introduction (R. Romizi)

An overview of EDCs (A. Mantovani)

EDCs and the endocrine system (A. Pontecorvi)

Fetal programming and EDCs (E. Burgio)

Recommendations (P. Garofalo)

Aula 4

Multidisciplinary approach to craniopharyngioma pag. 215

Moderatori: Salvatore Corsello, Ettore Degli Uberti

Work-up in the child and the adult (M. Faustini Fustini)

Neurosurgery (P. De Marinis)

Follow-up and adjuvant treatment (E. De Menis)

Recommendations (S. Corsello)

16.00 - 17.00 Focus

Aula 1

Nuclear medicine imaging for endocrine tumors..... pag. 222

Moderatori: Alberto Baroli, Sergio Suriano, Annibale Versari

Speaker: M. Salvatore

Aula 2

Incretines in clinical practice pag. 222

Moderatore: Olga Disoteo

Discussants: Fabio Broglio, Edoardo Guastamacchia

Aula 3

Gender identity disorders pag. 222

Moderatore: Piernicola Garofalo

The role of the psychologist (L. Chianura)

The role of the endocrinologist (F. Valentini)

Aula 4

Structured self-control as the basis for Diabetes Mellitus treatment pag. 226

Moderatori: Marco Gallo, Alessandro Scorsone

Structured self-control (A. Scorsone)

Bidimensional glycemic control and glycemic variability (M. Parillo)

17.30 - 18.30 Focus

Aula 1 (con AACE)

A computer-based algorithm for nodular goiter management pag. 227

Moderatori: Fabio Bertolissi, Daniel Duick, Roberto Valcavi

Speakers: J. Garber, M. Peleg

Panel Discussion: Hossein Gharib, Enrico Papini, Rolf Paschke

Aula 2

Multi-targeted therapies in pituitary disease pag. 227

Moderatori: Piernicola Garofalo

The use of chimeric signaling molecules in acromegaly (A. Colao)

Rationale for GH/IGF-1 in combination treatment in short children (P. Bang)

Aula 3

Nonsurgical treatment of hyperparathyroidism pag. 227

Moderatori: Andrea Frasoldati, Alessandro Piovesan

When (L. Gianotti)

What (C. Marcocci)

How long (M. Zini)

Reccomendations (A. Piovesan)

Aula 4

Novel therapeutic approaches for glycemic and blood pressure control in diabetic patients pag. 231

Moderatori: Giorgio Borretta, Maria Luisa De Rosa

Looking beyond A1c: clinical evidence

of new DPP-4 inhibitor Vildagliptin in targeting CV risk factors (E. D'Amico)

Innovation beyond BP control: the role of Aliskiren (S. Settembrini)

18.30 - 20.00 Simposi

Aula 1 (con SIMEL)

New diagnostic criteria for diabetes pag. 235

Moderatori: Maurizio Carlini, Romolo Dorizzi

Glycemic-based criteria (M. Carta, R. Testa)

HbA1c: is effective and reliable? (A. Mosca)

GDM: new criteria (O. Disoteco)

Recommendations (A. Blatto)

Handout

Aula 2

Controversies in the treatment of NET..... pag. 241

Judges: Franco Berruti, Annamaria Colao

Somatostatin Analogues (SA) in non functioning NET

High doses SA in the treatment of NET: focus on efficacy

Prosecutor: D. Ferone

Defending Counsel: F. Grimaldi

Aula 3

Management of autonomously functioning nodular goiter pag. 243

Moderatori: Paolo Beck-Peccoz, Fabrizio Monaco

Natural history (B. Biondi)

Surgery (M. De Palma)

Radioiodine (M. Chianelli)

Recommendations (A. Frasoldati)

Aula 4

Women in Endocrinology. PCOS: what management?..... pag. 248

Moderatori: Nadia Cremonini, Anna Pia, Claudio Santangelo

Clinical case (G. Spiazzi)

PCOs and infertility: therapeutic approach (C. Bonin)

PCOs in postmenopause (C. Motta)

Recommendations (A. Pia)

Highlights

Aula 5

18.00 - 19.00

Pituitary (replay) pag. 152

Speakers: R. Attanasio & R. Cozzi

Domenica 7 novembre 2010

08.30 - 09.30 **Meet the expert**

Aula 1

FNA biopsy of thyroid nodules..... pag. 258

Moderatori: Daniel Duick, Roberto Valcavi

Discussants: Giancarlo Bizzarri, Graziano Ceresini, Anna Crescenzi, Daniel Duick, Stefano Spiezia, Roberto Valcavi

Aula 2

Current management of hyponatremic syndromes pag. 258

Discussants: Umberto Goglia, Alessandro Peri, Ferdinando Valentini

Aula 3

Menstrual disturbances in the adolescent..... pag. 260

Discussants: Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Lucio Juliano, Francesco Orio

Aula 4

Non-insulin treatment in the elderly diabetic..... pag. 260

Discussants: Francesco Calcaterra, Silvia Manfrini, Maurizio Nizzoli

Highlights

Aula 5

8.00 - 9.00

Male Gonad..... pag. 265

Speakers: A. Fabbri, F. Romanelli

9.00 - 10.00

Female gonad (replay)..... pag. 168

Speakers: A. Paoletta, V. Toscano

10.00 - 11.00

Diabetes (replay)..... pag. 168

Speakers: P. Moghetti, A. Scorsone

11.00 - 12.00

Thyroid (replay)..... pag. 154

Speakers: M. Grandi, M. Maccario

Handout

9.30 - 11.00 **Simposio**

Aula 1

From the Intersociety Group to the Endocrine Societies Federation..... pag. 267

(con AIT, AMD, SIAMS, SID, SIE, SIEDP, SIO)

Moderatori: Enrico Papini, Francesco Romanelli

Speakers: Italian Endocrine and Metabolic Societies Presidents

11.00 - 12.30 **Simposi**

Aula 1 (con SIAMS)

The tool-box in andrology pag. 267

Moderatori: Gianni Forti, Andrea Lenzi, Ferdinando Valentini

Androtest (M. Maggi)

Which blood test? (M. Schiesaro)

When an US assessment? (A. Isidori)

Clinical evaluation and recommendations (V. Giagulli)

Aula 3

Binge eating: instructions for use pag. 273

Moderatori: Silvano Bertelloni, Simonetta Marucci

Risk factors and pediatric obesity (S. Marucci)

Psychiatric evaluation (L. Dalla Ragione)

Endocrine derangements (M. Scacchi)

Clinical management (N. Polli)

Aula 4

Sport and hormones..... pag. 276

Moderatori: Paolo Moghetti, Fulvio Sileo

Hormonal changes (L. Di Luigi)

Hormones as doping (M. Cappa)

Which test for doping trials? (C. Moretti)

Recommendations (P. Moghetti)

12.30 - 13.30 **Simposio**

Aula 1 (con SIE e ESE)

Medical treatment of Cushing's syndrome pag. 282

Moderatori: Giorgio Borretta, Ezio Ghigo, Eberhard Nieschlag

When (F. Mantero)

Today (M. Terzolo)

Tomorrow (G. Lombardi)

Sabato 6 novembre 2010

9.00 - 17.00 5° Congresso Congiunto AME-ANIED

9.00-12.00

1° sessione: **Complicanze nel paziente diabetico** pag. 286

Moderatori: Tommaso Novo, Maria Grazia Zenti

Perchè le complicanze nel paziente diabetico (E.M. De Feo)

Implicazioni infermieristiche: screening delle retinopatie (P. Scuntero)

Implicazioni infermieristiche: screening delle neuropatie (P. Sodano)

Implicazioni infermieristiche: screening della nefropatia diabetica (L. Buonomo)

12.00-13.00

2° sessione: **Osteoporosi** pag. 290

Moderatori: Loredana Mastellone, Francesco Scavuzzo

Counselling al paziente affetto da osteoporosi (A. M. Ingaramo)

Presentazione manuale sull'osteoporosi (R. Attanasio, R. Trepiccioni, M. Zini)

14.00-17.00

3° sessione: **Ipotiroidismo** pag. 291

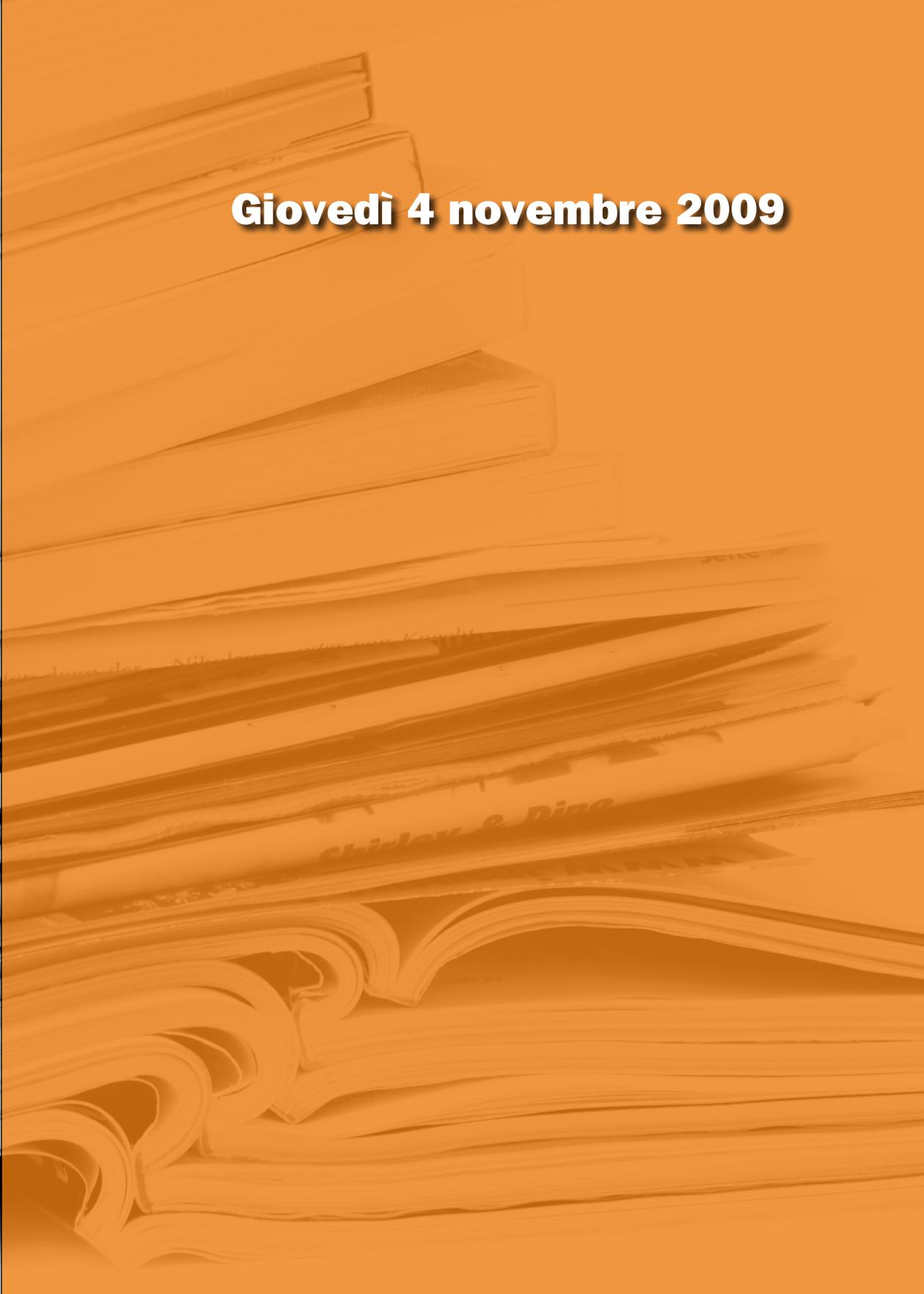
Moderatori: Manila Martinelli, Raffaele Volpe

Acromegalia e deficit di GH nell'adulto (B. Raggiunti)

Acromegalia e gravidanza (M. Valota)

Nursing dell'ipopituitarismo (A. Rufo)

Indice degli argomenti pag. 297



Giovedì 4 novembre 2009

Simposi Precongressuali

h. 15.00-19.30

Aula 2

Metabolic syndrome and cardiovascular risk

Hypertension

Gennaro Cice

U.O.C. di Cardiologia, 2^a Università di Napoli

Del tutto recentemente, le nuove acquisizioni sulle basi etiopatogenetiche del danno vascolare, nell'ambito dell'Ipertensione Arteriosa e della Sindrome Metabolica pongono l'accento sul fatto che i processi alla base della dinamica evolutiva della crescita vascolare, iperplasia della media arteriosa, disfunzione endoteliale, sviluppo di "foam cells" ed interazioni tra strutture della placca aterosomatica, non siano fenomeni solo passivi di risposta ad una diapedesi di lipoproteine ossidate, o di shear stress, ma che il network cito-immuno-chimico alla base dei processi fisiopatologici sia il "primum movens". Difatti risulta ormai evidente che alla base dei suddetti fenomeni vi sia uno sbilanciamento dei cloni Linfocitar TH1 e TH2: il prevalere dei TH1 orienta verso l'attivazione della cascata immuno-flogistica coinvolgente citochine leucotrieni e monociti; il prevalere dei TH2 orienta in senso opposto. Una delle caratteristiche dell'azione pleiotropica di alcuni farmaci, ad es. sartani o statine, è proprio quella di favorire l'attivazione dei Linfociti TH2. Sicchè l'Ipertensione Arteriosa, specie nel contesto di quel complesso milieu patogenetico che è la Sindrome Metabolica si potrebbe considerare una infiammazione vascolare condizionante successivamente in senso inibitorio la risposta endoteliale ad uno stimolo vaso dilatante con conseguente aumento delle resistenze vascolari periferiche e sbilanciamento dei cut-off presso-

ri. Accanto ai linfociti T helper 1 e 2 un ruolo importante spetta ai Linfociti NK, natural killer ed alla linea cellulare dei Treg, con attivazione del TGF beta di IL 10, di IFN gamma, CD 40L, e disregolazione del rimodellamento vascolare, ridotta generazione di progenitori endoteliali, recruitment di MN Cells e di citochine pro infiammatorie, aumento di sintesi di collagene

e susseguente dinamica evolutiva ipertensivogena vasale; a questi meccanismi locali si collegano i networks adipocitari sia viscerali che perivascolari con ruolo endocrino-paracrino, i macrofagi, le cellule muscolari lisce, inibenti via Endotelina la trasformazione epitelio-mesenchimale e la transdifferenziazione dei progenitori endoteliali.

Di conseguenza accanto alla classica visione d'insieme dell'Ipertensione Arteriosa concepita come una iperattivazione del RAAS, del Sistema Simpatico-Adrenergico, e della Insulino-Resistenza e dello sbilanciamento dell'equilibrio endotelinergico/nitregico vasale a favore del primo, possiamo dunque oggi meglio definire i meccanismi d'interazione tra sistema immune innato ed acquisito, assetto vasale metabolico e integrazione endocrino-paracrino-autocrino nell'ambito del determinismo della Sindrome Metabolica.

La tradizionale lettura dell'Ipertensione Arteriosa all'interno della Sindrome Metabolica nella

sua “consecutio temporum”: insulinoresistenza, iperinsulinemia, ipertono simpatico, ritenzione di Na⁺ e Ca⁺⁺, ipervolemia, aumento di contrattilità e tono arterioso e arteriolare, ipertrofia della media, aumento delle resistenze vasali, etc., mantiene naturalmente una sua validità ma va inquadrata nei meccanismi di variabilità individuali propri della Sindrome Metabolica .

È ben nota la correlazione tra ipertensione arteriosa e morbilità e mortalità cardiovascolare: tali pazienti presentano un rischio aumentato per eventi CV, come ampiamente sottolineato dal Framingham Heart Study. D’altro canto, da recenti studi italiani sull’ipertensione arteriosa, emerge che il profilo di rischio CV della popolazione studiata è particolarmente rilevante: circa 5.800.000 ipertesi nel nostro paese sono classificabili come pazienti a rischio alto o molto alto. Di fatti, dalla stratificazione della pressione arteriosa nei pazienti trattati, solo il 22% di essi ha la PA a goal, ed il 37,6% ha ancora una ipertensione di grado 2° o 3°; tale osservazione è da correlare al dato che la maggioranza degli ipertesi ha fattori di rischio addizionali. Le più recenti acquisizioni sulla fisiopatologia dell’ipertensione arteriosa specie se associata alla sindrome metabolica od all’obesità viscerale ed al diabete mellito focalizzano il ruolo fondamentale del sistema renina-angiotensina (RAS). Tale ruolo è da considerarsi multi-level nel determinismo dell’Insulino Resistenza, dell’alterato differenziamento adipocitario, della disfunzione endoteliale e dell’infiammazione vascolare, fenomeni patogeneticamente coesi nel determinismo progressivo del danno d’organo. Del resto, che l’interferenza farmacologica con il RAS svolga un’azione terapeutica sulla protezione d’organo, indipendentemente dall’interferenza sull’alterato controllo pressorio arterioso, è un rilievo ampiamente supportato da evidenze di studi clinici, spiegabile con l’attivazione tissutale d’organo del RAS,

che aggiunge all’attivazione endocrina meccanismi autocrino-paracrini che si integrano ad altri sistemi(ad es. quello adrenergico e neuroormonale). Tali osservazioni, tradotte in termini clinici, spiegano che nella realtà gestionale del paziente iperteso sia necessario ricorrere a più farmaci antipertensivi di classi diverse per il raggiungimento dei goals terapeutici. Nell’armamentario terapeutico farmacologico del RAS oltre alla disponibilità degli inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina (ACE-I) e dei bloccanti recettoriali dell’angiotensina II (ARB), si è recentemente aggiunto l’aliskiren primo inibitore diretto e selettivo della renina (DRI) che consente una più completa modulazione farmacologica del sistema, e quindi costituisce un importante opzione nel trattamento dell’ipertensione arteriosa, e nella protezione d’organo cardiovascolare e renale.

Bibliografia principale

1. Savoia, C. et al.: “Vascular inflammation in Hypertension and Diabetes” Clinical Science (2007) 112,375-384
2. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1817-1822.
3. Mulè G, Nardi E, Cottone S et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. J Intern Med 2005; 257:503-513.
4. Redon J, Cifkova R, Laurent S et al; Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European Society of Hypertension position statement. J Hypertens 2008; 26: 1891-1900.
5. Hilgers KF, Mann JF. The choice of antihypertensive therapy in patients with the metabolic syndrome – time to change recommendations? Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3389-3391.

Glucotoxicity

Vincenzo Novizio

U.O. Endocrinologia - A.O.R.N. "A. Cardarelli" - Napoli

L'alterazione metabolica fondamentale nella patogenesi della sindrome metabolica è rappresentata dall'insulino-resistenza/iperinsulinemia, che costituisce uno dei principali fattori di rischio per diabete mellito tipo 2 e malattie cardiovascolari. L'insulina, in aggiunta ai suoi classici effetti sul metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, è dotata di un ampio spettro di attività non metaboliche (vasodilatazione, inibizione dell'aggregazione piastrinica e della trombosi, effetti anti-ossidanti, anti-infiammatori e di inibizione dell'apoptosi). Nel loro insieme, questi effetti inducono protezione vascolare e inibizione dell'aterosclerosi. Al contrario, l'insulino-resistenza promuove l'infiammazione e contribuisce allo sviluppo dell'aterosclerosi e delle sue complicanze. Questi effetti sono potenziati e sinergici in presenza di obesità viscerale.

Se è vero che la manifestazione iniziale dell'aterosclerosi, processo cronico-degenerativo su base infiammatoria, è rappresentata dalla disfunzione endoteliale, spesso presente precocemente nello spettro dell'insulino-resistenza, è altrettanto vero che il danno vascolare è notevolmente aggravato ed accelerato dall'azione tossica diretta dell'iperglicemia.

L'aumentata concentrazione extra-cellulare del glucosio, che si verifica quando la malattia diabetica diventa acclarata, ha come conseguenza l'aumento della concentrazione del glucosio intra-cellulare, che, a sua volta, si associa sia a fenomeni di regressione (glicosilazione proteica non enzimatica), sia all'attivazione di alcune vie metaboliche solitamente poco attive (vie insulino-indipendenti – shunt dei pentosi), come pure all'attivazione di isoforme della

protein-chinasi C. Queste alterazioni rappresentano i principali meccanismi alla base del danno vascolare micro- e macro-angiopatico nel paziente diabetico.

Nel concetto di glucotossicità viene incluso anche l'effetto citopatico diretto esercitato dall'iperglicemia nei confronti dell'endotelio vasale, come pure l'azione di stimolo che l'iperglicemia esercita nei confronti della secrezione adrenergica surrenalica (di cui sono noti gli effetti sulla pressione arteriosa, sulle pareti vasali, sull'attività cardiaca e sull'aggregabilità piastrinica) ed infine l'effetto citopatico che l'iperglicemia sembra estrinsecare nei confronti della beta-cellula pancreatica, soprattutto nei pazienti diabetici di tipo 1, nelle prime fasi dell'esordio della malattia.

Bibliografia essenziale

1. King GL, Kunisaki M, Nishio Y, et al. Biochemical and molecular mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Diabetes* 1996, 45: S105-8.
2. Cameron DJ, Cruickshank JK. Glucose, insulin, diabetes and mechanism of arterial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007, 34: 677-82.
3. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44: 2293-300.
4. Vassort G, Turan B. Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* 2010, 10: 73-86.
5. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010, 123 (3 Suppl): S3-11.

Lipototoxicity

Arcangelo Iannuzzi

Obesity and Adiposteatosis

Silvio Settembrini

Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche ASL Napoli 1 Centro - Ds 26

Alla classica definizione nosologica di Obesità in quanto entità morfo-antropometrica utilizzabile in clinica, negli ultimi anni si è aggiunta una nuova visione dei complessi fenomeni alla base della Sindrome Metabolica con Obesità: da una dimensione di accumulo di tessuto adiposo in aree topograficamente ben definite, quali quella viscerale, sottocutanea, retro peritoneale, mediastinica, si è acquisita, grazie alle più moderne tecniche di imaging, una diversa modalità di inquadramento dell'Obesità, vista come adiposopatia d'organo e tissutale, ovvero steatosi multi organo diffusa in un contesto di vera e propria lipotossicità funzionale sistemica. In altri termini, l'eccesso di substrati lipidici e glucidici, con la disfunzione mitocondriale che ne consegue: cioè ridotta fosforilazione ossidativa e accumulo di specie reattive dell'ossigeno, comporta una esigenza di partitioning di substrati che, a cascata, si riverberano in accumulo d'organo; inizialmente nel fegato, quindi nel tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, poi nel tessuto muscolare ed infine in organi quali cuore, rene, pancreas etc., sia come steatosi chimicamente ed istologicamente documentabile, sia come accumulo adiposo periorgano, talora, come nella loggia renale, con modalità compressive la struttura anatomica. Recentissima acquisizione è quella di uno storage adiposo anche peri-vascolare, che condiziona con modalità endocrino-paracrina, la disfunzione vasculo-endoteliale propria della Sindrome Metabolica ed il "vasocrine signaling" di controllo dell'omeostasi cardiovascolare. Sicché in questa nuova ottica, il rischio cardiovascolare insito in una condizione di Obesità con Sindrome Metabolica, va rivisto proprio alla luce dei nuovi meccanismi di interazione tra depositi ectopici lipidici, e popolazioni cellulari a contatto ectopico, e nell' articolata risposta del Sistema Immune innato (a cui "ab origine" la cellula adiposa è collegata) con i suoi

networks citokinici di amplificazione cellulare e molecolare del danno vascolare e d'organo. Accanto alle popolazioni Linfocitarie Th1 Th2, Treg, NKT, ed alla loro interazione con i sistemi TGF β / Smad, sembra ormai di importanza strategica la interazione paracrina tra adipocita disregolato e macrofago intratissutale: i Linfociti T CD4+ e CD8+ insieme ai cloni macrofagici M1/M2 avviano dei clustering adipo-angiogenetici in risposta all'adipocitolisi con formazioni "crown-like" che originano una quantità di sostanze attivanti un ulteriore recruitment di monociti trans-differenzianti in macrofagi e "foam cells". Da questa interazione adipo-macrofagica e dai segnali ridondanti chemokinici e citokinici bidirezionali coinvolgenti i Toll-like receptors, i Rantes, i FAS innate Ag, e conseguentemente la risposta genica pro-infiammatoria NF κ B mediata, ne scaturisce una up-regulation di cellule stromali con avvio di fenomeni fibrogenetici, e disfunzione d'organo. Ecco come la nozione dell'adipocita, intesa come cellula endocrina si coniuga con quella di promotore di fenomeni infiammatori locali e sistemici che amplificano il rischio cardiovascolare del soggetto obeso con Sindrome Metabolica: cioè adipocita "sorgente" biochimica di danno d'organo. A ciò si aggiungono, naturalmente, i tradizionali meccanismi patogenetici legati all'insulino-resistenza, alla ipersecrezione di PCR, di IL 6, e all'adattamento vascolare di Selectine, ICAM 1, HSPs, con ulteriore recruitment cito-immuno-chimico. Accanto a queste acquisizioni fisio-patogenetiche, si aggiungono con grandi applicabilità di gestione clinica, le novità introdotte dalle moderne tecniche di imaging, quali ad esempio la risonanza-spettrometria che consente di quantificare il contenuto di Trigliceridi intraorgano, specie quello intramiocardico, con ricadute valutative in termini funzionali su parametri ecocardiografici (tipo Systolic Thickening, o Concentricity

Index, remodelling, etc.). In termini, invece, di impostazioni terapeutiche farmacologiche, si pone ormai con forte evidenza il ruolo del GLP 1 e dell'asse Incretinico e delle molecole agonisti recettoriali e DPP IV inibitori, che si profilano come le più razionali opportunità di cura della Sindrome Metabolica e dell'Obesità ad essa collegata.

Bibliografia:

1. Michio Shimabukuro - Cardiac Adiposity and Global Cardiometabolic Risk - Circulation Journal, Vol. 73 (2009)No. 1 pp.27-34
2. Elena Zoico, Mauro Zamboni, And Ottavio Bosello - Newinsights into obesity and inflammation - Obesity and Metabolism, 2009; Vol. 5, No.1
3. Zhaoxia Wang and Tomohiro Nakayama - Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease - Mediators of Inflammation, Volume 2010, Article ID 535918, 17 pages
4. Kyriakoula Marinou Dimitris Tousoulis, Alexios S. Antonopoulos, Elli Stefanadi, Christodoulos Stefanadis Obesity and cardiovascular disease: From pathophysiology to risk stratification - International Journal of Cardiology 138 (2010) 3–8
5. Rosario Monteiro and Isabel Azevedo - Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome - Mediators of Inflammation, Volume 2010, Article ID 289645, 10 pages

L'attività fisica è alla base dell'evoluzione della specie umana? La lezione dell'antropologia

Gerardo Corigliano

Diabetes Unit AID, ASL Napoli-1

Numerosi studi antropologici e ricerche di biochimica molecolare hanno messo in evidenza che il muscolo umano è una perfetta macchina in grado di produrre elevate quantità di energia chimica, trasformata poi in energia cinetica anche con scarse quantità di substrati energetici.

La storia antropologica dell'uomo si modifica radicalmente in due periodi. Il primo momento circa otto-diecimila anni fa con la scoperta dell'agricoltura: l'uomo perde la sua vocazione di nomadismo, che lo portava a compiere quotidianamente lunghi percorsi (attività lenta e di lunga durata, quindi aerobica), diventa stanziale e passa da un'alimentazione prevalentemente carnea e con scarse quantità di carboidrati (radici, frutta spontanea, cereali spontanei) ad un'alimentazione prevalentemente ricca di carboidrati, avendo la possibilità di coltivare e quindi di stoccare elevate quantità

di semi e farine commestibili. Tale stile di vita ed alimentare di per sé diabetogenico era però accompagnato da un elevatissimo dispendio energetico dell'agricoltore lavoratore dei millenni passati.

Il secondo momento cruciale è avvenuto con la rivoluzione industriale, che ha progressivamente portato all'automatizzazione delle più comuni azioni umane legate in passato alle attività muscolari (si pensi all'azione di preparare un caffè che richiede oggi semplicemente accendere il gas rispetto al passato, che richiedeva la macinazione manuale del caffè e poi attivare il fuoco ed alimentarlo sventolando a lungo una paglia!). Malattie come il diabete mellito e altre patologie dismetaboliche sono assai rare in popolazioni che ancora oggi vivono una vita di nomadismo e hanno un'alimentazione prevalentemente carnea, utilizzando la tecnica dello "Scavenging", come gli Hadza che vivono

in Tanzania. I repentini cambiamenti avvenuti nell'ultimo secolo hanno sconvolto l'equilibrio fra produzione di energia e utilizzazione muscolare cinetica dell'energia stessa, sviluppatesi ed evolutesi nel corso di milioni di anni. Un ritorno ad uno stile di vita che preveda almeno un'ora di cammino al giorno (perché quotidianamente l'uomo, nostro antenato faceva regolare attività fisica e motoria) è indispensabile nella prevenzione del diabete mellito ed è un utilissimo strumento per il trattamento della malattia stessa e per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari.

L'attività fisica: un'opzione terapeutica sicura ed efficace nel NIDDM, ma necessita di una valutazione clinica e funzionale preliminare

L'esercizio fisico (EF), per i suoi molteplici effetti protettivi, ha una valenza terapeutica di gran rilievo, al punto da essere identificato come intervento primario per un corretto approccio al paziente diabetico nell'ambito dei protocolli terapeutici (oltre alle terapie farmacologica e dietetico-comportamentale). In particolare, l'EF aerobico strutturato per almeno 8 settimane (50-75% VO_2 max) riduce l'emoglobina glicata (HbA1c), col conseguente miglioramento del compenso glicemico (livello di evidenza A), ma anche il rischio cardiovascolare primario in NIDDM (livello di evidenza B). Tuttavia, migliori risultati si raggiungono con esercizi aerobici ad alta intensità (livello di evidenza A).

Però, prima di procedere alla prescrizione dell'EF a scopo terapeutico, è necessaria un'attenta valutazione medico-diagnostica, in quanto l'EF, inteso come sport-terapia, per essere utile e sicuro per la persona con diabete va individualizzato in riferimento proprio alla sua condizione metabolica, cardiologica e psicologica. Pertanto, per escludere la presenza di controindicazioni all'esecuzione dell'EF controllato (e dei principali rischi, comprese le interferenze pericolose con la durata d'azione ipoglicemizzante di alcuni farmaci e/o insuline), oltre all'anamnesi (storia clinica del paziente), si procede all'esame obiettivo ed all'esecuzione

di alcuni esami di base preliminari:

- **ECG a riposo a 12 derivazioni**, per valutare il rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari;
 - **fondo oculare**, per valutare il rischio di sviluppo della retinopatia diabetica proliferante e non;
 - **valutazione della perfusione periferica**, per valutare la presenza di vasculopatia periferica diabetica, mediante segni e sintomi specifici (claudicatio intermittens, piedi freddi, diminuzione o assenza dei polsi periferici, atrofia dei tessuti sottocutanei, perdita di peli);
 - **prove di funzionalità respiratorie**, per valutare la capacità polmonare;
 - **microalbuminuria**, per valutare la presenza di nefropatia diabetica incipiente ($> 30 \mu\text{g}/\text{min}$) o conclamata ($> 200 \mu\text{g}/\text{min}$);
 - **ispezione dei piedi**, per valutare la presenza di neuropatia sensitivo-motoria periferica, mediante la riflessometria (rilessi tendinei profondi) e lo studio delle sensibilità tattile (con monofilamento 10 g) e pallestesica (con diapason), ed il rischio di insorgenza della perdita della sensibilità, delle ulcere e delle fratture;
 - **sistema nervoso autonomico**, per valutare il rischio di insorgenza della neuropatia autonoma diabetica mediante segni e sintomi specifici (tachicardia a riposo > 100 bpm, ipotensione ortostatica (calo PAS < 20 mmHg), disturbi a carico di pelle, pupille, apparati gastrointestinale o genito-urinario);
 - **sistema muscolo-scheletrico**, per valutare la presenza di problemi ortopedici e patologie osteoarticolari.
- In caso di dubbio, si effettua una valutazione di approfondimento mediante l'utilizzo di specifiche metodiche o di immagine:
- ECG da sforzo su cicloergometro, treadmill, per valutare la riserva coronarica e la tendenza a sviluppare aritmie durante EF;
 - scintigrafia miocardica da sforzo con tallio;
 - monitoraggio Holter dell'ECG, per valutare la presenza di alterazioni asintomatiche e

aspecifiche dell'onda T e del tratto ST;

- ECO Color Doppler agli arti inferiori, per valutare la presenza ed il grado di severità della vasculopatia periferica.

In relazione alla valutazione clinica del paziente, il diabetologo prescrive l'EF con una ricetta che varia per obiettivi, tenendo conto (come per qualsiasi farmaco) del rapporto rischio-beneficio.

a) Modalità. Quasi tutti gli sport sono consentiti (salvo forti riserve per quelli in sé già pericolosi o quelli per cui un'ipoglicemia può indurre gravi conseguenze: sport di contatto, motoristici, alpinismo, paracadutismo e subacquee), ma è consigliabile orientare le scelte verso EF a carattere prevalentemente aerobico lattacido (AA), perché più consoni al metabolismo della persona con diabete: l'utilizzo preferenziale da parte dei muscoli di miscele combustibili più ricche in acidi grassi (NEFA: alta resa energetica) che in carboidrati contribuisce a un graduale abbassamento glicemico (con risparmio delle riserve di glicogeno epatico e muscolare), in modo da esporre l'individuo a minori crisi ipoglicemiche (prevenzione cardiovascolare), oltre alla prevenzione dell'accumulo di acido lattico. Tuttavia, recenti studi di intervento mostrano come programmi misti di EF aerobico e contro resistenza (anaerobico) conferiscono un effetto sinergico positivo, un piccolo beneficio addizionale sul controllo glicemico, sull'incremento della massa magra e su alcuni fattori di rischio nei NIDDM rispetto al singolo lavoro A oppure al solo EF di forza. I vantaggi dell'allenamento combinato (endurance/aerobico + forza/anaerobico), a cui va associata anche la flessibilità, sono di natura:

- biochimica, legati all'effetto moltiplicatore sulla captazione del glucosio. L'allenamento A migliora la sensibilità insulinica, poiché l'utilizzo di trigliceridi intracellulari e la loro diminuzione stimolano l'attività dell'AMP-kinasi, rendendo la cellula muscolare "aperta" al glucosio. Invece, l'allenamento di

forza richiede direttamente l'utilizzo di glucosio come fonte energetica, converte le fibre veloci glicolitiche in fibre lente ossidative ed attiva la biogenesi mitocondriale;

- funzionale, legati al miglioramento della resistenza aerobica (implicazioni sulla maggiore capacità di bruciare calorie e quindi sulla possibilità di ridurre il proprio peso corporeo, soprattutto il grasso viscerale) e della forza muscolare (implicazioni sul mantenimento della postura).

Pertanto, in assenza di controindicazioni, è importante incoraggiare i diabetici di tipo 2 ad eseguire EF contro resistenza, supervisionato e con carico di lavoro progressivo, per tutti i maggiori gruppi muscolari, 3 volte alla settimana ai fini del miglioramento del compenso glicemico (livello di evidenza A).

Di contro, la sospensione dell'EF di resistenza supervisionato, così come dell'AF in generale, determina una lenta ma inesorabile perdita dei vantaggi ottenuti ed un graduale ritorno ai valori di base. Infatti, sono sufficienti 5 giorni di inattività per produrre danni seppur reversibili: aumento di insulino-resistenza, colesterolo, trigliceridi e pressione arteriosa, ma anche riduzione della funzione endoteliale.

b) Frequenza. L'AF può essere praticata da soggetti diabetici, senza complicanze croniche e patologie osteoarticolari ed in accettabile compenso metabolico, almeno 3-4 volte alla settimana (preferibilmente tutti i giorni). Anche nel caso delle persone con diabete policomplicato, con patologie osteoarticolari, obese ed in scarso compenso metabolico, la frequenza dell'allenamento varia da 3 a 5 sedute alla settimana, mentre cambiano la tipologia ed il carico del lavoro da effettuare, in funzione proprio delle patologie presenti. Pertanto, si consiglia di svolgere l'AF per almeno 3 giorni/settimana e con non più di 2 giorni consecutivi di inattività.

c) Durata. Sono raccomandati almeno 30-

60 minuti, a cui vanno aggiunti altri 5-10 minuti di riscaldamento (warm-up) e 5-10 minuti di defaticamento (cool-down), che rappresentano due fasi portanti da non trascurare: consistono in un'AF AA ad intensità ridotta, ma il primo prepara i muscoli scheletrici, il cuore ed i polmoni ad un progressivo incremento dell'intensità dell'EF, mentre il secondo riporta gradualmente la frequenza cardiaca ai livelli basali. Nella seduta di allenamento, inoltre, è importante dedicare del tempo anche allo stretching (allungamento delle parti molli dell'apparato locomotore per migliorare la mobilità articolare), che assume un significato differente in funzione del momento in cui viene effettuato: durante la fase di riscaldamento è utile per preparare i tessuti ad uno sforzo maggiore (incrementa la temperatura e diminuisce il rischio di traumi muscolari), mentre nella fase di defaticamento è fonda-

mentale per il ripristino della normale lunghezza dei muscoli, la facilità a disperdere i metaboliti della fatica ed il non verificarsi dei dolori muscolari.

- d) Intensità.** Secondo gli attuali orientamenti, effetti metabolici significativi si raggiungono con un programma strutturato di AF comprendente 150 min/settimana di AF AA moderata (40-60% VO_2 max o 50-70% FCmax) e/o almeno 90 min/settimana di AF AA vigorosa (60% VO_2 max o 70% FCmax). La frequenza cardiaca da raggiungere (**frequenza cardiaca di allenamento**) durante l'AF può essere calcolata con la formula di Karvonen:

$$[(FC \text{ max}^* - FC \text{ a riposo}) \times \%VO_2\text{max desiderata}] + FC \text{ a riposo}$$

dove la FC max viene misurata durante test da sforzo o calcolata con la formula
 $FC \text{ max} = 220 - \text{età (anni)}$

Clinical Cases Discussion: Hypertension

Itala Ventre

Clinical Cases Discussion: Hyperglycaemia Iperglicemia: "novità" non facile da accettare

Luca De Franciscis

P.O. di Cava de' Tirreni, U.O. di Endocrinologia

Ciro, anni 52. Giunge all'osservazione per "una glicemia da tempo un po' più alta".

Anamnesi familiare e fisiologica. Madre vivente affetta da ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2. Padre vivente affetto da obesità, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa. Tre fratelli, di 48, 42 e 40 anni,

dei quali il primo affetto da dislipidemia e il secondo da ipertensione arteriosa; il terzo in apparente buona salute. Nato a termine da parto eutocico, macrosomico (6 kg alla nascita). Libero professionista con orari di lavoro spesso superiori alle 10 ore giornaliere. Coniugato da 17 anni con due figli maschi (15 e 14 anni),

entrambi in apparente condizione di buona salute. Appetito e diuresi regolari, alvo saltuariamente stitico. Sonno regolare. Forte fumatore (25 sigarette al giorno) dall'età di trent'anni. Occasionale bevitore di 1-2 bicchieri di vino a cena. Non assume superalcolici. Non assume spuntini. Beve 7-8 caffè al giorno. Pratica regolarmente attività sportiva (3-4 ore a settimana tra tennis e calcetto).

Anamnesi patologica remota. Tonsillectomia in età scolare. Calcolosi renale (ossalico calcica) con due episodi di colica espulsiva. Nessuna altra nota di rilievo sino a quando, circa due anni fa, viene diagnosticata broncopolmonite medio basale destra, a seguito della quale esegue esami di laboratorio che evidenziano glicemia a digiuno di 115 mg/dl e trigliceridemia di 450 mg/dl. Il medico curante ritiene che i valori metabolici siano conseguenza della terapia corticosteroidica in atto per la patologia polmonare. Al paziente viene comunque prescritto un controllo della glicemia a digiuno dopo tre mesi che risulta di 110 mg/dl: di conseguenza viene consigliata attività fisica regolare e "un po' di attenzione per i dolci".

Esame obiettivo. Altezza 183 cm, peso 88 Kg, BMI 26.3, C.V. 98 cm. Fegato con margine all'arco costale e di consistenza lievemente aumentata. Frequenza cardiaca 80 bpm, ritmico; polsi periferici agli arti inferiori simmetrici e normosfigmici. PA (in posizione seduta) 130/80 mmHg, controllata e confermata in due misurazioni a distanza di 5'.

Esami di laboratorio e strumentali. Glicemia 108 mg/dl; creatininemia 0.8 mg/dl; esame urine più sedimento: rare emazie e leucociti/cellule delle basse vie urinarie. Esame emocromocitometrico nei limiti. Colesterolo totale 201 mg/dl; HDL 42 mg/dl; LDL 127 mg/dl; trigliceridi 150 mg/dl; uricemia 5.8 mg/dl; AST 24 UI; ALT 33 UI; GGT 43 UI; CPK 86 UI.

Prima visita diabetologica: nel corso della visita, Ciro dichiara che il valore della glicemia del mattino è il frutto della cena, pasto più abbondante della giornata, e che il riposo notturno non aiuta a smaltirne gli effetti. Nel corso del colloquio confessa di avere da circa

un anno, e saltuariamente, un "minor vigore sessuale" con talvolta lieve disfunzione erettile. Al paziente viene prescritto una curva da carico orale di glucosio ed alcuni esami per la valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (FSH, LH, Prolattina, Testosterone totale, SHBG).

Seconda visita diabetologica. Ciro torna dopo due settimane con i risultati: glicemia a digiuno 108 mg/dl; glicemia a due ore dal carico di glucosio 210 mg/dl; FSH, LH, Prolattina nella norma; TT in "zona grigia"; SHBG lievemente diminuito, FT (secondo formula di Vermeulen) ai limiti bassi della norma.

Conclusioni diagnostiche e impostazione terapeutica. Ciro accoglie con amarezza la diagnosi di diabete mellito, anche perché pensa che i valori glicemici non siano cambiati nell'ultimo anno. Al paziente viene illustrata la propria condizione metabolica di alterata tolleranza agli zuccheri, indicata come alterata glicemia a digiuno, e lo stretto legame esistente tra diabete mellito, ipertensione arteriosa, fumo di sigarette, incremento ponderale e il rischio di malattie cardiovascolari anche molto severe. Per tali motivi, Ciro condivide con il curante gli obiettivi da raggiungere per ciascun fattore di rischio: PA < 130/80 mmHg; emoglobina glicata < 6%; BMI < 25; abolizione del fumo di sigaretta; LDL < 100 mg/dl; CV < 94 cm. Viene consigliato: regime alimentare giornaliero moderatamente ipocalorico (circa 1800 Kcal giornaliere) con contenuto in carboidrati del 60%. Rinforzo dell'attività fisica svolta, con ulteriori due sedute settimanali di circa 60' ciascuna di camminata o corsa a passo leggero. Non vengono presi provvedimenti per i valori di TT ai limiti bassi della norma, in attesa di ottenere un miglioramento della condizione metabolica. Viene infine richiesto qualche approfondimento strumentale per la valutazione di eventuali complicanze d'organo del diabete.

Terza visita diabetologica. Dopo tre mesi: peso corporeo 83 Kg; BMI 24.9; PA 130/70mmHg; Glicemia a digiuno 103 mg/dl; Glicemia due ore dopo pasto 134 mg/dl; HbA1c 6.0%; Colesterolo totale 185 mg/dl; HDL 44 mg/dl; LDL 113 mg/dl; Trigliceridi 137 mg/dl. ECG nella norma. Rx torace con ispessimento

della trama bronco-vascolare. Ecografia addome superiore con lieve steatosi epatica. Esame ENG nella norma. Il paziente riferisce un modesto ma significativo miglioramento dell'astenia sessuale accusata in precedenza.

Commento. In presenza di alterata glicemia a digiuno e adiposità addominale, o sindrome metabolica, può essere utile praticare una curva da carico di glucosio, per una migliore definizione diagnostica e prognostica del paziente (livello della prova VI, forza della raccomandazione C).

Quando si valuta un paziente diabetico, per la prima volta, la visita medica completa va estesa alla ricerca di complicanze croniche della malattia, eventualmente già in atto, attraverso esami laboratoristici volti a definire le

condizioni cliniche generali del paziente (livello della prova VI, forza della raccomandazione B) (*Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, 2010*).

Utile il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi in presenza di sindrome metabolica, a causa della maggiore incidenza di tali patologie in tale condizione e per il ruolo del calo del testosterone nella patogenesi della sindrome, ma anche, per la presenza nell'ambiente di fattori di interferenza endocrina, capaci di determinare problemi di assetto e funzione ormonale, anche in microdosi e in assenza di esposizione professionale.

Infine, la modifica dello stile di vita, proposta al paziente, e da questi accettata, costituisce oggi l'unico strumento terapeutico efficace a lungo termine ed economicamente vantaggioso.

Clinical Cases Discussion: Dyslipidemia

Massimo Liguori

Clinical Cases Discussion: Obesity

Maria Rosa Pizzo¹, Pasquale Sabatino²

¹Endocrinologia – Scafati; ²UO Medicina Interna, PO Ospedale di Sapri

Paziente di sesso femminile, anni 38, inviata nel Febbraio 2010 dal proprio medico curante all'ambulatorio territoriale di endocrinologia per sospetta obesità secondaria ad endocrinopatia. Familiarità per dislipidemia, obesità maggiore e gozzo. Peso alla nascita: 2.950 Kg. Menarca a 11 anni. Flussi regolari. Nubile. Non fumatrice, né bevitrice. Ipersomnia. Alvo tendenzialmente diarroico. Ricorda le comuni

malattie esantematiche. Asma allergico in età pediatrica. Obesa sin dall'epoca scolare. Non ha mai praticato terapia dietetica né attività fisica. In seguito ad ulteriore ed importante incremento ponderale, si rivolge al proprio medico curante, il quale prescrive esami di laboratorio che evidenziano TSH ai limiti alti.

Esame obiettivo: Peso 134 Kg; Altezza 156 cm; BMI 55.06; PA 140/90 mmHg; FC

78 b.p.m. Presenza di achantosis nigricans in regione nucale. Tiroide aumentata di volume, consistenza parenchimatosa, non dolente alla palpazione, a superficie irregolare senza apprezzabili noduli grossolani. Addome pendulo, mal esplorabile, non dolorabilità alla palpazione superficiale e profonda. Assenza di striae rubrae. Assenza di acne ed irsutismo ed altri segni di iperandrogenismo.

Laboratorio. Esami nella norma eccetto: Glicemia 128 mg/dl, Colesterolo totale 205 mg/dl, LDL 142 mg/dl, Uricemia 6.6 mg/dl, Trigliceridi 215 mg/dl, TSH: 4 mcU/ml, PCR 3.3 mg/dl, Fibrinogeno 447 mg/dl.

Primo quesito: *Per lo screening di obesità secondaria ad endocrinopatia quali esami ormonali ed ematochimici richiedereste?*

- TSH, fT₄, fT₃, AbTg, AbTPO, cortisolemia ore 8-20, Cortisolemia, Hb Glicata, Insulinemia, glicemia digiuno e post-prandiale, Microalbuminuria
- TSH, fT₄, fT₃, FSH, LH, DHEA-S, D₄-Androstenedione, Testosterone, Hb Glicata, Paratormone
- TSH, fT₄, fT₃, AbTg, AbTPO, Peptide-C, Aldosterone clino ed orto, Cortisolemia ore 8-20, Catecolamine urinarie.

Secondo quesito: *Per lo screening di obesità secondaria ad endocrinopatia quali esami strumentali richiedereste?*

- Ecografia Tiroidea, Ecografia Addome superiore e pelvica, Elettrocardiogramma
- Ecografia Tiroidea, Impedenziometria, Ecocardiogramma
- Ecografia Tiroidea, Radiografia della sella turcica, M.O.C, Impedenziometria.

Risultati esami. TSH 3.5 mcU/ml, FT₄ 1.22 ng/dl, Ab-TG assenti, Ab-TPO assenti, Cortisolemia 21 mcg/dl ore 8, 12 mcg/dl ore 14.00, Cortisolemia nei limiti, Hb Glicata 7.1%, Glicemia basale 132 mg/dl e post-prandiale 147 mg/dl, Insulinemia 24 mcU/ml, Microalbuminuria 0,6 mg/dl.

Ecografia tiroide: tiroide iperplastica, ecostruttura disomogenea per aspetto micro nodulare.

Ecografia addome: fegato debordante dall'arcata costale, ecostruttura iperecogena

come per steatosi di grado moderato; colecisti alitiasica, pancreas iperecogeno; milza e reni nei limiti.

ECG: nei limiti.

Terapia consigliata: Dieta ipocalorica iposodica 1500 Kcal/die + Esercizio Fisico (palestra 3 volte/sett) + Metformina 850 mg, 1 cp x 3. Si richiede alla paziente di compilare un diario alimentare e di tornare a controllo in ambulatorio dopo un mese di terapia.

Controllo: la paziente presenta un calo ponderale di circa 2 kg (peso 133 Kg), valori di P.A. elevati (180/100 mmHg) ed un profilo glicemico immodificato. Riferisce di avere avuto intolleranza alla metformina, sin dai primi giorni di terapia, e di averla sospesa dietro consiglio del medico curante. Esibisce un diario alimentare che evidenzia frequenti abbuffate alimentari fuori dai pasti, che pongono un sospetto di D.C.A. A causa dei valori di pressione arteriosa peggiorati, della scarsa risposta alla terapia e della problematica comportamentale emersa, l'endocrinologo territoriale programma un ricovero ospedaliero finalizzato allo screening delle complicanze dell'obesità ed all'accesso in ambulatorio strutturato dell'obesità dove è presente oltre all'endocrinologo ospedaliero la figura dello psicoterapeuta.

Ricovero Ospedaliero. All'ingresso asintomatica, P.A. 170/95 mmHg, W/H ratio 0.87.

Altri esami: Pro-BNP 36 pg/ml, Na 140 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Aldosterone e Renina nei limiti, Metanefrine urinarie 310-510 mcg/24 h.

Ecocardiogramma: non effettuabile per mancanza di finestra acustica.

Esame emogasanalitico: pH 7.43, pCO₂ 47, pO₂ 69, SO₂ 94%

Spirometria: deficit ventilatorio di tipo misto con prevalente componente restrittiva di media gravità.

Bioimpedenziometria (Body Fat Analyzer 905): Biotipo Androide. Obesità di grado severo con accumulo della massa grassa prevalentemente in regione addominale e no-

tevole ritenzione idrica. TBW: 48 Lt; FAT: 51.9%; FFM 48.1%; BMR 1902 Kcal.

Consulenza psichiatrica: Paziente poco collaborativa e reticente. Dal referto MMP12 si evincono serie problematiche nella gestione dell'aggressività delle pulsioni sessuali. La paziente non accetta di lavorare su se stessa e rifiuta il counselling. Conclusioni: paziente affetta da disturbo da alimentazione incontrollata con difficoltà nella identità di genere.

Terzo quesito: *Quale scelta terapeutica per l'obesità?*

- Chirurgia Bariatrica + Terapia Comportamentale
- Fendimetrazina + Dieta ipocalorica + Esercizio fisico
- Orlistat + Terapia Comportamentale + Dieta + Esercizio fisico
- Terapia comportamentale + Dieta + Esercizio fisico + Exenatide + Glinide
- Terapia comportamentale + Dieta + Esercizio fisico

Conclusioni: caso clinico di obesità essenziale severa, con associato D.C.A. maggiore e complicata da dismetabolismo, ipertensione arteriosa, gonartrosi ed insufficienza respiratoria ipercapnica di grado lieve. L'approccio te-

rapeutico in tale paziente non è stato agevole, a causa della sua scarsa compliance, peraltro correlata al suo disturbo di personalità, dell'intolleranza alla metformina e delle controindicazioni all'uso di farmaci come la fendimetrazina (sconsigliata in pazienti ipertesi con diabete mellito e psicosi ed insufficienza renale) e l'orlistat (alla luce dell'intolleranza alla metformina e dell'alvo diarroico). Il grado di obesità severa renderebbe scelta di elezione la chirurgia bariatrica, peraltro non praticabile per il Disturbo da condotta alimentare.

Bibliografia essenziale

1. Bray GA, Greenway FL. Treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007, 59: 151-84.
2. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *Drug therapy. N Engl J Med* 2002, 346: 591-602.
3. Glazer G. Long Term pharmacotherapy of Obesity 2000. *Arch Intern Med* 2001, 161: 1814-24.
4. Muratori F, Vignati F, Di Sacco G. La terapia farmacologica dell'obesità. *ADI Magazine* 2003, 7: 488-505.
5. Angrisani L, Lorenzo M, e coll. Laparoscopic Italian experience with the Lap-Band. *Obes Surg* 2001, 11: 307-10.

Aula 3

Diagnostic and interventional US in Endocrinology

The endocrine neck: Thyroid

Roberto Garberoglio

Fondazione Scientifica Mauriziana, Torino

Le linee guida internazionali indicano l'ecografia della tiroide come il primo esame strumentale che si utilizza nelle patologie tiroidee. Questo perchè l'ecografia, utilizzando sonde lineari ad alta frequenza, è in grado di valutare il volume, la forma ed i rapporti della tiroide con le strutture circostanti. Pertanto, è possibile valutare se la ghiandola ha forma simmetrica oppure se vi è prevalenza di un lobo con eventuale dislocazione dell'asse tracheale; con sonde idonee, di solito convex con frequenze più basse della sonda lineare, è possibile penetrare in profondità e valutare se vi sia o meno impegno retro-sternale.

Con alcuni fondamentali parametri ecografici, cioè la valutazione della struttura parenchimale, se vi siano nodi, come sia la struttura dei nodi, come sia la vascolarizzazione di fondo della ghiandola e la vascolarizzazione dei nodi, si è in grado di ipotizzare grandi categorie patologiche, come ad esempio le flogosi diffuse e focali o le iperplasie nodulari.

Se non vi sono nodi ed il parenchima ecografico è ipoecogeno, entriamo nel campo delle tireopatie infiammatorie e in questo caso schematicamente l'ecografia è in grado di differenziare le tiroiditi focali da quelle diffuse:

- nel primo caso, con sviluppo focale della flogosi, possiamo ipotizzare che si tratti di tiroiditi subacute, acute o tiroiditi di Riedel;
- negli altri casi, con struttura ipoecogena diffusa, è verosimile che si possa trattare di tiroiditi autoimmuni.

Nella patologia nodulare l'ecografia ha un ruolo fondamentale, in quanto i tipici segni di sospetto neoplastico, ovvero l'ipoecogenicità, i margini sfumati ed irregolari, la presenza di

microcalcificazioni, la vascolarizzazione endonodale irregolare ci possono indirizzare con buona attendibilità verso il sospetto neoplastico. Le formazioni nodulari iperplastiche benigne hanno struttura per lo più iperecogena, disomogenea o liquida, e presentano una tipica vascolarizzazione periferica con spot vascolari radiali.

Tutti i nodi devono essere accuratamente valutati con l'ecografia, allo scopo di individuare i segni di sospetto, in quanto la neoplasia si può indovare tanto su tiroide non nodulare quanto in presenza di gozzi multinodulari.

È molto importante la valutazione delle stazioni linfonodali cervicali, in quanto possono presentare segni di sospetto neoplastico primitivo, quando tendono ad assumere una forma tondeggianti con ilo vascolare eccentrico e struttura omogenea; quando hanno forma globosa con struttura disomogenea e vascolarizzazione anarchica possono far ipotizzare che si tratti di metastasi linfonodali. Alcuni tumori tiroidei possono presentarsi quasi esclusivamente come una massa linfonodale.

Nelle linfoadenomegalie reattive di norma i linfonodi cervicali sono ingrossati, presentano morfologia di tipo "pseudo-kidney" con struttura corticale conservata e ilo vascolare regolare talora accentuato.

In alcuni casi di neoplasie particolarmente aggressive, come nel carcinoma anaplastico, possiamo rilevare infiltrazione dei tessuti contigui alle masse neoplastiche e talora trombosi vascolari.

In questi ultimi anni si sono utilizzati strumenti che hanno affinato le potenzialità diagnostiche della metodica ecografica; uno di

questi è l'uso degli eco-amplificatori (microbolle), che dovrebbero mettere in risalto la microvascolarizzazione del tumore, differenziando la neoangiogenesi neoplastica, non visualizzabile con tecniche ecocolor-doppler tradizionali, dalla vascolarizzazione delle patologie focali benigne. In particolare, nello studio della patologia nodulare tiroidea gli eco-amplificatori sono ancora in fase di studio; si stanno ottenendo buoni risultati con l'utilizzo dei sistemi di visualizzazione della microvascolarizzazione in tre dimensioni, affiancati da potenti sistemi di analisi quali-quantitativa dei segnali vascolari.

I linfonodi reattivi hanno una distribuzione omogenea e regolare dell'amplificatore, mentre localizzazioni metastatiche danno origine ad aree di microvascolarizzazione distribuita irregolarmente.

Individuato il nodo sospetto, l'ecografia ha la grande capacità di guidare con estrema precisione l'ago all'interno del nodo, nelle regioni di questo più sospette, al fine di ottenere una diagnosi

citologica più completa ed affidabile possibile.

Recentemente sono stati messi a punto dei sistemi che misurano l'elasticità delle formazioni nodulari, in particolar modo della mammella e della tiroide, utilizzando alcune particolari caratteristiche degli ultrasuoni; tale applicazione diagnostica si chiama elastosonografia. Partendo dal presupposto che i tessuti umani definiti viscoso-elastici evidenzino frequentemente caratteristiche di elasticità nelle lesioni benigne quantificabili dal sistema e codificati colore, è possibile ipotizzare un sospetto neoplastico nel caso si evidenzia una modificazione strutturale rigida del tessuto in esame.

Non dimentichiamo che l'ecografia è considerata fondamentale nelle linee guida del follow-up dei pazienti tiroidectomizzati per neoplasia della tiroide, in quanto è in grado di osservare a livello delle logge tiroidee eventuali residui ghiandolari post-chirurgici o recidive locali di tessuto neoplastico.

The endocrine neck: Parathyroid

Marco Attard

Endocrinologia, Azienda Ospedaliera "V. Cervello", Palermo

Si ricorre allo studio ecografico delle paratiroidi quando viene posta diagnosi di iperparatiroidismo. La richiesta del Clinico e/o del Chirurgo è precisa: individuare e localizzare topograficamente la/e paratiroide/i responsabile/i della sindrome iperfunzionale. Il ruolo della diagnostica per immagini in generale, e dell'ecografia in particolare, è quindi quello di permettere la localizzazione pre-operatoria delle ghiandole alterate, mettendo, quindi, il Chirurgo nelle condizioni di potere pianificare al meglio l'intervento da effettuare, consentendo l'esplorazione selettiva del collo ed evitando interventi inutilmente estesi ed indaginosi. L'ecografia non è perciò lo strumento che consente la diagnosi di iperparatiroidismo, che invece si fonda esclusivamente sulla clinica e sul rilievo

di elevati valori plasmatici di paratormone; l'imaging trova indicazione solo quando si rende necessaria la soluzione chirurgica.

Le paratiroidi normali non sono individuabili con l'ecografia; ciò dipende dalle piccole dimensioni di ogni ghiandola (in media 2x3x7 mm), dall'ecostruttura parenchimale (del tutto sovrapponibile a quella del tessuto tiroideo limitrofo) ed infine dalla localizzazione topografica ("profonda", dorsalmente ai lobi tiroidei).

Sia nell'iperparatiroidismo primitivo ma ancor di più nell'iperparatiroidismo secondario (condizione clinica caratterizzata da un aumento della funzione paratiroidea in risposta ad una causa determinante ipocalcemia cronica), l'obiettivo è quello di identificare e quindi collocare topograficamente "tutte" le paratiroidi.

Nell'iperparatiroidismo secondario l'interessamento di più ghiandole è la regola, ma questa eventualità può ricorrere anche nell'iperparatiroidismo primitivo.

Le paratiroidi sono di regola (in circa l'85% della popolazione) quattro; sono tuttavia possibili ghiandole soprannumerarie (5, 6 o anche più). Le due superiori si trovano dorsalmente ai poli superiori dei lobi tiroidei, solitamente tra l'arteria tiroidea superiore e quella inferiore; quelle inferiori si trovano in stretta prossimità dei poli inferiori tiroidei; le paratiroidi possono inoltre arrestarsi in qualunque punto del loro percorso embriologico migratorio, divenendo così ectopiche. In particolare, le paratiroidi inferiori, a causa della loro origine embriologica comune a quella dell'abbozzo timico, possono proseguire la loro migrazione seguendo il timo nel mediastino superiore.

Un'altra difficoltà che incontra l'Ecografista deriva dalla frequente presenza di concomitanti patologie tiroidee, difficoltà che diviene pressochè regola nel paziente con iperparatiroidismo secondario ad insufficienza renale. L'aumento volumetrico della tiroide può comportare dislocamento delle paratiroidi; la contestuale presenza di nodularità tiroidee può complicare l'esame, essendo obiettivamente difficile la diagnosi differenziale tra "noduli tiroidei" e "noduli paratiroidi". Indubbiamente fanno propendere per l'origine paratiroidea la localizzazione dorsale, la vicinanza topografica con l'arteria tiroidea inferiore e con l'esofago (a sinistra), i margini netti con aspetto "capsulato" della piccola massa, la ricca vascolarizzazione intra-lesionale. Raramente, comunque, l'ecografia da sola dà "certezza diagnostica". Non aggiunge molto lo studio della forma e dell'ecostruttura delle piccole masse: generalmente, comunque, le paratiroidi iperplastiche o adenomatose hanno forma ovalare e sono fortemente ipoecogene rispetto al parenchima tiroideo. Non sono comunque rare le "cisti" paratiroidi o gli adenomi contenenti calcificazioni; la diagnosi differenziale con il carcinoma paratiroideo non è possibile se non nei casi eccezionali di ampie infiltrazioni loco-regionali.

Per quanto finora detto, non è inutile sottolineare che uno studio pre-operatorio accurato può prevedere l'utilizzazione di altre metodiche d'imaging (TC, RM, indagini scintigrafiche); non c'è a tutt'oggi uniformità di giudizio sulle scelte dell'algoritmo diagnostico. L'esperienza dei singoli operatori è fondamentale, specie in ecografia; è comunque indubbio che l'utilizzazione di più strumenti diagnostici aumenta la possibilità di individuare e localizzare la/e fonte/i di malattia.

Un altro strumento a disposizione dell'Ecografista è la possibilità di agoaspirare l'ipotetica paratiroide e dosare poi PTH e tireoglobulina nell'eluato del materiale ottenuto; ciò favorisce la caratterizzazione della massa.

Un ultimo argomento da affrontare riguarda la possibile individuazione occasionale di paratiroidi aumentate di volume in corso di ecografie del collo effettuate per altre motivazioni; in queste circostanze si deve avviare l'iter diagnostico completo volto ad identificare e "tipizzare" un possibile iperparatiroidismo misconosciuto.

Bibliografia essenziale

1. Meola M, Petrucci I, Calliada F, et al. Pre-surgical Setting of Secondary Hyperparathyroidism Using High-Resolution Sonography and Color Doppler. *Traschall Med* 2010 Apr 22 [Epub ahead of print].
2. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010, 65: 278-87.
3. Torregrosa JV, Félez I, Fuster D. Usefulness of imaging techniques in secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 2010, 30: 158-67.
4. Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, et al. Usefulness of the combination of ultrasoundography and ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in the preoperative evaluation of uremic secondary hyperparathyroidism. *Head Neck* 2010, 32: 1226-35.

5. Vu DH, Erickson RA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with aspirate assay to diagnose suspected mediastinal parathyroid adenomas. *Endocr Pract* 2010, 16: 437-40.
6. Tresoldi S, Pompili G, Maiolino R, et al. Primary hyperparathyroidism: can ultrasonography be the only preoperative diagnostic procedure? *Radiol Med* 2009, 114: 1159-72.
7. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism - an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2009, 394: 765-84.

The endocrine neck: Elastasonography ELASTOSONOGRAFIA (ESG): può essere considerata un valido parametro nella differenziazione dei noduli tiroidei

Bruno Raggiunti

UO Endocrinologia, Atri

L'incidenza dei noduli tiroidei, alla palpazione, in Italia è pari al 5-10% della popolazione generale. L'incidenza ecografica è notevolmente più alta, sino ad arrivare al 20%, mentre va ben oltre il 50-60% nella popolazione femminile che supera i 60 anni. Di questi, il 5-6% può corrispondere ad una lesione neoplastica. Si intuisce subito che diventa indispensabile discernere i noduli benigni da quelli maligni, al fine di evitare di indirizzare tutti i pazienti con patologia nodulare all'intervento.

L'ecografia tiroidea è una metodica altamente sensibile per individuare i noduli tiroidei, il cui limite è rappresentato dalla scarsa accuratezza nel distinguere il nodulo benigno da quello maligno. Essa può far sospettare una neoplasia nodulare quando esistono segni come le microcalcificazioni, interruzione in uno o più punti della capsula del nodulo o diametro antero-posteriore del nodulo superiore o uguale a quello longitudinale.

La caratterizzazione dei noduli è attualmente affidata all'agoaspirato e allo studio citologico.

L'elastasonografia è una metodica che consente una migliore caratterizzazione tissutale, fornendo informazioni sull'elasticità/durezza del nodulo, senza ricorrere al mezzo di contrasto. L'ESG sfrutta due concetti basilari:

a) esistono differenze significative nelle proprietà meccaniche delle varie componenti tissutali;

b) in molte patologie, in particolare quella tumorale, l'elasticità del tessuto si modifica in modo significativo.

In pratica, l'ESG evidenzia in scala cromatica le modificazioni dell'elasticità dei tessuti in analisi. Per ottenere ciò, si utilizza la normale sonda ecografica e si applica una compressione verticale sui tessuti; in questo modo essi subiscono una deformazione più o meno rilevante in rapporto alla loro elasticità o durezza, restituendo dei segnali diversi. L'immagine elastasonografica è, pertanto, la conseguenza dell'analisi delle proprietà meccanico/elastiche del tessuto attraversato dagli ultrasuoni e sottoposto ad una pressione perpendicolare. Quindi, la diversità dei coefficienti elastici permette di ottenere un'analisi differenziata dei tessuti o dei noduli sotto esame.

La metodica è molto semplice: si utilizza una sonda Dual per ottenere in real time sul monitor, sia la scansione ecografica, sia quella elastografica. Durante l'ESG l'operatore deve esercitare con il trasduttore dei movimenti di compressione e di rilasciamento, facendo attenzione che la compressione sia costante e perpendicolare rispetto al piano prossimale della lesione, evitando i movimenti di lateralità. Un Led con scala da 1 a 5 fornisce dati sulla correttezza della compressione esercitata dall'operatore. La scala cromatica associa per convenzione il colore rosso ai tessuti più elastici e il

blu a quelli più rigidi o duri, il verde ai valori intermedi di ridotta elasticità. Ueno è stato il primo a correlare il codice cromatico al grado di elasticità dei tessuti, proponendo una classificazione a 4 patterns. Oggi è comunemente usato uno score che prevede 5 pattern.

- Il pattern 1 indica un nodulo elastico su tutta l'area nodulare rispetto al tessuto circostante con prevalenza del colore rosso e verde;
- il 2 un nodulo prevalentemente elastico, con netta prevalenza del colore verde, ma con piccole aree blu che indicano iniziale presenza di aree dure;
- il 3a presenza cospicua di aree anelastiche delocalizzate alla periferia del nodulo, quindi con pattern cromatico verde e blu;
- il 3b la stessa elasticità del nodulo 3°, ma con aspetto cromatico differente: infatti, le aree dure sono localizzate al centro, quindi area blu al centro e verde alla periferia del nodulo;
- il 4 un nodulo anelastico e decisamente duro rispetto al tessuto tiroideo circostante (sul monitor apparirà una colorazione blu).

In questo nostro studio abbiamo valutato una serie consecutiva di 567 noduli tiroidei (ottobre 2009 - maggio 2010). Lo scopo è stato quello di correlare il pattern elastosonografico al citologico, utilizzando la classificazione della BTA, al fine di poter evitare l'agoaspirazione nei noduli con pattern 1 e 2 all'ESG. I pazienti non avevano mai eseguito uno studio citologico o non lo ripetevano da almeno due anni. Sono stati esaminati 400 donne e 167 uomini con età media di 55 anni \pm 14 aa. L'esame è stato eseguito a mano libera utilizzando un ec elastosonografo Esaote Logos con trasduttore da 10 MHz. Tutte le lesioni nodulari tiroidee sono state classificate secondo il pattern descritto, a 5 gradi di elasticità. Sul grado ESG assegnato c'è stata la concordanza di due operatori, che hanno eseguito l'esame in modo indipenden-

te. Naturalmente la diagnosi conclusiva è stata quella citologica, oppure quella istologica nei casi in cui il paziente è stato inviato al chirurgo. La distribuzione del carattere del nodulo era la seguente: 6% cistici, 8% calcifici, 28% misti e 58% solidi. I risultati dell'ESG hanno evidenziato che nessun nodulo Thy 4 presenta un grado elastosonografico 1 o 2. Inoltre, con l'aumentare del grado elastosonografico (da 3a a 4) si assiste ad una crescita concomitante del grado citologico. Dall'analisi di performance diagnostica si è stimato un valore predittivo negativo dell'84% per Thy 3 o 4 in corrispondenza di ESG 1, 2 o 3a.

Da questo studio si evince che l'ESG può essere considerata un ulteriore parametro, in associazione alle caratteristiche ecografiche del nodulo, per decidere se eseguire lo studio citologico. Infatti, i patterns elastosonografici 1 e 2 sembrerebbero non associarsi a citologici Thy 4. Nei noduli con pattern 1 e 2 all'ESG, si potrebbe differire l'agoaspirazione, mantenendo il follow up del nodulo.

Bibliografia essenziale

1. Itoh A, Ueno E, et al. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006, 239: 341-50.
2. Rago T, Santini F, Scutari M, et al. Elastography: New developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 2917-22.
3. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 2009, 30: 175-9.
4. Raggiunti B, Filipponi S, et al. Correlazione citologica ed elastosonografica nel nodulo tiroideo. *Atti Congresso Nazionale AME, Milano* 2009.

US beyond the endocrine neck: Vascular Assessment

Angelo Pio Assanti

Scuola specialistica S.I.U.M.B - Ecocolordoppler vascolare periferico, Napoli

L'ictus cerebrale rappresenta la terza causa di morte nei paesi industrializzati, dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori; l'ictus rappresenta anche la prima causa di disabilità nell'anziano con un rilevante impatto individuale, familiare e sociosanitario. La maggior parte degli strokes (80% dei casi circa) è su base ischemica ed il 20% di questi riconosce una sua eziologia nella patologia aterosclerotica a carico dei vasi cerebrali, di cui il 10% riguarda i vasi epiaortici.

L'esame eco-color Doppler dei vasi epiaortici costituisce una metodica di studio ideale per questo tipo di patologia, essendo indagine affidabile, riproducibile, non invasiva, di rapida esecuzione e a basso costo, potendo infatti permettere di valutare con accuratezza diagnostica elevata le caratteristiche anatomiche ed i quadri emodinamici che interessano il distretto vascolare extra-cranico.

La malattia aterosclerotica si manifesta con:

- ispessimento del complesso intima-media;
- placca ateromasica.

Ispessimento del complesso intima-media (IMT). L'IMT è un importante fattore indipendente di rischio cardiovascolare, che nei soggetti normali presenta valori compresi tra 0.5 e 0.9 mm, progredendo con l'età. L'IMT viene di norma misurato in scansione longitudinale a livello della parete posteriore del tratto terminale dell'arteria carotide comune (CCA), ma anche a livello della biforcazione carotidea ed a livello del tratto prossimale della carotide interna (ICA). Si parla di ispessimento del complesso intima-media quando l'IMT è compreso tra 1.0 e 1.4 mm, mentre per valori ≥ 1.5 mm si parla di placca carotidea. Alcuni trials hanno evidenziato che l'IMT misurato a livello della CCA è maggiormente correlato con i fattori di rischio relativi all'ictus cerebri, mentre l'IMT misurato a livello della biforcazione carotidea e la presenza di placche ateromasiche sono maggiormente correlati con i fattori di rischio per

la cardiopatia ischemica. Recenti studi hanno dimostrato l'importanza di tale misurazione solo negli studi osservazionali di popolazione, ma non c'è attualmente un consenso generale sull'utilizzo clinico della misurazione dell'IMT su un singolo soggetto.

La placca ateromasica. Si definisce placca ateromasica una protrusione ≥ 1.5 mm più o meno localizzata della parete del vaso nel lume. La placca ateromasica si localizza prevalentemente a livello delle biforcazioni carotidee e dell'origine dell'ICA. Le caratteristiche ecografiche della placca ateromasica da considerare, oltre localizzazione ed estensione, comprendono l'ecostruttura e le caratteristiche di superficie.

Per quanto riguarda l'ecostruttura, si definiscono omogenee quelle placche che presentano un'uguale intensità ecografica e disomogenee quelle placche formate per almeno il 20% da echi di intensità diversa. A seconda dell'intensità degli echi, distingueremo placche ipoecogene, con intensità simile a quella del sangue, placche isoecegene con intensità simile a quella del muscolo sterno-cleido-mastoideo, più ricche in collagene, e placche iperecogene simili all'osso (vertebre cervicali), con calcificazioni più o meno estese. La classificazione ecografica delle placche alla quale si fa maggior riferimento è quella proposta da **Gray-Weale** che identifica 5 tipi:

- tipo 1 - uniformemente anecogena o ipoecogena;
- tipo 2 - prevalentemente ipoecogena (> 50% ipoecogena);
- tipo 3 - prevalentemente iperecogena (> 50% iperecogena);
- tipo 4 - uniformemente iperecogena;
- tipo 5 - calcifica.

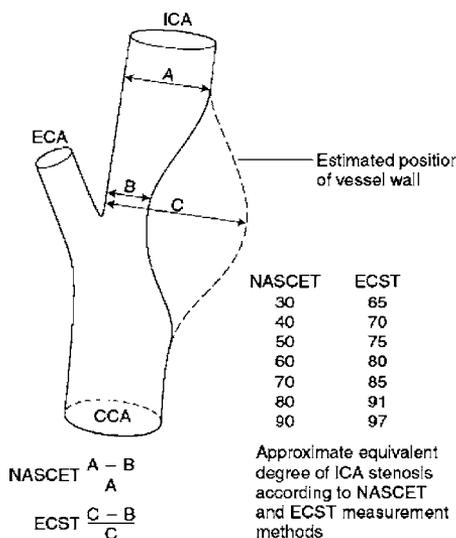
Le caratteristiche strutturali della placca ateromasica ed in particolare la presenza di aree ipo-anecogene al suo interno (tipo 1 e 2 della classificazione di Gray-Weale), sono

espressione di contenuto lipidico o di emorragia intraplacca determinata dalla lesione dei vasa vasorum o dalla interruzione dell'intima con stravasamento di sangue all'interno della placca stessa. Questo tipo di placche vengono definite placche "a rischio" o "instabili", intendendo con questa denominazione quelle placche che hanno maggiore probabilità di sviluppare un evento cerebrovascolare.

Per quanto riguarda la superficie intraluminale della placca, può essere regolare oppure irregolare, quando le alterazioni del bordo sono comprese tra 0.4 e 2 mm, mentre si definisce ulcerata una placca in cui è presente un'escavazione della superficie con profondità > 2 mm e larghezza > 2 mm. Anche le placche ulcerate sono "instabili", perché la neo-apposizione di materiale trombotico fresco a scarsa coesione rende possibili fenomeni embolici, con eventuali manifestazioni cliniche cerebrovascolari.

L'embolizzazione, rispetto alla stenosi significativa, costituisce probabilmente il meccanismo patogenetico più frequente nell'ischemia cerebrale. Infatti, non sempre la riduzione del flusso nella carotide interna comporta una sofferenza ischemica del cervello, data la ricchezza e l'efficienza dei circoli collaterali provenienti dalla carotide esterna o dal Poligono di Willis. In questi anni sono stati pubblicati numerosi studi che dimostrerebbero la scarsa correlazione tra stroke e stenosi carotidea accertata; per contro, altri ricercatori hanno sostenuto lo stretto rapporto tra stenosi carotidea e sintomatologia ischemica, giungendo alla conclusione che l'endoarteriectomia carotidea debba essere praticata nei casi sintomatici con stenosi > 70%. Il grado della stenosi può essere valutato sia geometricamente sia attraverso l'analisi spettrale.

La valutazione geometrica fa riferimento a due grandi trials multicentrici in pazienti con stenosi carotidea sintomatica. Il trial europeo (ECST) ed il trial americano (NASCET) hanno utilizzato due metodi diversi di misurazione che, come risulta dalla figura, danno stenosi di grado diverso. Il metodo ECST tende a sovrastimare le stenosi del tratto prossimale dell'ICA e pertanto si preferisce il metodo NASCET, che dà valori di stenosi inferiori rispetto al pre-



cedente metodo, ma più aderenti al reale effetto emodinamico.

L'analisi spettrale prevede la misurazione delle velocità di flusso a livello della stenosi ed inoltre a monte ed a valle di questa. A livello della stenosi osserveremo un incremento della velocità sistolica e diastolica proporzionale al grado della stenosi. La Società Americana dei Radiologi Ecografisti ha definito in una consensus conference del 2003 *dei criteri ecografici* e dei *criteri Doppler* per la definizione del grado di stenosi e tali parametri diagnostici sono quelli attualmente maggiormente accettati e di riferimento in ambito internazionale.

- **Normale** quando la PSV è < 125 cm/sec e non c'è nessuna placca o ispessimento intimale visibile;
- **stenosi < del 50%** quando la PSV è < 125 cm/sec, ma è visibile una placca o un ispessimento intimale;
- **stenosi 50-69%** quando la PSV è 125-230 cm/sec ed è visibile una placca;
- **stenosi ≥ 70%** quando la PSV è > 230 cm/sec ed è visibile una placca o il lume è ristretto;
- **occlusione pressoché completa** quando è marcatamente ristretto il lume all'esame ecografico e Doppler;

- **occlusione totale** quando non c'è evidenza di lume all'esame ecografico e non c'è flusso campionabile all'esame Color e Power-Doppler.

A monte della stenosi emodinamicamente significativa avremo un cosiddetto flusso frenato, con aumento degli indici di resistenza, mentre a valle si osserverà un rallentamento del flusso con aspetto delle curve di tipo "tardus-parvus".

Bibliografia essenziale

1. Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke* 2008, 39: 2470-6.
2. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988, 29: 676-81.
3. Rundek T. Beyond percent stenosis: carotid plaque surface irregularity and risk of stroke. *Int J Stroke* 2007, 2: 169-71.
4. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003, 229: 340-6.
5. Rabbia C, Matricardi P. *Eco-color Doppler vascolare*, III edizione; Edizioni Minerva Medica, Torino 2006.

US beyond the endocrine neck: Liver

Luciano Tarantino

Hepatology and Interventional Ultrasound Unit – S. Giovanni di Dio Hospital - Frattamaggiore (NA)

Real time ultrasound (US) scanning is accepted as the first line imaging investigation in patients with suspected liver disease and liver is the organ most frequently studied with US. Due to its virtual absence of any side effect, US is generally part of check-up of patients with abdominal disorders or patients affected from systemic diseases in which liver could be involved.

US signs of liver alteration mainly correlate with: 1. Volume enlargement or Hepatic shrinkage; 2. Fatty liver; 3. Liver fibrosis; 4. Cirrhosis of the liver; 5. Focal lesions; 6. Vascular anomalies; 7. Biliary duct dilation; 8. Enlargement of lymph nodes.

Detection of one or several of these findings could from time to time help in diagnosis and staging of patients with endocrine and metabolic disorders.

Volume: because of irregular shape, is difficult to measure liver volume with US. However, some measurement, such as right hepatic lobe thickness, can help in assessment of en-

larged liver. Hepatomegaly is frequently associated with fatty infiltration. Liver enlargement has been reported after antithyroid therapy in Graves' disease.

Steatosis: non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common clinical and histological finding and it is considered a benign condition, that entail a "significant lipid deposition in the hepatocytes of the liver parenchyma in a patient without a history of excessive alcohol ingestion". NAFLD can occur in association with obesity, type 2 diabetes mellitus, hyperuricaemia, hyperlipidaemia, drug-induced or viral hepatitis. Insulin resistance, a key sign of Metabolic syndrome, is strongly associated with liver steatosis. Diagnosis of liver steatosis, should be considered an important sign of metabolic disorders, particularly in young subjects. On the other hand, hyperglycemia, hypertriglyceridemia and markers of liver injury, such as AST/ALT ≥ 1 may be useful for early recognition of NAFLD.

In a part of patients, NAFLD can progress to

“non alcoholic steatohepatitis” (NASH). NASH is an aggressive liver disease that leads to advanced fibrosis, cirrhosis and even hepatic failure.

NAFLD is now recognized as the most common cause of cryptogenic cirrhosis. The role of insulin resistance is proved from improvements in NASH and reductions in liver fat content after treatment with insulin-sensitizing agents, including the thiazolidinediones and metformin.

Another endocrine disorder highly associated with NAFLD is primary aldosteronism.

Liver biopsy represents the best diagnostic test for fatty liver, but cannot be widely performed because of its invasiveness. Ultrasound scans are very useful to detect fatty changes in the liver, are inexpensive and do not expose to any radiation or danger. Liver ultrasonographic scanning has a good correlation with histological findings of fatty infiltration, and has been proposed as a method of evaluation for different degrees of fatty liver. Direct comparison between pathological and ultrasonographic studies showed a US accuracy of 88% in the diagnosis and staging of fatty liver. The ultrasonic features of a fatty liver include: 1. Bright pattern; 2. Vascular blurring; 3. Deep attenuation; 4. Relative hypoechogenicity of right kidney parenchyma.

Liver function and biliary abnormalities.

Patients with a common bile duct stone and gallbladder stone have, respectively, 7-fold and 3-fold increases in the frequency of hypothyroidism. This may be related to the triad: hypercholesterolemia, hypotonia of the gallbladder and reduced bilirubin excretion.

Hyperthyroidism is frequently associated with mild to moderate intrahepatic cholestasis. However, a severe jaundice in hyperthyroid patients is usually associated with thionamide-induced liver cholestasis, that in severe cases can mimic sclerosing cholangitis. Increases in liver enzymes and hepatic injury related to antithyroid therapy are well documented. Mild histological changes are common, but cases of fulminant hepatic failure with centrilobular necrosis have been described. Long term untreated hyperthyroidism can ultimately lead to cirrhosis. Unfor-

tunately, until severe changes have occurred in liver histology, US usually shows a normal liver in patients with intrahepatic cholestasis or hepatocyte necrosis and mild inflammation. Progression to fibrosis or cirrhosis can be detected with US in the follow-up.

Ascites is a rare finding in severe hypothyroidism that may be a long-standing overlooked and/or isolated sign of the disease and is mainly attributed to increased permeability of vascular endothelium rather than to chronic right-heart failure.

Focal lesions and hormones. Estrogen medication has been associated from time to time with intrahepatic development of Hemangioma and hemangiomatosis, Focal Nodular Hyperplasia (FNH), Adenoma. However, there is little evidence in published papers for an increased risk of FNH or hepatocellular adenoma in women using modern oral contraceptives.

Parenteral as well as oral anabolic androgens may be responsible for liver tumors. The magnitude of the risk cannot be determined because the number of subjects receiving androgens is unknown. Hepatocellular carcinomas were more often associated with oxymetholone and ethyltestosterone, while adenomas were associated with danazol.

Massive hemangiomas and hypothyroidism in children is a rare syndrome, due to consumptive hypothyroidism from paraneoplastic production of type 3 iodothyronine deiodinase. A single case has been reported in an adult.

HCV and endocrine disorders. As many as 13% of HCV-infected patients (mostly older women) have hypothyroidism, and up to 25% have thyroid antibodies independent of the stage of liver disease. The estimated relative risk for developing autoimmune thyroid disorders during interferon treatment for chronic HCV is 4.4 (95% confidence interval). IFN α therapy of chronic HCV infection is associated with subclinical or clinical thyroiditis in up to 40% of cases which can be autoimmune, or non-autoimmune thyroiditis. Prevalence of diabetes in patients with cirrhosis due to HCV (25%) or alcoholic liver disease (19%) is greater than in patients with cirrhosis due to cholestatic liver

disease (1.3%)—the same as in the general population). Cirrhosis alone does not explain the epidemiologic link between HCV and diabetes mellitus and that HCV may independently contribute to the development of diabetes.

Bibliografia Essenziale

1. Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract* 2002, 8: 222-4.
2. D'Adamo E, et al. The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome

in prepubertal children. *Metabolism* 2010, 59: 671-6.

3. Ruppe MD, et al. Consumptive hypothyroidism caused by paraneoplastic production of type 3 iodothyronine deiodinase. *Thyroid* 2005, 15: 1369-72.
4. Heinemann A, et al. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998, 3: 194-200.

US beyond the endocrine neck: Adrenal

Roberto Farina

Responsabile UOS Ecografia Digitale presso Dipartimento di Diagnostica per Immagine dell'AORN Antonio Cardarelli di Napoli

Negli ultimi decenni la diagnostica clinico-strumentale delle patologie delle ghiandole surrenali ha subito una evoluzione estremamente significativa. Solo poche decine di anni fa la valutazione morfo-funzionale del surrene era limitata al dosaggio di alcuni ormoni o all'esecuzione di alcuni test dinamici. La scintigrafia, di non semplice esecuzione, rappresentava l'unica indagine morfofunzionale. Al giorno d'oggi il surrene è valutabile con test di laboratorio estremamente sofisticati, molti dei quali adattati alle fasi circadiane di iniezione ormonale. Ancora di più la diagnostica è evoluta in termini di imaging. US, TC, RM e più recentemente la TC-PET rappresentano contributi indiscutibili nell'iter clinico-diagnostico delle patologie surrenaliche. L'integrazione tra clinica, laboratorio ed indagini radiologiche rappresenta un valore assoluto. Il surrene è sicuramente un organo difficile da esplorare: la struttura estremamente complessa ed altamente specializzata, le dimensioni modeste, la sede profonda retroperitoneale, la vascolarizzazione molto fine, costituita in buona parte da una fitta rete di capillari, sono caratteristiche che hanno per molti anni limitato le potenzialità diagnostiche di metodiche sia pur particolarmente evolute

quali TC ed RM. La valutazione con mezzo di contrasto standardizzata in questi anni in altri distretti dell'organismo con tecniche multifasiche di infusione\detezione ha richiesto nello studio del surrene particolari algoritmi di studio: esami dilazionati a 10 minuti, valutazione dei coefficienti di attenuazione con e senza contrasto, studio delle caratteristiche dinamiche in termini di wash in-wash out piuttosto complessi per la TC, impiego di sequenze estremamente sofisticate con studio del wash-out dopo contrasto, o tecniche particolari quali il "chemical shift" in RM. L'ecografia, inizialmente considerata indagine di bassa sensibilità e specificità, sembra negli ultimi anni, con l'avvento dell'alta risoluzione e dei mezzi di contrasto, potere ambire ad un ruolo di maggiore significatività nei protocolli di indagine.

La diagnostica per immagini del surrene presenta fondamentalmente tre campi di interesse:

- a) La presenza di una massa palpabile di verosimile natura espansiva surrenalica. Una situazione di questo tipo è prerogativa pressochè esclusiva dell'età pediatrica. Il neuroblastoma a sede addominale rappresenta la massa più grossolana riscontrabile in un

bambino entro i 5 anni di età. La diagnosi non presenta particolari difficoltà.

- b) La presenza di una sindrome clinica di possibile natura surrenalica (ipercortisolismo, irsutismo, ipertensione di n.d.d. ecc.) di fronte alla quale il clinico chiede al radiologo di verificare o escludere la presenza di una patologia correlata a carico della ghiandola. L'esempio più tipico è la ricerca di un adenoma ormonosecerno o di un feocromocitoma.
- c) Il riscontro occasionale di un processo espansivo della ghiandola o comunque di una modificazione morfovolumetrica e/o strutturale di uno o entrambi i surreni nel corso di esami generici di screening ovvero di esami eseguiti per altre patologie a carico di distretti contigui: il cosiddetto incidentaloma surrenalico. Il riscontro di una massa asintomatica e non correlabile a patologie neoplastiche note (quali una metastasi nella ghiandola in paziente affetto da neoplasia primitiva polmonare) rappresenta il campo di applicazione di maggiore impegno per il clinico e tanto più per lo specialista in diagnostica per immagini chiamato in prima persona fornire una diagnosi motivata. Negli ultimi anni l'interesse per gli incidentalomi surrenalici ha portato ad una gran mole di dati in letteratura, che hanno almeno in parte indicato le linee guida di orientamento diagnostico e di strategia clinico-terapeutica ove si riscontri una situazione di tale natura. La diagnosi differenziale risulta particolarmente complessa: in assenza di una sintomatologia che indirizzi verso patologie funzionali o comunque ormonosecerno, la esclusione della sia pur rara neoplasia maligna della ghiandola risulta spesso non agevole. La necessità di definite linee guida di comportamento clinico, diagnostico e terapeutico ha comportato negli ultimi anni la stesura di documenti che sintetizzano il lavoro di equipe di specialisti del settore. In particolare la Consensus

Conferenze dell'NIH pubblicata nel 2003 ("Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass ["Incidentaloma"]) e la parziale revisione delle conclusioni di quest'ultima del 2009 a cura dell'AACE ("Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma"). In entrambe le stesure si indica la necessità di rimuovere la massa surrenalica quando superi un certo diametro (6 centimetri nelle linee dell'NIH, 4 cm per l'AACE) ovvero quando siano presenti modificazioni volumetriche significative nel follow up ovvero quando compaiano segni di attivazione ormonale.

La letteratura scientifica è sostanzialmente concorde nell'indicare l'ecografia come una metodica di discreta sensibilità nel riconoscere masse della loggia surrenalica anche di modeste dimensioni, mentre presenta una bassa specificità. La diffusione degli ultrasuoni quale metodica di primo impiego in addome ha comportato il riconoscimento di un gran numero di processi espansivi surrenalici con tale metodica, attivando così i protocolli di studio sia di laboratorio che mediante metodiche di maggiore complessità quali Tc e/o RM. Oltre che nella detection delle masse della ghiandola, l'ecografia sembra espandere le sue possibilità di valutazione nella diagnosi differenziale tra processi benigni e maligni con l'utilizzo del mezzo di contrasto eco-specifico cosiddetto di seconda generazione. La letteratura è ancora modestissima, ma la nuova tecnica sembra trovare nella applicazione surrenalica grandi prospettive.

Altro possibile campo di utilizzo è rappresentato da quelle patologie espansive di riscontro occasionale che non presentino caratteristiche che, secondo i protocolli descritti, impongano l'escissione chirurgica. Nei casi inviati al follow up, l'ecografia rappresenta un sistema fine di valutazione morfostrutturale e dimensionale particolarmente efficace, risparmiando i costi e i rischi connessi con l'impiego di TC ed RM.

Letteratura consigliata:

Management of the clinically Inapparent Adrenal Mass ("Incidentaloma") NIH Conference Guideline 2003.

American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. AACEVAES Guideline 2009.

Nawar R, Aron D: Adrenal incidentaloma-a continuing management dilemma. *Endocrine-Related Cancer* (2005) 12 585-598.

Friedrich-Rust M, Schneider G, Bohle RM: Contrast Enhanced Sonography of Adrenal Masses: Differentiation of Adenomas and Nonadenomas Lesions. *AJR* (2008) 191: 1852 - 1860.

Female Gonad

Roberto Farina

Male Gonad

Giovanni Esposito

Percutaneous Laser Ablation (PLA) in non-functioning benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study

Roberto Valcavi¹, Fabrizio Riganti¹, Angelo Bertani¹, Debora Formisano², Claudio M. Pacella³

¹*Endocrine Unit & Thyroid Disease Center, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy;*

²*Statistics & Clinical Epidemiology Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy;*

³*Department of Interventional Radiology and Diagnostic Imaging, Ospedale San Camillo, Rome, Italy*

Aim of the study

To evaluate efficacy and safety of ultrasound-guided Percutaneous Laser Ablation (PLA) on benign thyroid nodule size reduction, thyroid function and autoimmunity.

Methodology

This study was approved by local institutional review committee. All data are mean \pm SD.

122 euthyroid outpatients (F=95, M=27; age 52.2 ± 12.3 yrs) with a benign thyroid nodule (volume 23.1 ± 21.3 ml) causing either local discomfort or cosmetic complaint, were submitted to PLA. Under US guidance, optic fibers were carefully placed into the length of the lesion, then illuminated with Nd:YAG laser. According to nodule dimension, 1-4 fibers were used simultaneously. An output power of 2-4 W and a mean energy delivery of 8522 ± 5365 J in a single session were used. Side effects, US images and hormonal changes were recorded at baseline and during a 3-year follow-up.

Mean TSH and fT4 values slightly and significantly changed immediately after PLA (baseline vs day 1: TSH 1.16 ± 1.06 vs 0.62 ± 0.81 mU/l; fT4 11.68 ± 1.88 vs 13.20 ± 3.32 pg/ml) and returned to baseline within 1 month. No change in fT3 value was observed. Two patients developed overt hyperthyroidism, whereas two patients developed hypothyroidism during follow-up. Anti-Tg and anti-TPO antibodies did not change significantly as a mean value. No major side effect was observed.

Conclusions

In our study, PLA was highly effective and safe in benign thyroid nodule size reduction. Energy delivery should be tailored to nodule size. Patients' compliance and satisfaction was very high. On these basis, PLA may be a new therapeutic modality in benign thyroid nodule management.

Results

Nodule volume changes are summarized in the following table

	baseline	1 week	1 month	6 months	1 year	3 years
Patients	122	118	116	117	120	122
Mean Volume (ml) \pm SD	23.1 ± 21.3	24.0 ± 22.3	20.5 ± 19.8	12.8 ± 15.1	11.7 ± 14.9	12.5 ± 18.8
Mean Delta Volume (% vs baseline)		+ 8.3%	- 6.2%	- 47.5%	- 50.6%	- 47.8%
P < 0.01 vs baseline		*	*	*	*	*

Interventional US: Radiofrequency (RFA)

Maurilio Deandrea

Divisione di Endocrinologia, Ospedale Mauriziano "Umberto I", Torino

Introduzione

La patologia nodulare tiroidea è una patologia comune, con una prevalenza complessiva che varia dal 5 al 50%, a seconda che i nodi siano valutati con la palpazione o con l'ecografia. Nella maggioranza dei casi i noduli tiroidei sono lesioni benigne. Le strategie terapeutiche sono numerose ed includono la terapia medica soppressiva con levotiroxina, che è indicata in giovani pazienti con piccoli noduli colloidocistici e normale funzione tiroidea; la chirurgia costituisce il gold standard per i noduli maligni, i gozzi compressivi (e/o con diametro massimo > 3 cm) ed i gozzi tossici. La terapia radiometabolica è un'opzione semplice, sicura ed economica e costituisce un'opzione consolidata nel trattamento dei noduli autonomi iperfunzionanti e della patologia iperfunzionante diffusa.

Terapia percutanea

Le terapie percutanee rappresentano un'alternativa nel trattamento dei gozzi nodulari benigni in pazienti che rifiutano la terapia radiometabolica, l'intervento chirurgico o ad alto rischio anestesiológico.

Tra queste sono state utilizzate e validate il trattamento con alcool (PEI) per i noduli autonomi e le formazioni cistiche, e l'ablazione laser (LTA) per il trattamento dei noduli gozzigeni compressivi e dei noduli autonomi.

L'ablazione con radiofrequenza (RF) è una tecnica usata da svariati anni per il trattamento percutaneo di numerose neoplasie (in particolare l'epatocarcinoma) e dal 2004 è stata utilizzata anche per il trattamento delle nodularità tiroidee.

Sono trattabili con ablazione RF-indotta i pazienti non candidati all'intervento per alto rischio chirurgico e/o anestesiológico, eutiroidei, portatori di patologia nodulare benigna (citologia negativa per malignità dopo FNB ecoguidato) anche iperfunzionante, e con sintomi di

compressione (dispnea inspiratoria prevalentemente notturna, disfagia, senso di oppressione al collo, deviazione dell'asse tracheale).

Prima di ogni trattamento deve essere eseguito un profilo ormonale comprendente il dosaggio delle frazioni libere degli ormoni tiroidei, del TSH, degli anticorpi anti-hTG e anti-perossidasi e della calcitonina, un'ecografia con color Doppler della tiroide e del collo ed una radiografia standard per valutare la presenza di una deviazione dell'asse tracheale. L'accesso alle procedure avviene in regime di Day Hospital e tutti i pazienti devono sottoscrivere un dettagliato consenso informato.

L'ablazione con RF è condotta utilizzando un ago RITA inserito a mano libera sotto guida ecografica. L'ago, di calibro 14G, 10 cm di lunghezza, è inserito in ogni singolo nodulo con tragitto medio-laterale, onde direzionare il flusso di energia verso le regioni laterali del collo e lontano da aree a rischio di lesione termica per contiguità, quali il nervo laringeo inferiore e le strutture tracheo-esofagee. Il tempo di esposizione è variabile tra 10 e 15 minuti, raggiungendo una temperatura massima variabile tra 95 e 105°C. Per raggiungere la necrosi completa del nodulo trattato, possono essere necessarie più sedute per i nodi di volume > 10 ml.

I trattamenti sono monitorati sotto ecografia B-Mode in real time per valutare il corretto posizionamento degli uncini ai limiti periferici della lesione. Una volta estratto l'ago RITA, si esegue una valutazione ecografica per escludere complicità intra o extra-nodulari, mentre l'estensione della necrosi indotta è valutabile con l'ausilio del Color Doppler.

Nel corso del trattamento è disponibile un accesso venoso per eventuale somministrazione di FANS (ketorolac o simili) in caso di discomfort al collo. I pazienti rimangono in osservazione per due ore circa e dimessi senza prescrizione di terapia.

Il primo follow-up ecografico e Color Doppler è programmato a 1 mese, studiando l'ecogenicità, l'ecostruttura e i margini della lesione indotta, il flusso intra e perinodulare e il volume del nodulo. A 3, 6 e 12 mesi il follow-up ecografico è associato ad una valutazione del profilo ormonale e ad esame clinico palpatorio con valutazione dei sintomi compressivi secondo un punteggio soggettivo (score dei sintomi compressivi ed estetici secondo una scala da 0 a 10). La deviazione tracheale è valutata con esame radiologico convenzionale a 12 mesi.

I dati pubblicati hanno dimostrato come dopo un solo trattamento o più trattamenti i pazienti portatori di una patologia gozzigena compressiva e sintomatica, solitamente anziani e affetti da patologie concomitanti che non possono accedere ad un trattamento chirurgico convenzionale, possono ottenere importanti benefici dalla terapia ablativa con radiofrequenza, sia nella patologia normofunzionante che in quella iperfunzionante.

La riduzione di volume è particolarmente evidente già a trenta-sessanta giorni dopo la procedura ablativa, con un miglioramento sensibile fino alla scomparsa della sintomatologia compressiva quasi sempre e dell'iperfunzione nei nodi di dimensioni minori.

Bibliografia Essenziale

1. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid* 2009, 19: 219-25.
2. Deandrea M, Limone P, Basso E, et al. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol Ultrasound Med Biol* 2008, 34: 784-91.
3. Spiezia S, Garberoglio R, Di Somma C, et al. Efficacy and safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of thyroid nodules with pressure symptoms in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55: 1478-9.
4. Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid* 2003, 13: 941-7.
5. Solbiati L. New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Eur J Radiol* 1998, 27 Suppl 2: S200-6.
6. Spiezia S, Cerbone G, Assanti AP, et al. Power Doppler Ultrasonographic assistance in percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2000, 19: 39-46.
7. Cerbone G, Spiezia S, Colao A, et al. Percutaneous ethanol injection under Power Doppler ultrasound assistance in the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 1999, 22: 752-9.
8. Gharib H. Current evaluation of thyroid nodules. *Trends Endocrinol Metab* 1998, 5: 365-9.
9. Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, et al. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid* 1997, 7: 235-9.

Antongiulio Faggiano¹, Stefano Spiezia²¹*Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II, Napoli;*²*U.O.D. Chirurgia Ecoguidata e Patologie del Collo, Ospedale Santa Maria del Popolo degli Incurabili, ASL NA1*

L'ablazione termica percutanea con radiofrequenza (RFA) ha mostrato, in studi recenti, di essere una metodica sicura e efficace nel controllo dei sintomi compressivi secondari alla patologia nodulare tiroidea, inducendo una riduzione del volume dei noduli tiroidei di circa il 50% dopo un mese, con riduzioni ulteriori nel follow-up a lungo termine. La RFA percutanea è stata effettuata utilizzando un ago RITA © StarBurst Talon (RITA Medical Systems, Fremont, CA, USA), inserito sotto guida ecografica. L'ago utilizzato era 14G e 10 cm di lunghezza e formato da 4 uncini espandibili fino a 4 cm. Gli uncini sono stati poi aperti a un massimo di 3.5 cm con tempi di esposizione variabili tra 5 e 7 minuti, raggiungendo una temperatura massima variabile tra 101 e 105°C. Nel punto di inserzione dell'ago sulla cute è stata somministrata lidocaina al 2% 2-4 ml (Xilocaine 2%; AstraZeneca, Basiglio, Italia). Durante la procedura, la correttezza dell'inserzione dell'ago, la posizione degli uncini, e le caratteristiche e il diametro di ciascuna lesione RFA-indotta sono state valutate mediante ecografia, utilizzando un ecografo con sonda lineare 7.5-12 MHz, equipaggiato con moduli di CD e PD (Technos MPX Esaote Biomedica, Genova, Italia). Il volume del nodulo è stato calcolato attraverso l'equazione dell'ellissoide: lunghezza x larghezza x profondità x 0.525. Per la valutazione dei sintomi compressivi è stato considerato uno *score* quantitativo, che teneva conto del senso di pressione cervicale, la disfagia e il danno estetico. La valutazione ormonale ha considerato i livelli sierici di TSH, FT₄, FT₃, AbTg, AbTPO.

Ad oggi sono stati trattati più di 100 pazienti con noduli tiroidei associati a fenomeni compressivi. I noduli erano normofunzionanti, tossici o pretossici. Tutti i pazienti hanno avuto una valutazione clinica, ormonale ed ecografica (eco B-mode). Una biopsia aspirativa ecoguidata con ago sottile è stata effettuata su tutti i noduli prima della RFA per escludere la malignità. In

tutti i pazienti, le concentrazioni di calcitonina sierica basale erano normali. Nei pazienti con ipertiroidismo subclinico o clinicamente evidente, è stato eseguito uno studio scintigrafico con ^{99m}Tc-pertechnetato. Al momento dell'arruolamento, tutti i pazienti con ipertiroidismo erano in trattamento con metimazolo 2.5-15 mg/die, così da rendere i livelli di TSH normali o quasi normali in tutti i casi al momento del trattamento con RFA. I pazienti arruolati in questo studio avevano controindicazioni alla chirurgia o erano già stati sottoposti ad un trattamento chirurgico o con radio-iodio risultati non risolutivi. Un sottogruppo di pazienti avevano rifiutato la chirurgia della tiroide.

In tutti i pazienti trattati, si è osservata una significativa riduzione del volume dei noduli tiroidei sottoposti ad ablazione termica con radiofrequenza. Il volume nodulare medio è diminuito da 24.5±2.2 a 7.6±1.4 ml (p<0.001) un anno dopo la RFA e a 6.6±1.7 ml (p<0.001) al controllo a due anni. La percentuale di riduzione media dei noduli tiroidei rispetto ai valori basali era del 78.6±2.5% al controllo un anno dopo la RFA e del 79.4±3.2% due anni dopo. In nessun caso si assisteva durante il follow-up a ricrescita dei noduli tiroidei trattati o a recidiva dei sintomi compressivi. I sintomi compressivi miglioravano significativamente in tutti i pazienti e si normalizzano completamente nell'85% di essi.

Nei pazienti con gozzo tossico o pre-tossico si è osservata un miglioramento dei sintomi di ipertiroidismo e una riduzione significativa della dose di metimazolo necessaria per il mantenimento dell'eutiroidismo. Nel 50% dei pazienti ipertiroidei il trattamento con RFA permetteva di sospendere completamente la terapia con metimazolo.

I dati attualmente disponibili ci permettono di concludere che la RFA induce una stabile riduzione del volume nodulare in pazienti con noduli tiroidei solidi compressivi. Nel corso del

follow-up a lungo termine dopo la RFA, il volume nodulare risultava immutato rispetto alla valutazione ad un anno. Al contempo, i sintomi compressivi risultavano efficacemente e stabilmente controllati durante il follow-up.

Bibliografia essenziale

1. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid* 2009, 19: 219-25.
2. Deandrea M, Limone P, Basso E, et al. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol* 2008, 34: 784-91.
3. Spiezia S, Garberoglio R, Di Somma C, et al. Efficacy and safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of thyroid nodules with pressure symptoms in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55: 1478-9.

HIFU and Microwaves: Emerging Technologies and Future Directions in Image-Guided Tumor Ablation

Claudio Pacella

Dpt. Radiologia Interventistica, Ospedale S. Camillo, Roma

As the trend continues toward the decreased invasiveness of medical procedures, image-guided percutaneous ablation has begun to supplant surgery for the local control of small tumors in the liver, kidney, and lung. New ablation technologies, and refinements of existing technologies, will enable treatment of large and more complex lesions in these and other organs. The term “*image-guided tumor ablation*” is defined as the direct application of chemical or thermal therapies to a specific focal tumor(s) in an attempt to achieve eradication or substantial tumor destruction. These procedures are performed with percutaneous approach explaining why these procedures are often referred to as “*percutaneous therapies*”. Over the past 25 years, several methods for chemical or thermal tumor destruction have been developed and clinically tested and *image guidance* is critical to the success of these therapies. The concept of image guidance is emphasized in the title to highlight that imaging is critical to the success of these therapies. The thermal therapies involved in clinical practice can be classified as either hyperthermic or hypothermic treatments. For

adequate destruction of tumor tissue, the entire target volume must be subjected to cytotoxic temperatures. These techniques make the destruction of tumors possible without surgical removal (“*in situ*”). The main problems of “*in situ*” ablation procedures are the difficulty of evaluating both the extent of disease and of the irreversible tissue damage induced by thermal ablation. Ultrasound (US) is the imaging technique most frequently used for the thyroid gland and thyroid ablation procedures. High-intensity focused ultrasound (HIFU), microwave ablation (MW), cryoablation (CA) and irreversible electroporation (IRE) represent developing ablation modalities.

In **HIFU**, an extracorporeal ultrasound probe with a piezoelectric transducer is placed on the patient and focused beam of sound energy is sent to target lesions. Using a transducer that delivers sonic energy at intensities ~ 10,000 times that used in diagnostic ultrasound, HIFU can produce almost instantaneous cell death in a precisely targeted volume. As the skin is not breached and the tumor is not punctured, there is not risk of needle-related

hemorrhage or tumor seeding. HIFU ablates tissue primarily via thermal effects of molecular friction and the mechanical effects of acoustic cavitation. The thermal effects are induced by ultrasound absorption and are relatively easy to control. The acoustic cavitation effects are less predictable, but have a potential to enlarge the ablation area size and thereby reduce procedure time. The area of necrosis is shaped like an ellipse with a long axis parallel to the ultrasound beam. A single application of a typical 1.5 MHz HIFU transducer produce a thermal lesion measuring ~2 mm in width and 1.5 to 2.0 cm in length. These lesions are “stacked” by movement or steering of the transducer to produce an overlapping ablation zone of the desired size. The main advantage of HIFU compared with other ablative technologies is its non invasiveness. HIFU was successfully experimented on thyroid tissue in ewes.¹ However, only one case with autonomous thyroid nodule treated with HIFU has been reported in humans.² More recently other authors reported data of 4 patients with hyperparathyroidism treated with this method.³

MW ablation is a relatively newer technique that involves transmitting microwaves through a specifically suited antenna inserted into a tumor. The electromagnetic field causes water molecules around the antenna to oscillate, producing heat. Microwave ablation was originally developed in Japan, and until recently the majority of experience was reported in Asia. MW ablation promises several theoretical advantages over radiofrequency ablation (RFA). MW is not limited by tissue desiccation and charring and is less affected by heat sink, and can rapidly reach high temperatures, resulting in faster ablation times and a more uniform ablation zone.⁴ To date, no clinical trial is available on thyroid lesions.

Cryoablation utilizes rapid freezing (as low as -196°C) and thawing cycles to induce tissue necrosis by ice crystal formation, cell dehydration, and impairment of tumoral microvasculature. The ice ball that forms is well seen with CT, MRI, or US, and can be tailored by controlling individual probe temperatures. Also,

cryoablation is a relatively painless procedure that can often be controlled with non narcotic medications. However, the zone of complete lethality lies a variable distance inside the edge of the ice ball, 4 to 10 mm or more, meaning the ice ball must extend well beyond the tumor to ensure a satisfactory treatment margin. In addition, CA also suffer a “cold-sink” effect from adjacent vessels, and rare but serious complications of cryoshock and parenchymal crack can occur.⁵ No clinical trial is available on thyroid lesions.

IRE refers to process of permanent cell membrane permeabilization by application of a high external electrical field. This technique takes advantage of the electric potential gradient that exists across cell membranes. The application of an electric field across a cell alters the transmembrane potential. Thus, the lipid bilayer structure is disrupted and small nanopores are created in the cell membrane, and the nanopores then allow micromolecules and macromolecules to be transported into and out of the cell with subsequent disruption of intracellular homeostasis. If the applied electrical field is below a certain threshold, this event is only temporary and the cell membrane returns to normal when the external electrical field is removed (reversible electroporation). If the applied electrical field exceeds the threshold, it will result in permanent disruption of cell membrane structures and intracellular homeostasis, leading to cell death involving both apoptosis and necrosis. This latter effect, which was initially considered undesirable by researchers, has been recently seized upon as a novel technique for minimally invasive ablation. IRE relies on *electrical energy*, not thermal energy for achievement of cell death and appears to be unaffected by nearby vessels; furthermore, it seems to allow preservation of the blood vessels and bile ducts in the ablated zone. Real-time monitoring of the process of IRE can be performed by using US. With IRE, an ablation zone of 3 cm was achieved in less than 10 minutes.⁶ At the time of the writing of this report, no clinical trial is available on thyroid lesions.

Bibliografia essenziale

1. Esnault O, Franc B, Chapelon JY. Localized ablation of thyroid tissue by high-intensity focused ultrasound: improvement of noninvasive tissue necrosis methods. *Thyroid* 2009, 19: 1085-91.
2. Esnault O, Rouxel A, Le Nestour E, et al. Minimally Invasive Ablation of a Toxic Thyroid Nodule by High-Intensity Focused Ultrasound. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010 Jan 14. Epub ahead of print.
3. Hegedus L, et al. *AJR* (in press), 2010.
4. Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, et al. Microwave tumors ablation: principles, clinical applications and review of preliminary experience. *Int J Surg* 2008, 6(Suppl 1): S65-9.
5. Weber SM, Lee FT Jr. Cryoablation: history, mechanism of action and guidance modality. *Tumor Ablation* 2008, 250-65.
6. Rubinsky B. Irreversible electroporation in medicine. *Technol Cancer Res Treat* 2007, 6: 255-60.

Thyroid procedures: Future perspectives

Enrico Papini

UOC Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale

Le terapie ablative mediante ipertermia (laser, radiofrequenza e, in minor misura, HIFU) hanno dimostrato una buona e protratta efficacia clinica per la citoreduzione di lesioni nodulari benigne della tiroide. Infatti, due trial randomizzati hanno dimostrato che l'ablazione laser è più efficace del placebo o della terapia soppressiva con tiroxina, mentre studi di follow-up hanno evidenziato che la riduzione sia del volume che dei sintomi locali persiste a tre anni di distanza dal trattamento. L'insieme di questi dati, uniti ai buoni risultati della terapia con radioiodio dopo stimolo con rhTSH dei gozzi nodulari normofunzionanti, configura la possibilità di un approccio completamente nuovo alla gestione della patologia nodulare benigna.

Nuove prospettive di impiego delle terapie loco-regionali sono ipotizzabili anche per specifiche problematiche riguardanti le neoplasie tiroidee. Infatti, le recidive post-chirurgiche locali o le metastasi linfonodali o a distanza di carcinomi midollari o scarsamente differenziati

della tiroide sono spesso non suscettibili di terapia radiometabolica. Nei casi in cui un ulteriore intervento chirurgico risulti non praticabile o ad alto rischio di complicanze, la terapia loco-regionale con ipertermia può costituire un trattamento preliminare alla radioterapia esterna o alla target therapy, in grado di indurre una marcata citoreduzione nell'ambito di una gestione multimodale del carcinoma avanzato. Sono inoltre in studio, anche se non testate sul piano clinico, modalità terapeutiche innovative quali la crioablazione, le micro-onde e la electroporation.

Attualmente il maggior limite per le applicazioni oncologiche è rappresentato dall'impossibilità di un accurato monitoraggio ecografico in real time dell'estensione dell'ablazione termica. Tuttavia, la messa a punto di nuovi sistemi di targeting e la produzione di strumenti più maneggevoli dovrebbe consentire in futuro un impiego sempre più efficace e sicuro dei trattamenti mini-invasivi anche per la terapia di lesioni "difficili".

Aula 4

h. 15.00-16.00

Sartanes and cardiovascular risk: beyond blood pressure control

The Roadmap Study

Giancarlo Viberti

Aula 4

h. 16.30-18.00

*Neuroendocrine tumors: present and future of target therapy.
An interactive discussion*

NET's Natural History

Ettore Seregni

*Struttura di Terapia Medico-Nucleare ed Endocrinologia
Fondazione IRCCS Istituto Tumori di Milano*

I tumori neuroendocrini (NET) costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie ad insorgenza ubiquitaria, caratterizzate da un comportamento biologico variabile. In questa relazione si farà riferimento ai tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP). I tumori endocrini del tratto GEP sono neoplasie rare, costituendo, infatti, meno dello 0.5% di tutte le neoplasie maligne; tuttavia, i casi che raggiungono l'orizzonte clinico sono sicuramente in difetto rispetto alla loro reale incidenza. Spicca, al riguardo, la discrepanza tra incidenza clinica (3-5 casi/100.000/anno) e la loro prevalenza autoptica (1500 casi/100.000). Le ragioni vanno ricercate sia nelle difficoltà di diagnosticare correttamente tali forme, che nella loro natura spesso clinica-

mente indolente. Nella maggior parte dei casi, infatti, questi tumori rimangono asintomatici per molto tempo, divenendo manifesti solo quando raggiungono dimensioni tali determinare fenomeni di effetto massa, sia locali che a distanza. Solo nel 20-30% dei casi producono ed immettono in circolo sostanze ormonali in grado di determinare la comparsa di una sindrome caratteristica. Possono interessare tutto l'apparato digerente e le sedi più colpite sono, in ordine decrescente, l'intestino tenue, il retto, il pancreas e lo stomaco. L'età di insorgenza è più frequentemente dopo la quinta decade; fanno eccezione i carcinomi dell'appendice, che presentano la massima incidenza verso i 40 anni e le forme associate a sindrome MEN 1 che possono esordire in età giovanile.

Sono state proposte diverse classificazioni (classificazione WHO del 2000 e 2004, classificazione TNM della Società Europea dei Tumori Neuroendocrini), tuttavia non esiste ancora al momento un unanime consenso su quella da adottare nella pratica clinica. In ogni caso, le classificazioni hanno alcuni denominatori in comune e pertanto da tener ben presenti nell'inquadramento e nella stadiazione del singolo paziente. Questi sono:

- a) il riconoscimento della sede di insorgenza come elemento che contraddistingue e caratterizza ciascuna neoplasia (ad esempio, un tumore di 2 cm di diametro è classificabile diversamente se insorge nel pancreas piuttosto che nell'appendice cieca);
- b) le dimensioni della neoplasia;
- c) la presenza di metastasi (sia linfonodali che a distanza);
- d) il grado di differenziazione associato all'indice di proliferazione.

Esame strumentale per la stadiazione è la scintigrafia con analoghi radiomarcanti della somatostatina (¹¹¹In-pentetreotide o Octreoscan), a cui va associata per una migliore definizione anatomica la CT o la RM. Esami endoscopici (gastroscopia, colonscopia, eco-endoscopia, ecc.) sono frequentemente necessari per un completamento diagnostico. La PET total-body con ¹⁸F-FDG possiede un significato nella stadiazione dei carcinomi poco differenziati ad elevato indice proliferativo.

I pazienti portatori di tumori endocrini del pancreas si presentano frequentemente con metastasi linfonodali ed epatiche (fanno eccezione in questo caso gli insulinomi, benigni in circa l'85% dei casi). I pazienti portatori dei più frequenti tumori endocrini del piccolo intestino (i classici "carcinoidi") possono presentare in circa un terzo dei casi la sindrome da carcinoido "tipica", caratterizzata da flushing, diarrea, cardiopatia, sostenuta dalla liberazione di serotonina da parte delle cellule neoplastiche. Sindrome "atipica" (flushing, scialorrea, broncocostrizione, lacrimazione ed ipotensione) si riscontra più comunemente nei pazienti portatori di tumori endocrini gastrici derivanti dalle

cellule ECL e secernenti istamina. La sindrome di Zollinger-Ellison (ulcere gastro-duodenali, dolori addominali e diarrea) è caratteristica dei pazienti portatori di gastrinoma che possono originare dalla testa del pancreas e dalla II e III porzione duodenale ("triangolo del gastrinoma") o più raramente dallo stomaco.

La sopravvivenza a 5 anni per i pazienti portatori di tumori endocrini del pancreas è stimata nell'ordine dell'80%: 80-100% per le forme localizzate; 40% nel caso di estensione linfonodale; 25% in presenza di metastasi a distanza. Nei pazienti affetti da "carcinoido" del piccolo intestino la sopravvivenza a 5 anni è del 60-70%. Prognosi severa, invece, nei pazienti portatori di carcinomi ad alto grado poco differenziati: in questi pazienti la sopravvivenza mediana non raggiunge i dodici mesi.

Per quanto attiene agli approcci terapeutici, i pazienti con malattia localizzata sono suscettibili di terapia chirurgica che, se radicale, può portare a guarigione. Più frequentemente il paziente si presenta con malattia in fase avanzata o metastatica. È di fondamentale importanza per una corretta pianificazione terapeutica la definizione del grado di differenziazione della neoplasia. Nelle forme a basso grado può trovare indicazione la chirurgia intrapresa con finalità di riduzione delle masse neoplastiche ("debulking"), a cui viene associata la terapia medica. Analogo significato hanno le terapie loco-regionali, come l'embolizzazione e la chemioembolizzazione delle localizzazioni epatiche o il loro trattamento con radiofrequenze. L'impiego degli analoghi a lento rilascio della somatostatina rappresenta attualmente il cardine delle terapie mediche nelle forme di neoplasia ben differenziate. L'utilizzo degli analoghi possiede un duplice ruolo: riduce le manifestazioni da ipersecrezione ormonale e ritarda la progressione di malattia. Nelle forme differenziate in progressione, resistenti alla terapia medica trova indicazioni la terapia radio-recettoriale con analoghi della somatostatina marcati con isotopi β-emittenti quali l'ittrio-90 e il lutezio-177. Nei pazienti portatori di neoplasie ad alto grado può essere proposta la chemio-

rapia che si avvale di associazioni di cisplatino/oxaliplatino con etoposide. In questi casi le risposte obiettive sono nell'ordine del 40-60%, ma di breve durata.

Bibliografia essenziale

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008, 26: 6012-3.
2. Oberg K, Akerström G, Rindi G, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, 21: 223-7.
3. Seregni E, Maccauro M, Coliva A, et al. Treatment with tandem [(90)Y]DOTA-TATE and [(177)Lu] DOTA-TATE of neuroendocrine tumors refractory to conventional therapy: preliminary results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 54: 84-91.

La target therapy nei tumori neuroendocrini: quando iniziare?

Ferdinando Riccardi

UOSC di Oncologia Medica, NET Unit, AORN Antonio Cardarelli di Napoli

L'octreotide è un analogo della somatostatina utilizzato nel controllo della sintomatologia in pazienti affetti da tumore neuroendocrino funzionalmente attivo. L'octreotide è in grado di ridurre dell'80% l'incidenza del flushing e del 50% l'incidenza della diarrea.

Le conoscenze sulle vie metaboliche attivate dal recettore della somatostatina hanno evidenziato, oltre all'effetto anti-secretivo, anche un effetto anti-proliferativo, diretto ed indiretto; un effetto che spiega la diversa storia clinica dei NETs dall'epoca dell'introduzione degli analoghi della somatostatina.

Oltre l'80% dei NETs esprime recettori della somatostatina, e mTOR svolge un ruolo centrale in diverse vie metaboliche connesse alla proliferazione cellulare, in quanto i segnali provenienti da mTOR promuovono il metabolismo cellulare, l'angiogenesi e la proliferazione cellulare. Anomalie di questa via metabolica sono coinvolte nella genesi e nello sviluppo di diversi tipi di NETs.

Il primo studio prospettico finalizzato ad evidenziare il ruolo anti-proliferativo dell'octreotide LAR è stato lo studio PROMID, uno studio randomizzato in cui sono stati arruolati pazienti affetti da NET metastatico a derivazione del midgut. I risultati dello studio han-

no dimostrato che in questi pazienti l'aggiunta dell'octreotide LAR aumenta l'intervallo libero da progressione, con un 66% di riduzione del rischio, indipendentemente dalla funzionalità del NET, dalla presenza di metastasi epatiche e dai valori di CgA.

Questi dati hanno determinato una modifica delle linee guida NCCN, che, al momento, consigliano l'utilizzo dell'octreotide LAR nei NETs metastatici, anche non funzionanti.

Restano ancora aperti alcuni quesiti che avranno risposta da specifici studi prospettici: non si conosce per quanto tempo prolungare il trattamento con octreotide LAR, né si sa se può avere un ruolo adiuvanti dopo chirurgia radicale.

Le prospettive future sono rappresentate dalle nuove molecole, che riconoscono, comunque, dei target molecolari cellulari.

L'everolimus (RAD001) è un inibitore di mTOR e, pertanto, può essere determinante in alcune funzioni essenziali per la proliferazione cellulare. Un effetto sinergico della combinazione di everolimus e octreotide LAR è stato prima ipotizzato, sulla scorta delle conoscenze della via di attivazione di AKT, e poi dimostrato nello studio RADIANT-1, in pazienti con NET in fase metastatica in progressione di malattia.

Il pasireotide è un nuovo analogo della somatostatina, che lega un numero maggiore di recettori di membrana, con una più elevata affinità, pertanto con la potenzialità di assicurare un più efficace controllo della proliferazione cellulare.

Bibliografia essenziale

1. O'Reilly KE, et al. Cancer Res 2006, 66: 1500-8.
2. Missiaglia E, et al. J Clin Oncol 2010, 28: 245-55.
3. Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2010, 28: 69-76.
4. Rinke A, et al. J Clin Oncol 2009, 27: 4656-63.
5. Oberg K. J Clin Oncol 2009, 27: 4635-6.
6. Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008, 26: 3063-72.

Cost/efficacy and risk/efficacy ratios

Antongliu Faggiano

Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II, Napoli

I tumori neuroendocrini sono un gruppo eterogeneo di neoplasie con un'incidenza di circa 5 casi per 100.000 abitanti. Sono caratterizzati nella maggior parte dei casi da un andamento clinico indolente, con tasso di mortalità inferiore a quello degli adenocarcinomi non neuroendocrini. Questi tumori possono rimanere stabili a lungo anche in assenza di terapia, tuttavia la presenza di metastasi epatiche è invariabilmente associata a una ridotta sopravvivenza. Per questi pazienti non esistono agenti chemioterapici efficaci e la maggior parte dei pazienti trattati con chemioterapia hanno un alto rapporto rischio/efficacia. In base alla caratterizzazione istologica del tumore, l'approccio terapeutico è variabile. In associazione o in alternativa alla terapia chirurgica, si fa ricorso alla terapia biologica, essendo questo tipo di tumori refrattari alla chemioterapia classica usata per le neoplasie non neuroendocrine. Accanto alla terapia con analoghi della somatostatina si stanno sviluppando terapie mirate ad interferire con i pathway molecolari responsabili della proliferazione cellulare. Tra queste si ricordano gli inibitori del pathway di VEGF (sunitinib e sorafenib) e gli inibitori del pathway di mTOR (everolimus).

Sunitinib. Studi di fase II hanno mostrato una risposta complessiva dei tumori endocrini pancreatici del 17%, con una stabilizzazione

di malattia nel 68% dei pazienti. Studi di fase III pubblicati nel 2010 hanno dimostrato una notevole superiorità del farmaco nel controllo della malattia rispetto al placebo. Nel gruppo di pazienti trattati con sunitinib vi è stato un aumento del periodo libero di malattia (11 mesi vs 5), con un discreto profilo di tollerabilità (i più comuni effetti collaterali sono stati astenia e disturbi gastroenterici di lieve entità, molto più rari neutropenia e ipertensione), mantenendo inoltre un buon livello di QoL. Il dosaggio utilizzato per i trials è stato di 37.5 mg/die. La formulazione attualmente disponibile è in compresse da 50 mg, con un costo per confezione (30 cp) di 8714 Euro (in commercio) e di 5280 euro (ex factory IVA esclusa); un trattamento della durata di 3 mesi (con cicli di 6 settimane: 4 di somministrazione e 2 di sospensione) raggiunge il costo di 10,560 euro.

Everolimus (RAD001). Sono stati condotti studi di fase II e III in associazione agli analoghi della somatostatina, che hanno mostrato un aumento del tempo libero da progressione, una percentuale di risposte obiettive di circa il 20% e una percentuale di stabilizzazione di malattia che supera il 70%. Il più comune effetto collaterale è risultata la formazione di ulcere aftose orali, e moderate alterazioni ematologiche; effetti più gravi si sono verificati in circa il 6% dei pazienti. Il farmaco è disponibile in blister

da 30-60-90 compresse in formulazioni da 5 o 10 mg. Il costo di una confezione da 30 cp di 5 mg è di 2,700 euro (IVA esclusa), quello di una confezione da 30 cp di 10 mg è di 3840 euro (dati dell'agenzia italiana del farmaco, 27/05/2010).

Sorafenib. Ha mostrato risultati positivi nel carcinoma midollare della tiroide, portando ad una stabilizzazione di malattia nell'87% dei pazienti con CMT sporadico. In termini di sicurezza il farmaco si è mostrato moderatamente ben tollerato: circa il 70 % dei pazienti ha manifestato disturbi gastroenterici e problemi dermatologici di grado lieve; tuttavia, si sono avuti anche effetti collaterali più gravi (nel 10% dei pazienti). Per quanto riguarda i costi, considerando una dose giornaliera di 800 mg (4 cp da 200 mg), il costo per paziente per 3 mesi di terapia è di 5160 euro.

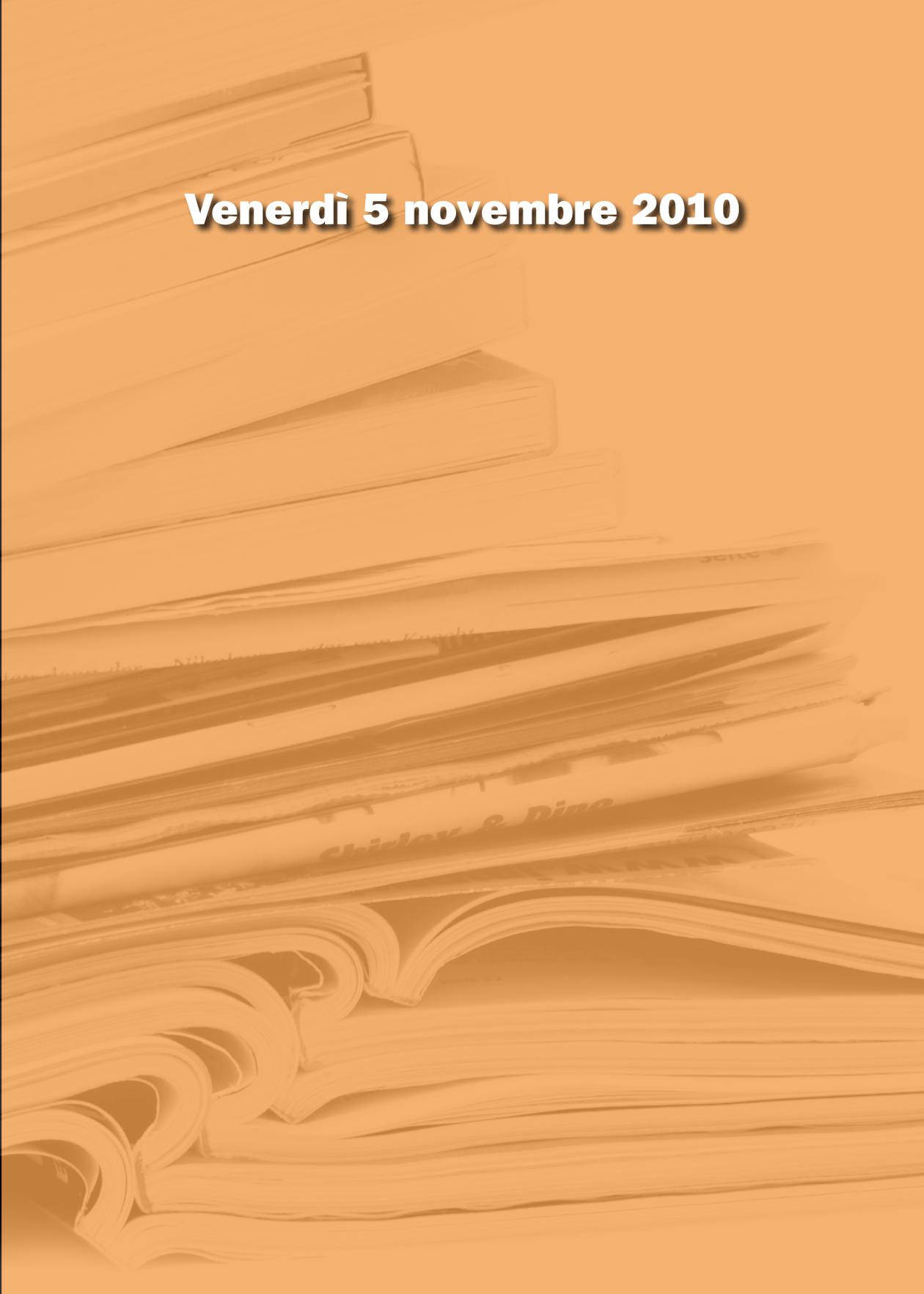
Conclusioni: i nuovi agenti biologici mirati all'inibizione di specifici *target* molecolari responsabili della proliferazione tumorale, sono in grado di controllare la progressione di malattia in diversi tipi di tumori neuroendocrini e possono essere efficacemente utilizzati come terapia cronica in pazienti metastatici, con un ottimo rapporto rischio/efficacia e costi relativamente contenuti.

Bibliografia essenziale

7. Phan AT, Yao JC. Neuroendocrine tumors: novel approaches in the age of targeted therapy. *Oncology* 2008 22: 1617-23; discussion 1623-4, 1629.
8. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 5-9.
9. Niccoli P, Raoul J, Bang Y, et al. Updated safety and efficacy results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 2010, 28 (15 Suppl): 4000.
10. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010, 28: 69-76.
11. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28: 2323-30.

Recommendations

Francesco Angelini



Venerdì 5 novembre 2010

Simposi

10.00-11.30

Aula 1

Management of precocious puberty

(con Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica)

Clinical presentation

M.T. Samà¹, F. Prodam^{1,2}, S. Bellone², G. Bona², G. Aimaretti¹

¹Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, ²Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche, Università "A. Avogadro" del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Si **definisce** pubertà precoce la comparsa di segni di sviluppo puberale prima degli 8 anni nella donna e prima dei 9 anni nell'uomo [1]. In particolare, nel maschio si rilevano: a) volume testicolare 4 ml; b) peluria pubica stadio PH 2. Nella femmina si riscontrano: a) bottone mammario stadio B2; b) peluria pubica stadio PH 2; c) menarca prima dei 9.5 anni di età. La comparsa prematura dei segni di sviluppo puberale può essere espressione di condizioni patologiche o rappresentare una variante della norma.

Le **condizioni benigne** includono la pubertà precoce costituzionale, il telarca precoce isolato (lo sviluppo isolato della ghiandola mammaria in bambine di età < 8 anni) ed il pubarca precoce isolato (la comparsa esclusiva di peluria pubica prima degli 8 anni nelle bambine, e prima dei 9 anni nei bambini) [1].

Le **condizioni patologiche** invece possono essere classificate in gonadotropino-dipendenti (pubertà precoce vera) e gonadotropino-indipendenti (pseudopubertà precoce).

La **pubertà precoce vera**, per definizione, è dovuta ad una prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, che porta alla secrezione pulsatile di GnRH, tipica della pubertà. Può essere idiopatica (sporadica o familiare) o secondaria a disordini del Sistema Nervoso Centrale (neoplasie ipotalamiche, malformazioni, traumi, infezioni) [1,2,3]. Clinicamente

si manifesta con sviluppo mammario (stadio B2 di Tanner) nelle femmine, e con aumento del volume testicolare (4 ml), successivo ingrandimento del pene e pigmentazione dello scroto nei maschi; la comparsa della peluria pubica non è costante e comunque è successiva. All'ecografia pelvica le bambine presentano ovaio multicistico con più di 6 follicoli di diametro > 4 mm; il volume uterino è aumentato e l'endometrio è secretorio [4].

I pazienti di entrambi i sessi presentano tipicamente un'accelerazione della velocità di crescita e della maturazione ossea (età ossea \geq 2 DS rispetto all'età cronologica, ma corrispondente allo stadio puberale) [1]. È inoltre possibile la comparsa di acne.

Il decorso rispecchia quello del normale sviluppo puberale, ma lo sviluppo psicologico di questi pazienti non è adeguato alla maturazione sessuale, e può portare di conseguenza alla comparsa di disturbi emotivi ed in particolare, tendenza all'aggressività [1,2].

A seconda della causa, infine, segni e sintomi della patologia di base possono completare il quadro clinico: cefalea, disturbi del campo visivo, segni di ipopituitarismo multiplo o totale anteriore e/o posteriore. Può essere inoltre rilevata alla RM dell'encefalo la presenza di una lesione ipotalamica [3]. Per quanto riguarda il quadro ormonale, i livelli sierici di testosterone nel maschio e i livelli di estradiolo nella femmi-

na sono nel range puberale, pertanto marcatamente elevati rispetto all'età cronologica. Il test di stimolo con GnRH inoltre provoca un picco di LH superiore all'FSH (LH/FSH > 1) [1].

La **pseudopubertà precoce**, invece, si manifesta indipendentemente dalla maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, ed è dovuta all'aumentata disponibilità di ormoni sessuali, causata da tumori secernenti, da disordini della biosintesi steroidea, da sindromi genetiche (ad esempio la Sindrome di McCune-Albright) o dall'assunzione esogena di estrogeni o androgeni.

La presentazione clinica varia a seconda della causa e del tipo di ormone coinvolto: l'ipersecrezione di estrogeni infatti provoca pseudopubertà isosessuale nelle femmine ed eterosessuale nei maschi; viceversa, l'iperproduzione di androgeni causa pseudopubertà isosessuale nei maschi ed eterosessuale nelle femmine [5]. La comparsa variabile dei segni di sviluppo puberale può inoltre essere accompagnata dalla presenza di altri segni e sintomi relativi alla patologia di base.

A practical approach

Mariacarolina Salerno, Donatella Capalbo, Daniela Cioffi, Nicola Improda

Settore di Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli

Si definisce pubertà precoce la comparsa di caratteri sessuali prima degli 8 anni nella femmina e prima dei 9 anni nel maschio.

Non è sempre facile distinguere una pubertà precoce centrale, ovvero quella dovuta a prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e quindi gonadotropino-dipendente, da una pseudopubertà precoce (gonadotropino-indipendente).

La pubertà precoce centrale è caratterizzata da:

- comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari (bottoncino mammario nella femmina ed aumento del volume testicolare nel maschio);
- accelerazione della velocità di crescita;
- accelerazione della maturazione ossea

Riguardo il quadro ormonale, infine, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi risulta soppresso dall'abnorme produzione di steroidi sessuali e la risposta gonadotropinica al GnRH è inibita. Il test di stimolo con GnRH rappresenta dunque il gold standard per la valutazione della pubertà precoce e per la differenziazione tra pubertà precoce vera e pseudopubertà precoce [2].

Bibliografia essenziale

1. Brämsswig J, Dübbers A. Disorders of pubertal development. *Deutsch Arztebl Int* 2009, 106: 295-303.
2. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008, 358: 2366-77.
3. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005, 34: 617-41.
4. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obst Gynaecol* 2003, 17: 41-56.
5. Eugster E. Peripheral precocious puberty: causes and management. *Horm Res* 2009, 69 S1: 64-7.

e quindi è spesso associata a compromissione della statura adulta.

La pubertà precoce centrale è un disordine relativamente raro, con prevalenza variabile da 1:5000 a 1:10.000, è più frequente nelle femmine che nei maschi

La comparsa di pubertà precoce ha importanti conseguenze cliniche e psicologiche ed induce ansia nei genitori. Tuttavia, non tutti i bambini con pubertà precoce devono essere trattati.

Il trattamento deve avere due obiettivi:

- evitare disagio psicologico e/o problemi comportamentali;
- prevenire la compromissione della statura adulta.

Nella pratica quotidiana capita molto spesso di trovarsi di fronte a pazienti di sesso femminile che cominciano la pubertà tra i 7 e gli 8 anni. Si tratta di una fascia di età “borderline”, in cui è addirittura discutibile se la pubertà si debba considerare precoce o debba essere definita “anticipata o “early puberty”. Negli ultimi anni, si è molto discusso soprattutto negli Stati Uniti, sull’età di inizio della pubertà nelle femmine. Alcuni studi, infatti, hanno documentato come i tempi di inizio della pubertà tendano ad anticiparsi nelle femmine, rispetto alle tappe descritte da Tanner nel 1969. Inoltre, alcune evidenze suggeriscono che anche l’aumento dell’obesità infantile possa determinare un anticipo dell’età di comparsa del bottone mammario.

Un elemento che deve assolutamente essere preso in considerazione nella decisione di trattare un bambino con pubertà precoce è la valutazione della progressione della pubertà. Forme lentamente evolutive di pubertà precoce non necessariamente richiedono una terapia.

La terapia della pubertà precoce centrale prevede la somministrazione di GnRH analoghi, quali la triptorelina o la leuprorelina, che possono essere somministrate i.m. sia ogni 28 giorni, sia ogni 3 mesi: i dati preliminari sull’esperienza del farmaco a somministrazione trimestrale in età pediatrica non mostrano vantaggi rispetto a quelli relativi alla somministrazione mensile. La posologia del GnRH analogo è variabile a seconda del farmaco utilizzato, dai 60-120 µg/kg/28 giorni nel caso della triptorelina a 90-150 µg/kg/28gg nel caso della leuprorelina.

L’adeguatezza della terapia è valutata sui seguenti parametri:

- riduzione del bottone mammario o del volume testicolare;
- normalizzazione della velocità di crescita;
- normalizzazione dei tempi di maturazione ossea;
- riduzione delle dimensioni di utero e ovaie/testicoli all’ecografia;
- normalizzazione dei livelli di LH ed FSH dopo stimolo.

La decisione di quando sospendere la terapia va valutata caso per caso, tenendo in considerazione vari parametri, quali l’età cronologica, l’età ossea, la statura raggiunta e la prognosi staturale.

Il trattamento frenante la pubertà precoce migliora significativamente la prognosi staturale; i risultati, tuttavia, dipendono da numerose variabili, quali età, altezza, età ossea all’inizio del trattamento, durata del trattamento, potenziale familiare, ecc. In particolare, nei casi di “early puberty” trattati con GnRH analogo i risultati sulla statura finale non documentano un significativo miglioramento della statura adulta rispetto ai casi non trattati.

Bibliografia essenziale

1. Herman-Giddens M, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice. *Pediatrics* 1997, 99: 505-12.
2. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in the United States. *Pediatrics* 1999, 104: 936-41.
3. Patsch CJ, Sippel WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002, 56: 129-48.
4. Carel JC, et al. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004, 10: 135-47.
5. Carel JC, et al. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008, 358: 2366-77.

Reproductive outcome in girls with central precocious puberty Il futuro endocrino a lungo termine nella pubertà precoce centrale (PPC)

Alessandra Cassio

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna

L'impiego degli analoghi del GnRH, soprattutto nelle preparazioni "ritardo" oggi disponibili, rappresenta il trattamento standard universalmente riconosciuto per la PPC. La necessità di razionalizzare la prescrizione di tali farmaci ha condotto gli endocrinologi pediatri a valutare accuratamente la variabilità clinica ed eziologica della PPC e ad individuare quindi criteri diagnostici e terapeutici selettivi, oggi sufficientemente condivisi. L'efficacia e la sicurezza a breve termine di tale trattamento sono ormai ampiamente riconosciute, mentre più controverso, comunque, non ancora del tutto chiarito appare l'"outcome" a lungo termine nei soggetti affetti da PPC. In particolare, i temi oggetto di discussione riguardano l'acquisizione di una regolare funzione mestruale e riproduttiva e di un corretto picco di massa ossea, eventuali rischi di insorgenza di obesità e di sindrome dell'ovaio policistico ed infine le possibili influenze sulla sfera psico-affettiva. Appare inoltre difficile discriminare quale influenza sull'outcome abbia la PPC di per sé e/o il suo trattamento. Anche un recente "consensus statement" conclude che i dati attualmente disponibili sono tuttora limitati e che sono necessari studi prospettici controllati.

Uno dei pochi studi randomizzati e controllati della letteratura riguarda un campione di bambine afferite al nostro centro per early puberty, e suddivise random in due gruppi, uno trattato con triptorelina depot e l'altro seguito senza terapia. Tali pazienti, riconvocate in età adulta, sono state confrontate con un gruppo di controllo di pari età. Nelle nostre pazienti giovani adulte la funzione endocrina è risultata complessivamente sovrapponibile a quella dei

controlli normali ed il trattamento con GnRH-analogo non ha evidenziato significativi effetti indesiderati a lungo termine.

I risultati della nostra indagine appaiono in accordo con i dati della letteratura, anche se studi di follow-up a lungo termine con casistiche consistenti sono tuttora limitati. Le indagini condotte in giovani adulte riportano una costante reversibilità dell'effetto farmacologico, con comparsa del menarca da 2 a 61 mesi dopo la sospensione del trattamento, ed una regolarità dei cicli mestruali variabile dal 60% al 96% dei casi a seconda delle casistiche, ma comunque non significativamente differente dalla popolazione normale di riferimento. La fertilità non appare influenzata negativamente: a tutt'oggi sono state riportate in letteratura 28 gravidanze in donne con pregressa PPC, concluse in 21 casi con la nascita di figli perfettamente sani. Da sottolineare una certa frequenza di gravidanze in età assai giovanile (nel nostro studio 2 gravidanze a 15 e 16 anni di età concluse entrambe con aborto volontario): questo dato dovrà essere monitorato e potrebbe, se confermato, far ipotizzare una tendenziale precocità nell'inizio di una vita sessuale attiva come possibile marker di un disturbo nella sfera affettiva di queste pazienti.

Per ciò che riguarda le anomalie della morfologia ovarica, il nostro studio per le sue caratteristiche non permette di rilevare la frequenza di quadri patologici riferibili a sindrome dell'ovaio policistico, anche se aspetti ecografici compatibili con ovaio micropolicistico o policistico si riscontrano nelle nostre pazienti trattate e non trattate con frequenza sovrapponibile a quella dei controlli. Tali risultati sono in accordo con i dati provenienti dagli studi prospettici longitudinali comparsi in letteratura, in cui la

frequenza riportata di sindrome dell'ovaio policistico nelle giovani adulte con pregressa PPC varia dallo 0% al 12% rispetto alle frequenze del 5-10% riportate nella popolazione generale. Prevalenze significativamente più elevate vengono riportate in singoli studi, nei quali peraltro sembrano individuarsi specifici fattori di rischio (amartoma ipotalamico, adrenarca precoce e/o insulinoresistenza) che potrebbero interferire con il ruolo eziologico della PPC di per sé.

Il BMI appare al di sopra della media alla diagnosi di PPC, ma il trattamento con GnRH non appare aggravare tale situazione ed è comune esperienza che le adolescenti e le giovani adulte con pregressa PPC non mostrino maggiore incidenza di eccesso ponderale o di obesità vera e propria.

In conclusione, i dati attualmente disponibili appaiono indicare un outcome endocrino-

riproduttivo a lungo termine senza significative problematiche nelle pazienti con pregressa PPC, sia trattata che non trattata. La fertilità e la riserva ovarica di queste pazienti dovranno comunque essere valutate mediante follow-up più prolungati prima di giungere a risultati conclusivi.

Bibliografia essenziale

1. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR & ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in children. *Pediatrics* 2009, 123: e752-62.
2. Cassio A, Bal M, Orsini FL, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results in adult age of a randomised trial. *J Pediatr* 2006, 149: 532-6.

Clinical case

Francesco Ianni

UOC Endocrinologia - AOR "Villa Sofia - Cervello" - Palermo

Paziente di 8^{11/12} anni giunge alla nostra osservazione poiché, da poco più di un anno, la madre ha notato la comparsa ed il progressivo incremento di peluria pubica e di acne; inoltre da qualche mese il bambino è particolarmente "irrequieto".

Nato alla 38^a settimana di gestazione da taglio cesareo, alla nascita pesava 4.000 kg (+ 1.51 DS), era lungo 51 cm (+ 0.05 DS) ed aveva una circonferenza cranica di 37 cm (+ 1.75 DS).

Target staturale genetico = 169.5 cm (- 0.78 DS).

Non viene riferita alcuna patologia degna di nota all'anamnesi remota.

Al momento della nostra osservazione il paziente è alto 152.3 cm (+ 3.58 DS, + 4.36 DS corretta per t.g.) e pesa 70 kg (BMI 30.2 kg/m²). Sono presenti peli pubici ed ascellari di tipo terminale ed i testicoli, di regolare superficie e consistenza, si presentano bilateralmente del volume di circa 10 cm³ (stadio puberale G₃-

PH₂₋₃-I₂). Non sono palpabili masse intrascrotaali. Sono evidenziabili seborrea ed acne comedonico-papulosa sulla fronte. Vi è eutiroidismo clinico. PA 105/75 mm/Hg, FC di 78 b/min. Non evidenziabile nulla di rilevante all'obiettività cardio-vascolare, toracica ed addominale.

Una recente radiografia del polso e della mano sinistra evidenzia età ossea di 11.9 anni.

Ulteriori approfondimenti diagnostici: visita oculistica con valutazione del fondo dell'occhio e campimetria negative. ECG, Rx torace, Rx cranio ed ecografia addome non evidenziano anomalie.

L'ecografia testicolare conferma la presenza di testicoli aumentati di volume in rapporto all'età, di ecogenicità lievemente ridotta e con leggero incremento della vascolarizzazione parenchimale alla analisi color-Doppler; non sono state evidenziate lesioni focali intragonadiche né alterazioni a carico degli epididimi.

Gli esami di routine sono nei limiti della

norma. È evidenziabile una netta elevazione della fosfatasi alcalina (1062 U/l); Beta hCG, CEA, AFP: neg.

Il paziente si è sottoposto a valutazioni ormonali, con i seguenti risultati:

- LH 1.8 mUI/ml con picco 22.7 mUI/ml a 30' dopo LHRH;
- FSH 3.7 mUI/ml con picco 7.2 mUI/ml a 90' dopo LHRH;
- Testosterone totale 264 ng/dl (vn adulto 300-1000);
- Testosterone libero 8.7 pg/ml (vn adulto 9-40);
- Δ -4-androstenedione 0.71 ng/ml (vn adulto 0.3-2.7);
- DHEA-S 93 mcg/dl (vn adulto 280-600);
- 17-OH-P 0.9 ng/ml;
- IGF-1 432 ng/ml;
- TSH, FT4, FT3 e cortisoloria/24h nei limiti della norma.

La RM encefalo, basale e dopo infusione di mdc paramagnetico, ha evidenziato "...formazione espansiva coinvolgente la regione ipotalamica, prevalentemente in sede paramediana destra, e la porzione craniale del tuber cinereum... caratterizzata da segnale intermedio in tutte le sequenze ed intenso enhancement dopo mdc...". Il quadro descritto è compatibile con la diagnosi di "amartoma del tuber cinereum".

Il paziente ha iniziato trattamento con GnRH-analogo.

È stato effettuato follow-up pluriennale: al più recente controllo paziente con età anagrafica di 16¹¹/₁₂ anni.

Relativamente alla patologia ed al suo trattamento verranno analizzate alcune problematiche, in particolare quelle relative a:

- statura e prognosi staturale finale;
- sviluppo sessuale, prognosi puberale e fertilità;
- BMI, composizione corporea e parametri metabolici;
- mineralizzazione ossea;
- aspetti psico-sociali.

Bibliografia essenziale

1. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics* 2009, 123: e752-62.
2. Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl* 2008, 10: 525-34.
3. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006, 149: 532-6.

Aula 2

Young Endocrinologists Symposium: The consultant endocrinologist in cardiology unit

Resistant hypertension

Micaela Pellegrino

S.C. Endocrinologia e Malattie del Ricambio, A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo

L'ipertensione si definisce resistente se il controllo pressorio è inadeguato in corso di terapia con tre farmaci antipertensivi (uno dei quali è un diuretico) a dosaggio ottimale. La prevalenza non è nota, ma in alcuni studi si arriva al 25-30% degli ipertesi, con un rischio particolare nei sottogruppi che riguardano la parte più vecchia della popolazione, gli insufficienti renali, gli obesi, i diabetici ed i pazienti con eccessivo introito sodico o consumo di alcool. L'eziopatogenesi è di tipo multifatoriale e l'aldosterone giocherebbe un ruolo chiave, non solo attraverso l'espansione volêmica dovuta al noto effetto sodio-ritentivo renale, ma anche e soprattutto perché contribuisce al danno cardiovascolare promuovendo l'insulino-resistenza e la disfunzione endoteliale.

Va differenziata dall'ipertensione secondaria (iperaldosteronismo primario, stenosi dell'arteria renale, OSAS, feocromocitoma e sindrome di Cushing), mediante mirate valutazioni ormonali e strumentali, e dalla "pseudo-resistenza" ("white coat hypertension", scorretta misurazione, scarsa compliance terapeutica o trattamento inadeguato), rispetto alla quale presenta un maggior rischio cardiovascolare e di danno d'organo.

La valutazione di laboratorio deve prevedere, accanto agli esami di routine e all'inquadramento metabolico, la misurazione di sodiuria, albuminuria/creatininuria, aldosterone/attività reninica plasmatica (PRA). Appare inoltre fondamentale un'attenta valutazione clinica del paziente, tale da individuare le variabili emodinamiche (presenza o meno di edemi e tachicar-

dia) che possono indirizzare meglio le decisioni terapeutiche.

L'approccio terapeutico classico prevede il potenziamento al dosaggio massimale dei farmaci in uso, nella maggior parte dei casi vasodilatatori (ACE/ARB e CA diidropiridinico, inserendo, se non già prevista, una somministrazione serale per ripristinare l'andamento circadiano della pressione arteriosa) e/o diuretico (clortalidone meglio di idroclorotiazide per la maggiore durata d'azione o diuretico dell'ansa se funzione renale compromessa). Negli ultimi anni l'uso del diuretico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa è stato rivalutato, in quanto è in grado di controbilanciare l'aumento del volume circolante indotto dai vasodilatatori e di stimolare la natriuresi. Il passo successivo è l'aggiunta di un quarto farmaco (spironolattone e/o amiloride o alfa-beta bloccante o doxazosina). L'uso di aliskiren (inibitore della renina) o di un antagonista recettoriale delle endoteline potrebbe aprire nuovi orizzonti anche nel trattamento dell'ipertensione resistente.

Un approccio terapeutico più clinico (cosiddetto emodinamico) prevede, in presenza di un prevalente eccesso di volume, il potenziamento/inserimento del diuretico e/o dell'antialdosteronico; in presenza di ipertono simpatico l'uso di un farmaco beta-bloccante o in alternativa un calcio-antagonista non diidropiridinico. Da ultimo, in assenza di edema e/o tachicardia si può supporre un prevalente incremento delle resistenze vascolari sistemiche e avvalersi di farmaci ad azione diretta sul sistema RAA.

In conclusione, un adeguato approccio diagnostico-terapeutico all'ipertensione resistente non può prescindere dall'attenta valutazione clinica del paziente, al fine di permettere una corretta diagnosi differenziale e consentire, tenuto conto dei meccanismi patogenetici e alla luce delle linee guida, l'individualizzazione del trattamento farmacologico.

Bibliografia essenziale

1. Calhoun DA, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for high blood pressure Research. *Circulation* 2008, 117: e510.
2. Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003, 289: 2560-72.
3. Mancia G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007, 25: 1105-87.
4. Pisoni R, et al. Characterization and treatment of resistant hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2009, 11: 407-413.
5. Hirsh S. A different approach to resistant hypertension. *Clev Clin J Med* 2007, 74: 449.

Heart failure

Giacomo Zoppini

Dipartimento Medicina, Sez. Endocrinologia e Metabolismo, Ospedale Civile Maggiore di Verona

Lo scompenso cardiaco è una sindrome progressiva che determina un netto peggioramento della qualità di vita del paziente e un rilevante problema economico per il sistema sanitario. Nonostante negli ultimi anni vi sia stato un netto miglioramento nel controllo delle malattie cardiovascolari, l'incidenza e la prevalenza dello scompenso cardiaco continuano a crescere. A prescindere dall'età, il rischio di insorgenza di scompenso cardiaco è circa del 20% nel corso della vita in tutti i soggetti > 40 anni.

Non esiste un singolo test che possa essere usato per stabilire la diagnosi di scompenso cardiaco. Fondamentali per la diagnosi sono i dati clinici dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, indicativi di segni e di sintomi di congestione e/o ipoperfusione d'organo.

L'esame obiettivo non è di aiuto nel discriminare fra scompenso cardiaco sistolico e diastolico, poiché reperti come cardiomegalia e presenza di un terzo tono possono essere simili. I criteri di Framingham, molto usati in ambito di ricerca clinica, comprendono una serie

di criteri maggiori e minori che aiutano nella diagnosi di scompenso cardiaco ed enfatizzano l'importanza dell'aumento della pressione venosa giugulare, del terzo tono e della positività del riflesso epato-giugulare, mentre minimizzano l'importanza dell'edema agli arti inferiori.

La valutazione della funzione tiroidea consente di escludere uno stato di ipotiroidismo, in quanto quest'ultimo e lo scompenso cardiaco condividono una serie di alterazioni come la dispnea, l'edema, il versamento pleurico, le alterazioni dell'onda T, la ridotta gittata cardiaca e l'ingrossamento del cuore.

Per quanto riguarda il peptide natriuretico atriale, il suo uso maggiormente documentato è nel discriminare fra le cause di dispnea quando la diagnosi è dubbia. Va, comunque, considerato che i livelli di questo peptide possono essere aumentati nell'insufficienza renale e ridotti nell'obesità.

Le coronaropatie sono responsabili della maggior parte dei casi di scompenso cardiaco, seguite dall'ipertensione arteriosa e dalle cardiomiopatie dilatative. I pazienti con concomi-

tante coronaropatia e scompenso cardiaco hanno prognosi peggiore rispetto a coloro senza coronaropatia, ma la funzione miocardica può essere sostanzialmente migliorata da interventi di rivascularizzazione in casi selezionati.

Tra i fattori di rischio modificabili di scompenso cardiaco va ricordata l'ipertensione arteriosa, che aumenta il rischio di 2-3 volte, ed è facilmente diagnosticabile e curabile. A questo proposito va ricordato che l'endocrinologo può apportare un contributo nella diagnosi di forme endocrine di ipertensione arteriosa, che generalmente si caratterizzano per una resistenza al trattamento anti-ipertensivo.

Altri fattori di rischio per scompenso cardiaco incidente sono il diabete, la dislipidemia e l'obesità. L'obesità porta ad alterazioni delle dimensioni e massa del cuore, che nel tempo possono progredire a disfunzione sistolica e diastolica.

Lo scompenso cardiaco origina da una combinazione di alterazioni strutturali, attivazione neurormonale e alterata dinamica cardiorenale che porta a ipoperfusione d'organo. Un insulto iniziale su cuore sano (es. IMA, ipertensione con sovraccarico pressorio) genera uno stress e/o una perdita di fibre miocardiche, che innescano una risposta neurormonale caratterizzata dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico. Nel breve termine, questi meccanismi sono benefici e sostengono la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la gittata sistolica, garantendo la perfusione d'organo. Tuttavia, nel tempo questi meccanismi diventano deleteri e, se lasciati agire, portano ad ipertrofia dei miociti, apoptosi, proliferazione dei fibroblasti e accumulo di collagene nell'interstizio che culmina nella disfunzione di pompa cardiaca. Le conseguenze di questi cambiamenti strutturali sono una riduzione della gittata sistolica e un aumento delle resistenze vascolari, cui seguono segni e sintomi di congestione e ipoperfusione. La funzione diastolica e sistolica è influenzata dagli ormoni tiroidei. La contrattilità ventricolare è anche influenzata dai cambiamenti nelle condizioni emodinamiche secondarie agli effetti degli ormoni tiroidei sul tono vascolare

periferico. L'omeostasi della funzione tiroidea preserva un ottimale accoppiamento ventricolo-arterie, portando ad un bilancio favorevole per il lavoro cardiaco.

Questi aspetti fisiopatologici hanno guidato lo sviluppo di agenti terapeutici. Il trattamento dello scompenso cardiaco si basa su interventi non farmacologici e l'uso di farmaci. La dieta deve prevedere una restrizione del sodio a 80-120 mmol/die, un uso moderato di alcool e la somministrazione di 1 grammo di ω -3 al giorno. I farmaci che si sono dimostrati più efficaci sono: quelli attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone che presentano effetti benefici di classe; β -bloccanti, e in questa classe carvedilolo, bisoprololo e metoprololo hanno dimostrato di aumentare la sopravvivenza; diuretici dell'ansa. Gli antagonisti dell'aldosterone hanno dimostrato un beneficio soprattutto nelle forme avanzate di scompenso cardiaco (classe III e IV), ma il loro uso richiede un attento controllo della potassiemia.

Bibliografia essenziale

1. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 60-9.
2. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I; diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002, 105: 1387-93.
3. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Yiao YL. Bedside diagnosis of preserved versus impaired left ventricular systolic function in heart failure. *Am J Cardiol* 1991, 67: 1002-6.
4. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971, 285: 1441-6.
5. Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43: 1590-5.

6. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001, 161: 996-1002.
7. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001, 321: 225-36.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al, American College of Cardiology Founda-
tion/American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53: e1-e90.
9. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation* 2010, 122: 385-93.

Cardiac arrhythmias

Maurizio Poggi, C Lauri, Vincenzo Toscano

Cattedra Endocrinologia - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea - Roma

Le aritmie costituiscono a tutt'oggi un problema di difficile gestione per il medico che si trova a fronteggiarle. Il più comune disturbo del ritmo è rappresentato dalle fibrillazione atriale, che, da sola, è responsabile di circa un terzo dei ricoveri per aritmia. I meccanismi eziopatogenetici che ne sono alla base sono molteplici e non sempre secondari ad una patologia cardiaca sottostante. Tra le cause extra-cardiache di aritmie che possono richiedere la consulenza endocrinologica i disturbi tiroidei sono probabilmente i più frequenti.

L'evidenza di una stretta correlazione tra ghiandola tiroidea e cuore è ormai da anni riconosciuta. A livello cardiaco, infatti, gli ormoni tiroidei esercitano un effetto inotropo positivo mediante effetti genomici e non genomici. I primi sono il risultato di un'interazione della T3 con recettori nucleari che determinano la sintesi sui miociti di geni strutturali e regolatori, coinvolti nel trasporto intra-cellulare di Calcio, nell'aumentata espressione della pompa Na-K e dei recettori β -adrenergici. I secondi condizionano in modo diretto la permeabilità di alcuni canali ionici, la polimerizzazione dei filamenti di actina e la traslocazione di alcuni trasportatori di membrana. L'aumentata contrattilità cardiaca, però, è anche la conseguenza degli effetti che gli ormoni tiroidei esercitano sulle cellule muscolari lisce dei vasi, dove, sti-

molando la produzione di ossido nitrico, agiscono riducendo le resistenze vascolari periferiche e quindi il post-carico. In conseguenza di ciò, si attiva il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAA), che, mediante un aumento del riassorbimento di sodio, determina un aumento del pre-carico e quindi l'aumento della contrattilità cardiaca ⁽¹⁾.

Nell'ipertiroidismo, sia subclinico che conclamato, tutto ciò si traduce nella comparsa di disturbi del ritmo, che vanno dalla semplice tachicardia sinusale, peraltro il disturbo più comunemente osservato, alla fibrillazione atriale. Si stima che la prevalenza della fibrillazione atriale nell'ipertiroidismo oscilla dal 2% al 20% a seconda delle casistiche. Confrontando una popolazione di pazienti con normale funzionalità tiroidea con una di pazienti affetti da ipertiroidismo, la prevalenza della FA passa da 2.3% a 13.8%. Il meccanismo che ne è alla base non è stato ancora completamente chiarito, ma sembra risultare dalla combinazione di più fattori: l'effetto degli ormoni tiroidei sui canali ionici e sui recettori β 1-adrenergici, unitamente alla dilatazione dell'atrio destro secondaria all'aumento del pre-carico può esporre il paziente a rischio di FA e di embolizzazione. Tutto ciò, sommato all'aumentato metabolismo basale che si verifica in condizioni di eccesso di ormone tiroideo e all'aumentata richiesta

di ossigeno, può complicarsi con l'insorgenza di ischemia miocardica, specie nel paziente anziano e con patologia coronarica sottostante. Un rapido riconoscimento e trattamento della patologia tiroidea sottostante consente una regressione della sintomatologia aritmica nel 60-70% dei casi.

L'importanza degli ormoni tiroidei è evidenziata da lavori che mostrano come, anche per valori nel range di normalità, pazienti con livelli sierici di TSH ai limiti inferiori o di fT4 ai limiti superiori sono esposti ad un rischio 2 volte maggiore di aritmia rispetto alla popolazione generale.

Meno frequente è l'associazione tra ipotiroidismo ed aritmie ventricolari. Una serie di studi ha dimostrato come la ridotta funzionalità possa essere associata a quadri quali la torsione di punta e la tachicardia ventricolare.

Oltre alle cause correlate a tireopatie intrinseche, vanno ricordate le problematiche tiroidee secondarie all'uso di farmaci come l'amiodarone. Questo, per via della sua composizione chimica, interferisce con la biosintesi ormonale, rendendosi responsabile della comparsa di ipotiroidismo o di ipertiroidismo ⁽²⁾.

Un'altra causa endocrina di aritmie è rappresentata dal feocromocitoma, le cui manifestazioni cliniche sono correlate all'iperincretazione di catecolamine nella circolazione sistemica. La maggior parte dei pz (75%) presenta la classica triade: palpitazioni (per attivazione dei recettori β_1 con effetti inotropi e cronotropi positivi), cefalea e ipertensione (che può essere stabile o parossistica). In alcuni soggetti possono evidenziarsi aspetti meno comuni, come

shock cardiogeno, cardiomiopatia dilatativa, edema polmonare, miocarditi e tachiaritmie soprattutto ventricolari⁽⁴⁾.

La presenza di un adenoma surrenalico aldosterone-secrente, per l'ipokaliemia secondaria e la fibrosi cardiaca causata dall'aldosterone stesso con presenza di circuito di micro-rientro, può determinare la presenza di aritmie difficilmente trattabili ⁽³⁾.

Oltre all'ipokaliemia, anche le alterazioni dei livelli sierici di calcio possono condizionare la contrattilità cardiaca. La sua importanza nelle fasi del ciclo cardiaco e nella regolazione dei ponti di actina e miosina può spiegare il ruolo proaritmico dell'ipercalcemia presente nei pazienti affetti da iperparatiroidismo grave.

In tutte queste condizioni la presenza del consulente endocrinologo è fondamentale per un corretto inquadramento e una terapia eziologica adeguata.

Bibliografia essenziale

1. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and heart. *Circulation* 2007, 116: 1725-35.
2. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010, 6: 34-41.
3. Watson T, Karthikeyan VJ, Lip YH, Beevers DG. Atrial fibrillation in primary aldosteronism. *J of Ren Angiotens Aldost Syst* 2009, 10: 190-4.
4. Zhou W, Ding SF. Concurrent Pheocromocytoma, Ventricular Tachycardia, Left Ventricular Thrombus, and Systemic Embolization. *Intern Med* 2009, 48: 1571-2.

Recommendations

Angelo Lauria Pantano

Area Endocrinologia e Diabetologia, Campus Biomedico - Roma

Diversi ormoni contribuiscono a mantenere l'omeostasi cardiovascolare, in quanto modulatori essenziali della funzione contrattile miocardica e del tono vascolare periferico. Di conseguenza, frequentemente, le alterazioni endocrine possono essere sottostanti o peggiorare alcune patologie cardiovascolari. In questo contesto diventa fondamentale la collaborazione tra endocrinologo e cardiologo per un corretto approccio diagnostico-terapeutico al paziente.

Le ipertensioni resistenti, le aritmie e lo scompenso cardiaco sono le condizioni che potrebbero avvalersi di una consulenza endocrinologica nei reparti di cardiologia.

L'**ipertensione resistente**, definita come la presenza di pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o diastolica > 90 mmHg in un paziente che riceve una combinazione di tre o più farmaci anti-ipertensivi, va innanzitutto distinta dalla "pseudo-resistenza", dovuta a errori nella misurazione, all'effetto "camice bianco", o alla pseudo-ipertensione nell'anziano. Tra le cause di ipertensione resistente vanno annoverate alcune forme di ipertensioni endocrine, quali l'iperaldosteronismo primitivo, il feocromocitoma e la sindrome di Cushing. Fattori suggestivi di ipertensione endocrina sono: familiarità per ipertensione giovanile o accidente cerebrovascolare in giovane età (< 40 anni); ipertensione ad esordio giovanile e/o ictus precoce; presenza di incidentaloma surrenalico o di ipopotassiemia spontanea o provocata da diuretici. Gli esami ormonali di screening vanno richiesti

in base al sospetto clinico. Si possono considerare esami di primo livello: il rapporto PRA/aldosterone (previa sospensione dei farmaci interferenti) nel sospetto di iperaldosteronismo, le metanefrine plasmatiche e/o urinarie nel sospetto di feocromocitoma e il test di Nugent nel sospetto di ipercortisolismo.

Nel caso delle **aritmie**, sia l'iper che l'ipotiroidismo, sebbene con meccanismi differenti, rientrano tra le possibili cause extra-cardiache. Infatti, l'ipertiroidismo si può associare a diversi disturbi del ritmo, che vanno dalla tachicardia sinusale alla fibrillazione atriale, e l'ipotiroidismo, più raramente, si può associare a torsione di punta e tachicardia ventricolare. Anche se meno comuni, altre cause endocrine di disturbi del ritmo possono essere il feocromocitoma, con l'iperincrezione di catecolamine, l'iperaldosteronismo, attraverso l'ipokaliemia e l'induzione di fibrosi cardiaca, e l'iperparatiroidismo con la conseguente ipercalcemia.

Particolarmente complesso è infine il ruolo degli ormoni nello **scompenso cardiaco**. Numerosi lavori hanno dimostrato come sia l'ipo che l'ipertiroidismo, anche nelle forme subcliniche, possano far precipitare uno scompenso cardiaco. Non vanno dimenticate comunque anche patologie meno frequenti come l'acromegalia, il feocromocitoma e la sindrome di Cushing.

In casi selezionati, il riconoscimento precoce di una sottostante patologia endocrina e l'inizio di una terapia specifica può portare alla risoluzione del quadro clinico cardiologico.

Aula 3

Endocrine diseases in the elderly

Hyperthyroidism

Pierpaolo Trimboli

Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Israelitico di Roma

L'ipertiroidismo è un problema comune nella popolazione anziana. Pur se i segni e sintomi tipici dell'ipertiroidismo, come la comparsa di tachicardia e la rapida perdita di peso, sono frequenti nell'anziano ipertiroideo, una presentazione atipica non è rara, con un conseguente ritardo nella diagnosi.

Diversi studi descrittivi hanno valutato la prevalenza dell'ipertiroidismo nell'anziano, riportando percentuali comprese tra lo 0.5% e il 6%. Tra tutte le forme eziologiche, il gozzo nodulare tossico è più comune nell'anziano rispetto alle altre età, mentre il morbo di Graves risulta meno frequente rispetto alla popolazione giovanile. Tuttavia, molti di questi studi hanno valutato casistiche che comprendevano sia pazienti con ipertiroidismo conclamato che soggetti con ipertiroidismo subclinico, e non sono attualmente disponibili studi prospettici su casistiche ampie (1). Per questo motivo, la storia naturale della malattia e l'efficacia del trattamento non sono completamente conosciuti a tutt'oggi.

Un eccesso di ormoni tiroidei nell'anziano determina effetti negativi principalmente sul sistema cardiovascolare (fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca) e sulla struttura ossea (aumento del turn-over osseo) e dunque queste condizioni necessitano di un rapido trattamento. Sebbene l'ipertiroidismo sia più comune nei soggetti anziani, molto spesso la diagnosi risulta difficile per la scarsità di segni e sintomi rilevabili. In aggiunta, diversi segni aspecifici presenti in soggetti anziani ipertiroidei sono spesso attribuibili anche ad altre condizioni patologiche tipiche dell'età avanzata. Un recente lavoro (2) dimostra come i soggetti più anziani presentino frequentemente un ipertiroidismo paucisintomatico, e come l'età sia inversamente correlata con la presenza della maggioranza dei sintomi, eccetto la perdita di peso e l'affanno respiratorio. Inoltre, i sintomi di orbitopatia sono più comuni nei soggetti di età > 61 anni, e la fibrillazione atriale è correlata con l'aumentare dell'età e con la diagnosi di gozzo nodulare tossico.

Oltre all'ipertiroidismo conclamato, anche l'ipertiroidismo subclinico rappresenta una condizione molto frequente nell'anziano. La scelta del trattamento di queste condizioni è tuttora dibattuta. Lavori significativi mostrano che in soggetti anziani con ipertiroidismo subclinico si osserva un aumentato rischio di fibrillazione atriale e mortalità (3). Un ulteriore criterio su cui si basa la decisione del trattamento è il rischio di progressione dalla forma subclinica a quella conclamata; tale rischio è stato recentemente ribadito in pazienti con TSH < 0.2 mIU/l (4).

Prevalenza delle diverse forme eziologiche in 167 pazienti ipertiroidei di età > 55 anni (modificata da Djez, Gerontology 2003)

Patologia	%
Morbo di Graves	37.7
Gozzo multinodulare tossico	34.7
Adenoma tossico	19.2
Tireotossicosi iatrogena	1.8
Tireotossicosi iodio-indotta	1.8
Tiroidite subacuta	1.8
Adenoma ipofisario TSH-secernente	1.2
Tiroidite silente	0.6
Tireotossicosi factitia	0.6
Eziologia non conosciuta	0.6

Bibliografia essenziale

1. Djez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003, 49: 316–23.
2. Boelaert K, et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2715–26.
3. Cappola AR, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006, 295: 1033–41.
4. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 72: 685–8.

Somatopause and GHD**Paolo Zuppi***Unità Operativa di Endocrinologia - Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini - Roma*

Nell'invecchiamento vi è un progressivo decremento della produzione dell'ormone della crescita (GH), con riduzione della frequenza e dell'ampiezza dei picchi secretivi. Con il passare degli anni si riduce e scompare la risposta secretiva del GH a stimoli quali ipoglicemia, agonisti $\alpha 2$ -adrenergici, agonisti colinergici, oppioidi, galanina, ghrelin e GHS (1). La riduzione, quindi, non è solo quantitativa, ma soprattutto qualitativa. Nell'anziano, infatti, si riduce fino a scomparire la secrezione di GH in relazione al sonno, all'esercizio fisico o alla secrezione di altri ormoni, come ad esempio il cortisolo. Il vivente integra il flusso continuo delle informazioni dall'ambiente interno ed esterno, elaborando risposte adattative finalizzate alla sopravvivenza. È rappresentabile matematicamente come un sistema complesso, infatti è costituito da multiple stazioni di controllo e di risposta adattative collegate fra loro in modalità non lineare, dinamica, con comportamenti emergenti auto-organizzati in equilibrio. L'"equilibrisimo" sulla complessità dei molteplici input determina una continua fluttuazione dei parametri fisiologici, definita caotica. Questo caos si riduce e si perde in condizioni patologiche. Aritmie, tremori del Parkinson, pensieri ossessivo/compulsivi, nistagmo, sleep-apnea, sono esempi di come la malattia determini una riduzione della fluttua-

zione caotica vitale, imprigionando l'organismo vivente in atteggiamenti ripetitivi afinalistici. Nell'invecchiamento si verifica una progressiva perdita della complessità. La ridotta capacità di adattamento alle mutazioni che ne deriva, tipica dell'età geriatrica, provoca fragilità. La cosiddetta somatopausa rientra nel quadro della progressiva riduzione della complessità caratteristica dell'invecchiamento.

L'ormone della crescita è stato proposto come farmaco anti-aging nei soggetti anziani non GHD. Si è osservato però che nei nematodi, nei topi e in altri animali, la riduzione dell'attività del GH/IGF-I è associata a un allungamento della durata della vita. Tale effetto sembrerebbe dovuto alla diminuzione delle malattie neoplastiche, al miglioramento del controllo metabolico e alla riduzione delle malattie cardiovascolari (2). Nell'uomo vi è una longevità inversamente proporzionale all'altezza e si è osservato che molte malattie neoplastiche (prostata, mammella, ecc.) si associano a più elevati valori di IGF-I. Gli studi epidemiologici evidenziano una relazione a U tra livello di IGF-I e mortalità, essendo maggiore per i quintili estremi, cioè nei soggetti con valori inferiori o superiori alla norma (3). Lo statement del 2009 della Growth Hormone Research Society conclude che la somministrazione di GH come farmaco anti-aging non è raccomandata (4).

Sembra necessario chiarire che non sempre a un allungamento del “health span” corrisponde un allungamento del “life span”, e che le diverse scelte sono espressione di valori culturali. Il deficit patologico di GH nei soggetti adulti provoca perdita di massa magra, riduzione della forza muscolare e della densità minerale ossea, aumento del rapporto LDL/HDL e della massa grassa, riduzione della qualità della vita. Tale quadro è reversibile con la somministrazione dell'ormone della crescita. L'ipoglicemia insulinica è spesso controindicata per valutare i pazienti anziani. La diagnosi di deficit di GH può essere posta se dopo stimolo con GHRH + arginina, il picco di GH è inferiore a 11 ng/ml nei pazienti con BMI inferiore a 25 kg/m², < 8 ng/ml se il BMI è fra 25 e 30 kg/m², < 4 ng/ml se il BMI è > 30 kg/m². Prima di iniziare la terapia con GH bisogna aver già compensato gli eventuali deficit di steroidi surrenalici e sessuali e degli ormoni tiroidei. La terapia sostitutiva deve essere iniziata con 0.1 mg/die, dose inferiore a quelle utilizzate nel bambino e nel giovane. L'aggiustamento posologico deve essere graduale e personalizzato in base ai dati di laboratorio (IGF-I, glicemia, lipidi), ai valori pressori, alle modificazioni corporee (peso, massa grassa, massa magra), al colloquio con il paziente e con i conviventi. Bisogna ricordare che i valori di IGF-I sono influenzati da numerosi fattori (nutrizione, malattie intercorrenti, ecc.) e che circa il 35% dei pazienti in terapia sostitutiva con valori di IGF-I nella norma per età, presentano effetti collaterali da sovradosaggio. I principali effetti collaterali sono edemi,

sensazione di gonfiore, artralgie, mialgie, ginecomastia, sindrome del tunnel carpale, cefalea, emicrania, diarrea, ipertensione, intolleranza ai glicidi (5).

Bibliografia essenziale

1. Ghigo E, Arvat E, Gianotti L, et al. Human aging and the GH-IGF-I axis. *J Ped Endocrinol Metab* 1996, 9: 271-8.
2. Laron Z. The GH-IGF1 axis and longevity. The paradigm of IGF1 deficiency. *Hormones (Athens)* 2008, 7: 24-7.
3. van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, et al. The Association of Serum Insulin-Like Growth Factor-I with Mortality, Cardiovascular Disease, and Cancer in the Elderly: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jul 7 e-pub.
4. Thorner MO. Statement by the Growth Hormone Research Society on the GH/IGF-I axis in extending health span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009, 64: 1039-44.
5. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007, 157: 695-700.

Thyroid nodules and cancer

Marco Attard

Endocrinologia, Azienda Ospedaliera "V. Cervello", Palermo

Negli ultimi anni l'incremento della patologia nodulare della tiroide viene segnalato in ogni articolo scientifico che si occupa dell'argomento; tutti gli Autori, peraltro, sottolineano che la patologia nodulare tiroidea aumenta in incidenza con l'avanzare dell'età. Questo fenomeno è da una parte correlato al miglioramento delle capacità diagnostiche, ma è certamente espressione di un reale incremento della patologia. Negli anziani l'individuazione occasionale della patologia nodulare tiroidea è abbastanza frequente; ciò dipende dai molti esami strumentali e di laboratorio ai quali l'anziano si sottopone. Sono oramai rari i soggetti che a 65-70 anni "sfuggono" ad uno studio color Doppler dei vasi epiaortici (richiesto per vasculopatie, ipertensione, dislipidemie, ...): in 2/3 di questi "ignari pazienti" viene individuata una patologia nodulare della tiroide.

Il sempre crescente numero di pazienti con patologia nodulare tiroidea può creare problemi di diagnostica differenziale tra patologia nodulare benigna e neoplasie (peraltro anch'esse in incremento). Il primo suggerimento è quindi la "saggia gestione" dell'epidemia di noduli tiroidei nei pazienti anziani; non deve sfuggire al Clinico l'effetto negativo (preoccupazioni ed ansia) che il ritrovamento della patologia può avere nel paziente ed i possibili risvolti medico-legali di sotto- o sovra-valutazioni del problema. Se molto è stato indagato nei rapporti tra età e tireopatie riguardo all'infanzia, molto meno ricca è la letteratura scientifica per l'età avanzata. In ogni caso nel soggetto anziano la patologia nodulare della tiroide presenta caratteristiche e peculiarità che devono essere conosciute e considerate dal Clinico.

La **frequente presenza di rilevanti patologie associate**: vi è quindi la necessità di approntare in tempi rapidi e con indagini essenziali un programma diagnostico che consenta di dare il "giusto peso" al problema e quindi,

cosa che accade nella maggioranza dei casi, relegare al posto di patologia secondaria la tireopatia e quindi limitarsi a periodici controlli volti a verificare la stazionarietà del quadro. Nei vecchi il trattamento anti-iperplastico con L-tiroxina non è giustificabile; il gozzo nodulare normofunzionante non deve essere trattato farmacologicamente, perché i ben noti effetti collaterali della L-tiroxina (in specie su cuore ed osso) superano di gran lunga gli ipotetici benefici.

La possibilità che il soggetto anziano sia in **cura con farmaci che possono avere effetti negativi sulla funzione tiroidea**: la raccolta dei dati anamnestici deve essere quindi mirata alla verifica dell'assunzione di sostanze potenzialmente attive sulla ghiandola (primo fra tutti l'amiodarone, ma anche litio, interferone, inibitori delle tirosin-kinasi, ...).

Il **gozzo è quasi sempre multinodulare**: i gozzi contenenti numerose lesioni focali offrono qualche difficoltà in più nella selezione delle aree da analizzare con esame citologico di agoaspirato. Nella scelta delle lesioni da aspirare bisogna attenersi alle indicazioni delle più recenti linee guida, che valorizzano in maniera -finalmente- forte le caratteristiche ecografiche delle lesioni in questione, tanto da raccomandare di basare l'opportunità di effettuare l'esame e la scelta dell'area da campionare su questi parametri.

Il **gozzo multinodulare dell'anziano non raramente condiziona una tireotossicosi di lieve entità**. Gli ipertiroidismi paucisintomatici, frequentemente sostenuti da gozzi multi-etero-nodulari, sono tipici di questa fascia di età e non raramente restano misconosciuti per anni, fino a manifestarsi improvvisamente con turbe del ritmo cardiaco. Lo sviluppo di aree di autonomia funzionale è frequente nei gozzi dei soggetti provenienti da aree iodocarenti. La diagnosi di tireotossicosi subclinica non è sempre agevole nell'anziano, dato che valori bassi

(e persino “soppressi”) di TSH possono essere correlati all’età o all’assunzione di farmaci. Un ruolo diagnostico ancora prevalente rivendica in queste circostanze la scintigrafia, che consente appunto l’individuazione delle aree di autonomia funzionale. Nel paziente anziano la gestione terapeutica dell’ipertiroidismo deve considerare la presenza delle co-morbilità; il trattamento farmacologico di scelta prevede la somministrazione di modeste dosi di metimazolo, anche “sine die”. La terapia radicale si avvale del trattamento radiometabolico con ^{131}I , mentre solo raramente (nei gozzi voluminosi e/o sintomatici – compressivi) si ricorre alla soluzione chirurgica.

Considerando tutti gli istotipi, **l’incidenza della patologia neoplastica della tiroide tende ad aumentare con l’età**, con un “picco” intorno ai 45-50 anni; un’analisi più accurata fa notare, per le forme meno differenziate, lo spostamento dell’età media di diagnosi verso età più avanzate. Il carcinoma tiroideo è quindi più aggressivo nei vecchi, per la maggiore incidenza di particolari istotipi (insulare, a cellule di Hurthle, anaplastico, ...), ma l’età è un fattore prognostico negativo anche per le forme a prognosi più favorevole, a tal punto da essere presa in considerazione dalla maggior parte dei principali sistemi per la valutazione del rischio di recidiva (TNM, AGES, MACIS, AMES).

Le patologie neoplastiche più rare (linfomi e tumori secondari) sono più frequenti negli anziani. La terapia chirurgica deve essere radicale ed allargata alla linfadenectomia se la stadiazione preoperatoria evidenzia linfadenomegalie; il trattamento con L-tiroxina, fatta eccezione per i casi con malattia persistente, deve essere prontamente ridotto a posologia sostitutiva e non soppressiva.

Bibliografia essenziale

1. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19: 1167-214.
2. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010, 16: 468-75.

Electrolyte disturbances

Andrea Palermo

Endocrinologia e malattie del ricambio, Università “Campus Biomedico” di Roma

Il calcio extracellulare rappresenta lo 0.9% di quello totale e per un 40% è complessato a proteine (in particolare l’albumina), mentre per un 50% lo si trova in forma ionizzata. Pertanto, ai fini di un corretto inquadramento diagnostico delle patologie nell’ambito del metabolismo del calcio, i valori della calcemia totale dovrebbero sempre essere corretti in base alla quantità di proteine presenti nel siero. Nell’anziano, il concetto appena espresso assume ancor più va-

lore, in considerazione della notevole prevalenza di malnutrizione (tra il 23% ed il 62% dei soggetti ospedalizzati > 65 anni). L’equazione che consente il calcolo della calcemia corretta è stata introdotta circa 20 anni fa ed è il risultato dell’analisi della relazione di regressione lineare del calcio in base ai valori di albumina nei soggetti sani.

Calcemia corretta (mg/dl) = calcemia misurata (mg/dl) + $[0.8 \times (4 - \text{albuminemia (g/dl)})]$

Questa formula prevede l'incremento della calcemia di 0.8 mg/dl per ogni grammo di albuminemia al di sotto dei 4 g/dl. Svariati autori muovono delle critiche a questo algoritmo puntando il dito sul potenziale rischio di sottostima della calcemia e sui metodi di dosaggio obsoleti per la rilevazione dell'albuminemia, a partire dai quali lo stesso algoritmo è stato ricavato. Infatti, per il soggetto anziano, è stata proposta una nuova formula in grado di minimizzare le problematiche sopra esposte¹:

$$\text{Calcemia corretta (mmol/l)} = \text{calcemia misurata (mmol/l)} + 0.012 \times [(39.9 - \text{albuminemia (g/l)})]$$

Al fine di un corretto approccio agli squilibri del calcio, è necessario tenere a mente le seguenti alterazioni "parafisiologiche" nell'anziano:

- necessarie maggiori concentrazioni di PTH per controllare la calcemia;
- maggior effetto catabolico del PTH sull'osso;
- ridotto assorbimento intestinale di calcio;
- ridotta produzione cutanea di vitamina D;
- ridotta risposta all'azione della vitamina D;
- ridotta attività dell' 1α -idrossilasi renale.

Ipopalceemia. Concentrazione sierica corretta di calcio < 8.8 mg/dl (< 2.2 mmol/l), o concentrazione di calcio ionizzato < 4.8 mg/dl (< 1.2 mmol/l). Non esistono adeguati studi di popolazione in grado di fornire dati epidemiologici sicuri nell'anziano, ma alcuni autori riportano una prevalenza di ipocalcemia che raggiunge il 7%² in gruppi di soggetti con età media di 80 anni. Una volta esclusa la presenza di una pseudo-ipocalcemia (ipoalbuminemia, gadolinio, per interferenza di dosaggio, ecc.), l'eziologia è molteplice ed annovera l'ipomagnesemia, le sindromi da malassorbimento, la riduzione dell'assunzione di prodotti caseari con la dieta, l'ipovitaminosi D (malnutrizione, IRC, malassorbimento), l'uso di determinati farmaci (bisfosfonati, cisplatino, diuretici, anti-epilettici) e le metastasi osteo-addensanti (adenocarcinoma prostatico). L'anziano mostra un corteo di segni e sintomi più sfumato rispetto all'adulto e presenta con maggiore frequenza un interessamento del SNC, con potenziale comparsa di turbe mentali (ansia, depressione)

fino al delirio. Inoltre, in questa fascia d'età, al segno di Chvostek viene attribuita ancor meno sensibilità e specificità e viene consigliato l'utilizzo del solo segno di Trousseau come spia di ipocalcemia. In considerazione della spiccata tendenza all'insorgenza di aritmie, è necessario attenersi rigorosamente alle norme prescrittive che regolamentano i casi in cui procedere con la somministrazione endovena di calcio³:

- pazienti asintomatici con calcemia corretta < 7.5 mg/dl;
- pazienti ipocalcemici con allungamento del tratto QT;
- pazienti ipocalcemici con severa sintomatologia.

Ipercalcemia. Concentrazione sierica corretta di calcio > 10.4 mg/dl (> 2.6 mmol/l) o concentrazione di calcio ionizzato > 5.2 mg/dl (> 1.3 mmol/l). L'ipercalcemia viene distinta in lieve, moderata o grave se i livelli plasmatici di calcio sono rispettivamente compresi tra 10.5 e 12 mg/dl, tra 12 e 14 mg/dl o > 14 mg/dl. In letteratura viene riportata una prevalenza dello 0.1% nella popolazione generale, del 3-5% nei soggetti dopo i 50 anni, con picchi fino al 7.5% nel sottogruppo dei pazienti anziani ricoverati. Negli anziani, l'ipercalcemia è per lo più conseguenza di una neoplasia maligna (carcinoma mammario metastatico, mieloma multiplo) o di un iperparatiroidismo primitivo (insieme rappresentano il 90% di tutte le cause), subito seguiti dalla milk alkali syndrome (assunzione quotidiana di carbonato di calcio utilizzato per la prevenzione primaria e secondaria delle fratture su base osteoporotica), dall'immobilizzazione (stimolazione osteoclastica e depressione osteoblastica) e dall'uso di farmaci (litio, tiazidici, ecc.). Particolarmente delicata è la gestione dell'ipercalcemia acuta severa nell'anziano: infatti, se da un lato un'eccessiva idratazione (> 500 ml/h di sol. fis. NaCl 0.9%) aumenta significativamente il rischio di edema polmonare, dall'altro l'infusione di furosemide (a scopo calciurico) rischia di peggiorare lo stato di disidratazione con cui il soggetto solitamente si presenta⁴. L'ipercalcemia severa è direttamente correlata alla mortalità e, pertanto, va assolutamente corretta.

Ipomagnesemia. Concentrazione sierica di magnesio < 1.4 mEq/L (< 0.7 mmol/l; < 1.8 mg/dl). Studi condotti nei dipartimenti geriatrici e nelle unità di terapia intensiva mostrano una prevalenza di ipomagnesemia rispettivamente del 36 e 60%⁵, dato in assoluta discordanza con la bassa frequenza con cui tale condizione morbosa viene ricercata e indagata dal medico. Nell'anziano malnutrizione, alcool, uso di diuretici, vomito e diarrea protratti ne rappresentano le cause principali. Inoltre, negli ultimi anni, si è configurata una nuova entità eziologica basata sull'utilizzo degli inibitori di pompa protonica, di cui gli anziani fanno largo uso (patogenesi non chiara). A seguito della stretta relazione tra ipomagnesemia e mortalità, risulta necessario correggere l'ipomagnesemia grave (< 1 mEq/L associata a manifestazioni neurologiche e neuromuscolari), facendo ricorso anche a schemi di infusione ev che prevedano l'utilizzo di cloruro di magnesio (da preferire

ma di difficile reperimento in Italia) o di solfato di magnesio (1-2 g in 100 ml di sol. fis. NaCl 0.9% in 5-10 minuti, eventualmente seguito da infusione continua). Nell'anziano, a scopo precauzionale, risulta necessario effettuare una valutazione della frequenza respiratoria (rischio di arresto respiratorio) e della funzionalità renale (l'insufficienza è incompatibile con l'utilizzo del Mg) prima dell'integrazione e.v.

Bibliografia essenziale

1. Pfitzenmeyer P, et al. Arch Gerontol Geriatr 2007, 45: 151-7.
2. Zochling J, et al. Clin Rheumatol 2005, 24: 576-82.
3. Walker Harris V, et al. Thyroid 2009, 19: 967-73.
4. Moe SM. Prim Care 2008, 35: 215-37.
5. Arinzon Z, et al. Arch Gerontol Geriatr 2010, 51: 36-40.

Recommendations

Michele Zini

UO Endocrinologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

Ipertiroidismo. Nell'anziano le forme nodulari di ipertiroidismo sono più frequenti rispetto all'età giovanile, e si riduce l'incidenza delle forme diffuse. Nell'anziano l'ipertiroidismo può avere conseguenze cliniche maggiori, soprattutto sul cuore e sull'osso. In particolare, è dimostrato che pazienti anziani con ipertiroidismo anche nella forma subclinica hanno maggiore incidenza di tachiaritmie e disfunzione diastolica, e forse hanno maggiore mortalità.

Il trattamento dell'ipertiroidismo nell'anziano si avvale, rispetto al giovane, di un maggiore uso del radioiodio, con minore ricorso alla chirurgia.

Rispetto al giovane, aumenta la propensione al trattamento anche dell'ipertiroidismo subclinico. Mentre ci sono pochi dubbi sull'utilità di trattare gli anziani con ipertiroidismo subclinico quando il TSH è soppresso (anche se

questo non verrà fatto necessariamente in tutti i pazienti), il trattamento dei pazienti con TSH ridotto ma non soppresso richiede valutazione individualizzata. Una proposta potrebbe essere di trattare gli anziani con TSH ridotto solo se hanno o hanno avuto aritmie significative (es. fibrillazione atriale).

L'ipertiroidismo rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di osteoporosi, e questo è vero soprattutto nella donna in post-menopausa. È incerto se le donne ipertiroidee in post-menopausa abbiano aumentato rischio di fratture. Per questa ragione, la presenza di osteoporosi non rappresenta di per sé una indicazione al trattamento dell'ipertiroidismo subclinico.

Deficit di GH. Le linee-guida del 2007 sul deficit di GH nell'adulto contengono un capitolo dedicato all'anziano, nel quale vengono rilasciate queste raccomandazioni:

- il fisiologico declino dell'asse GH/IGF-1 correlato con l'età non richiede sostituzione farmacologica;
- i pazienti anziani con documentato deficit di GH dovrebbero essere trattati;
- gli anziani sviluppano più facilmente effetti collaterali durante somministrazione di GH;
- se si ritiene di istituire terapia con GH, questa deve essere condotta con dosi basse.

Gozzo e carcinoma tiroideo. La prevalenza di noduli tiroidei nell'anziano è molto elevata. Nella maggior parte dei casi il riscontro avviene oggi in modo casuale, trattandosi quasi sempre di lesioni nodulari di piccole dimensioni e asintomatiche. Peraltro, i carcinomi tiroidei riscontrati casualmente pongono gli stessi problemi diagnostici dei noduli palpabili e/o sintomatici, e l'aggressività dei carcinomi di incidentale riscontro non è trascurabile.

Il trattamento con tiroxina per il gozzo, oggi ritenuto spesso inappropriato anche nella popolazione giovanile, è controindicato nell'anziano, ove è associato a tossicità cardiaca ed ossea.

Nei pazienti anziani in trattamento soppressivo con tiroxina per carcinoma tiroideo, l'indi-

cazione a mantenere il TSH nel range di soppressione non deve essere intesa in modo rigido. In caso di tumore tiroideo non ad alto rischio, in caso di lungo follow-up libero da malattia, e in caso di elementi clinici che suggeriscano riduzione posologica di tiroxina, è sufficiente mantenere il TSH solo ridotto e non soppresso o anche ai limiti inferiori della norma.

Disturbi elettrolitici. Nell'anziano è di frequente riscontro l'ipovitaminosi D, che quando è severa può portare ad ipocalcemia. È indicata la correzione del deficit di vitamina D con adeguato apporto esogeno di colecalciferolo.

L'ipercalcemia, ben tollerata nel giovane anche quando è di grado elevato, nell'anziano genera sintomi e segni anche quando è modesta: rallentamento ideopsicomotorio, stato confusionale, disidratazione. La correzione deve essere pronta, e si basa sull'idratazione e sulla somministrazione di bisfosfonati e.v.

In generale, la capacità di un anziano di adattarsi a tutti gli squilibri idroelettrolitici è ridotta, e quindi si tratta di una popolazione esposta a rischi in questo settore.

Aula 4

“Diabesity”: which therapeutic tools?

GLP-1: beyond the glyceemic effect

Olga Disoteo

SC di Diabetologia, A.O. Niguarda Cà Granda, Milano

La funzione primaria del GLP-1 è la stimolazione della secrezione insulinica in base alle concentrazioni di glucosio presenti nel sangue. Tale correlazione con le concentrazioni glicemiche impedisce la secrezione di quantità eccessive di insulina, che porterebbero all'insorgenza di ipoglicemia.

Il GLP-1 inoltre:

- sopprime il rilascio di glucagone, inappropriatamente elevato nei diabetici di tipo 2;
- agisce sul cervello stimolando il senso di sazietà;
- rallenta lo svuotamento gastrico, favorendo un lento e graduale assorbimento dei nutrienti e limitando il verificarsi di picchi iperglicemici post-prandiali;
- in studi condotti su animali incrementa la massa beta-cellulare, stimolando la rigenerazione delle cellule pancreatiche;
- in alcuni studi sull'uomo ha dimostrato di migliorare la funzionalità delle cellule beta,

dato di notevole importanza nel diabete mellito tipo 2, dove è dimostrata la riduzione della loro funzionalità con l'avanzare della patologia.

L'impiego in clinica degli analoghi e dei mimetici del GLP-1, ma anche degli inibitori del DPP-IV, ha portato all'identificazione di ulteriori azioni che possono essere particolarmente favorevoli nel trattamento del paziente con diabete mellito tipo 2. Tra questi effetti sono da ricordare quelli sul peso corporeo, più marcati per i farmaci long-acting, sul profilo lipidico (incremento del colesterolo HDL e riduzione dei trigliceridi), sulla pressione arteriosa, sulla contrattilità miocardica.

Per quanto riguarda gli effetti sul peso corporeo, sono in corso, sia per liraglutide che per exenatide LAR, studi che indagano tali effetti in pazienti obesi non diabetici, al fine di poter impiegare questi farmaci nel trattamento dell'obesità.

Metformin: still of use?

Maurizio Patrone

Struttura di diabetologia, endocrinologia e malattie metaboliche – Ospedale Villa Scassi, Genova

Nel diabete mellito tipo 2, qualora l'intervento sullo stile di vita risulti inefficace nel ridurre o mantenere i valori di $HbA_{1c} < 7\%$ e si decida di associare una terapia farmacologica, il farmaco di prima scelta è la metformina, soprattutto se in presenza di sovrappeso e di normopeso (1).

La metformina è efficace nel ridurre i valori di emoglobina glicata tanto quanto gli altri ipoglicemizzanti orali (glitazoni, sulfoni-

luree, repaglinide, inibitori DPP-4 e analoghi del GLP-1). Comunque tutti risultano essere meno efficaci rispetto all'insulina.

In molti pazienti, non in buon controllo in monoterapia, è necessario associare due o più farmaci, di cui almeno uno deve essere la metformina, tranne che nei casi di manifestazioni cliniche di intolleranza (più comunemente disturbi gastroenterici), in cui deve essere ridotto il dosaggio alla dose minima tollerata

o altrimenti sospesa, oppure in caso di insufficienza renale in cui va comunque sospesa.

Dagli studi di metanalisi la metformina in monoterapia è in grado di ridurre i valori di emoglobina glicata di circa 1–1.5%. Nello studio UKPDS, gli end-point relativi alla microangiopatia diabetica (inclusa retinopatia e nefropatia) si riducevano del 37% per ogni punto percentuale di riduzione della HbA_{1c}, senza alcuna soglia minima (2). Questo dato rafforza in maniera definitiva l'efficacia del farmaco.

Inoltre nell'UKPDS, i pazienti assegnati alla terapia intensiva dimostravano un maggiore aumento di peso in 10 anni (3.1 kg), ulteriormente accresciuto in quelli trattati con insulina (4.0 kg), cosa che non è stata dimostrata con l'utilizzo della metformina (3).

Non esistono evidenze che un farmaco o una terapia sia preferibile ad altri, con la sola esclusione della metformina nei pazienti diabetici in sovrappeso.

Nei diabetici, l'adesione alla terapia è troppo spesso scarsa e, in generale, questa migliora per i farmaci assunti una sola volta al giorno. Questo potrebbe rappresentare un limite all'utilizzo della metformina, vista l'abituale necessità di plurisomministrazione giornaliera e la frequenza della comparsa di effetti collaterali.

Nell'UKPDS la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze (eventi legati al diabete), accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento di peso. Tale evidenza è preceduta e confermata da vaste metanalisi (4).

L'efficacia della metformina viene mantenuta anche in combinazione con secretagoghi e con i glitazoni ed è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die, dose peraltro non raggiungibile con le associazioni sulfaniluree + metformina attualmente disponibili.

La metformina si è dimostrata parimenti efficace anche in assenza di sovrappeso e, in questi pazienti, può essere comunque considerata come prima scelta. La terapia con metformina deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina, senza

scendere al di sotto del dosaggio di 2 g/die. Nello studio HOME (*Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects*), la terapia combinata metformina + insulina, confrontata con sola insulina, ha determinato, dopo un follow-up di 4.3 anni, minore incremento ponderale, riduzione dei valori di HbA_{1c}, del fabbisogno insulinico e degli eventi macrovascolari.

All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali, ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4–6 settimane. È stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave con incidenza stimata in 3 casi per 100.000, che ne controindica l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato < 60 ml/min o creatinemia > 1.5 mg/dl). Il farmaco è utilizzabile, secondo alcuni, con cautela fino a 30 ml/min, purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale. Alcuni dati indicano, tuttavia, che l'incremento dell'acido lattico nei pazienti in terapia con metformina non differisce significativamente rispetto ai pazienti che assumono altre terapie. Ad oggi, non è ancora del tutto chiaro il meccanismo alla base dell'azione ipoglicemizzante della metformina. In considerazione della confermata efficacia in monoterapia, del basso profilo di rischio per effetti collaterali e del bassissimo costo, la metformina resta il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2. In conclusione le recenti linee guida raccomandano di:

1. Iniziare una terapia farmacologica orale con metformina quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati (HbA_{1c} < 7%). Mantenere e rinforzare sempre l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita.
2. La metformina va prescritta a basse dosi da incrementare nel tempo, al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Controllare periodicamente la funzione renale. Utilizzare particolare cautela per filtrato glomerulare < 60 ml/min e sospendere per filtrato glome-

ulare < 30 ml/min o valori di creatininemia pari a 1.5-1.6 mg/dl o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta; in caso di controindicazioni o di intolleranza, passare direttamente ai farmaci di seconda linea.

Bibliografia essenziale

1. SID – AMD. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000, 21: 405-12.
3. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1999, 22: 33-7.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998, 352: 854-65.

Anorectic drugs: how far is the future?

Federico Vignati, Fabrizio Muratori, Gianleone Di Sacco

SC di Endocrinologia, A.O. Niguarda Cà Granda, Milano

Mai come ora, dopo il ritiro mondiale di rimonabant nel 2008 e la sospensione in Europa della sibutramina nel 2010, è necessaria una riflessione su quale possa essere il futuro di nuovi eventuali farmaci ad azione anoressante nel trattamento di sovrappeso ed obesità.

Ruolo dei farmaci nel trattamento dell'obesità. Il compito principale del farmaco per il controllo del peso corporeo è di consentire a un numero maggiore di pazienti di aderire alle prescrizioni raggiungendo e mantenendo gli obiettivi prefissati. In pratica, non è tanto importante che il farmaco aumenti il numero di chili persi in coloro che riescono a seguire una dieta alimentare corretta; il vero obiettivo dell'uso dei farmaci è quello di permettere di aderire alla dieta anche a coloro che, altrimenti, non ci riuscirebbero.

USA – EUROPA: un oceano di differenze. Sia la facilità all'impiego che la disponibilità di molecole è molto differente fra USA ed Europa. Se negli USA sono ancora presenti tutte le molecole anoressanti con meccanismo d'azione noradrenergico e (al settembre 2010) la sibutramina, in Europa, un differente atteggiamento delle autorità regolatorie, una minore propensione alla prescrizione da parte dei medici ed una maggiore diffidenza da parte dei pazienti, hanno ridotto/eliminato la disponibilità

di queste molecole in maniera non uniforme nei diversi Paesi membri della EU.

In Italia l'unico farmaco ad azione centrale tuttora prescrivibile è la fendimetrazina, solo da parte di medici specialisti, previa compilazione di un piano di trattamento attestante che il paziente presenta un BMI > 30.

Il futuro. Cinque farmaci sono in fase avanzata di studio e sembrano particolarmente promettenti; in tre di questi si tratta di associazioni di due farmaci già in commercio, mentre due sono costituiti da un nuovo principio attivo. L'associazione di **fentermina e topiramato** è allo stato più avanzato di ricerca: ha terminato la fase III ed è stato presentato all'FDA nel dicembre u.s. Questa associazione è stata studiata ormai in più di 4500 soggetti obesi e/o diabetici e sembra essere in grado di determinare un calo ponderale medio di circa 14% (nel 79% dei soggetti > 5%). Notevole il calo di Hb glicata nei soggetti diabetici (- 1.6%) Tutti gli studi sono caratterizzati da una bassa percentuale di drop-out, sempre inferiore a quella osservata nei soggetti trattati con placebo.

Ha terminato la fase III anche l'associazione di **bupropione e naltrexone**, studiata in circa 4500 pazienti obesi e/o diabetici. Sebbene meno efficace della precedente associazione, anche in questo caso la percentuale di soggetti

che ottiene una perdita di peso > 5% è significativa (52% vs 17% con placebo) e, nei soggetti diabetici è significativa la riduzione di Hb glicata (-0.6 vs 0.15). Bassa la percentuale di drop-out nei soggetti trattati (24% vs 68% nei placebo).

Ha completato invece la fase IIb l'associazione **bupropione e zonisamide**. Nello studio di 24 settimane su 320 soggetti la perdita media è stata del 9.9% vs 1.7 % nel placebo. L'82% circa dei soggetti ha perso più del 5% del peso rispetto al 19% dei placebo.

In Fase IIb è la **tesofensina**, un inibitore del reuptake di noradrenalina, serotonina e dopamina. In uno studio di 204 soggetti la perdita di peso media osservata dopo 24 settimane è stata di circa il 10% verso il 2% del placebo.

Ultimo farmaco è la **lorcaserina**, un agonista della serotonina selettivo per i recettori 2C, che non presenterebbe i rischi di impiego della fenfluramina.

Da questi dati preliminari emerge che tutti questi farmaci sembrano essere più efficaci o parimenti efficaci (lorcaserina) rispetto a quelli finora utilizzati, conservando un buon profilo di sicurezza e sembrano soddisfare i criteri della FDA per l'approvazione all'immissione in commercio (con l'eccezione della lorcaserina). Sarà interessante scoprire se, nel caso di introduzione sul mercato statunitense, anche il CHMP europeo assumerà una posizione simile a quella della FDA o se, come più probabile, vista l'esperienza con sibutramina, riterrà opportuno promuovere ulteriori studi.

Bibliografia essenziale

1. Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993, 119: 707-13.
2. Stafford RS, Radley DC. National trends in antiobesity medication use. *Arch Intern Med* 2003, 163: 1046-50.

Recommendations

Edoardo Guastamacchia

Aula 5

Patients Organizations: La Giornata della Tiroide e le strategie future

La giornata della Tiroide

P. Polano

ATTA Lazio

Dove siamo con la profilassi iodica?

Daniela Agrimi

Ambulatorio di Endocrinologia, Distretto Socio Sanitario di Mesagne - AUSL N. 1 di Brindisi

La salute è un bisogno umano fondamentale, essenziale ai singoli individui come alla società.

I principali determinanti di salute sono le condizioni di vita (cultura, organizzazione sociale, condizione economica, contesto ambientale), al pari dei comportamenti personali e sociali. Accrescere la capacità di ognuno di noi di controllare la propria salute attraverso il governo dei fattori che la influenzano è un obiettivo fondamentale nella promozione della salute. Impegnarsi nella costruzione di comunità competenti, che investono sul proprio empowerment, è ormai una strategia prioritaria! Una promozione della salute di successo si realizza con un approccio globale di sistema che coinvolga tutti gli attori sociali. La prevenzione dei disordini da carenza iodica richiede strategie d'intervento in grado di trasformare ogni singolo cittadino in un alleato convinto.

Il programma nazionale di iodoprofilassi, attivato con la Legge n. 55 del 21 marzo 2005, può realizzare i suoi obiettivi se opportunamente rafforzato dall'azione di comunità. I dati OSNAMI dimostrano, infatti, che il programma non ha ancora raggiunto standard di efficienza e di efficacia adeguati:

- la frequenza TSH neonatale > 5 mUI/L, pur risultando significativamente ridotta nel 2008 rispetto al 2004 (5.49% vs 6.25%, $P < 0.01$), dimostra un'invariata situazione di lieve carenza iodica;

- il trend di vendite di sale iodato rispetto al sale non iodato è in aumento (31% nel 2006; 35% nel 2007; 37% nel 2008), ma non ha raggiunto quel 90% di vendita di sale iodato che WHO indica come di successo;
- il 95% dei campioni esaminati di sale commercializzato è risultato conforme alle specifiche prescritte dalla legge per il contenuto di iodio (iodio compreso tra 24 e 42 mg/kg di sale);
- la biofortificazione agronomica: il consumo di prodotti vegetali (patate, carote) arricchiti in iodio influenza l'intake complessivo, pur non coprendone il fabbisogno giornaliero;
- il piano di monitoraggio nazionale dello stato di iodocarenza nella popolazione scolare (in via di conclusione).

Il programma nazionale di iodoprofilassi va sostenuto ed implementato nell'ambito di una più ampia strategia preventiva finalizzata alla riduzione complessiva dell'introito giornaliero di sale. Ai fini della prevenzione delle malattie cardiovascolari e di altre malattie (cancro gastrico, nefrolitiasi), infatti, il consumo di sale deve essere ridotto a < 5 g/die (o 2 g di sodio), assicurando al contempo una adeguata iodinazione del sale (rapporto congiunto OMS-WHO-FAO, 2003).

Tali obiettivi sono perseguiti dal program-

ma “Guadagnare salute: rendere facili le scelte salutari”, promosso dal Ministero della Salute in collaborazione, tra gli altri, con GIRCISI (Gruppo di Lavoro Intersocietario per la Riduzione del Consumo di Sale in Italia). Ne è nato il progetto “Buone pratiche sull’alimentazione: valutazione del contenuto di sodio, potassio e iodio nella dieta degli italiani”. I dati preliminari forniti depongono per un consumo medio di sale tuttora molto elevato nella popolazione italiana (la media generale dell’escrezione di cloruro di sodio nelle 24 ore si attesta intorno agli 11 grammi negli uomini ed 8 nelle donne), con valori più alti negli uomini che nelle donne, nei soggetti sovrappeso od obesi rispetto ai normopeso e nelle regioni centro-meridionali rispetto a quelle settentrionali.

L’apporto di sale nell’alimentazione è dovuto:

- sodio contenuto “naturalmente” negli alimenti (10%);
- sale aggiunto nei prodotti trasformati (55%);
- apporto discrezionale di sale (il 35%).

Pertanto il sale aggiunto nei processi industriali rappresenta più della metà del consumo individuale totale! Tra i prodotti trasformati, il pane, alimento presente tutti i giorni sulle nostre tavole e consumato da bambini ed adulti, è una delle principali fonti di sale. Da recenti analisi è emerso che il contenuto di sale in campioni di pane raccolti nelle diverse regioni italiane è superiore a quello auspicabile, essendo pari in media a circa 1.5 g per 100 grammi

di prodotto finito. I Protocolli d’intesa stipulati nel luglio 2009 tra il Ministero della Salute e le Associazioni della panificazione hanno permesso di concordare le modalità di intervento per una riduzione graduale del sale nel pane, pari al 15% entro l’anno 2011, nonché per la produzione di una tipologia di pane con un contenuto di sale minore del 50% di quello ora mediamente utilizzato.

La riduzione del consumo di sale è compatibile con la iodoprofilassi: la quantità di iodio aggiunto al sale da cucina (30 mg/Kg) consente un apporto iodico adeguato con un consumo di sale contenuto nei limiti suggeriti (4-5 g di sale), essendo la RDA dello iodio nell’adulto pari a 150 µg/die.

Nella Conferenza Stato Regioni del 29 aprile 2010 la iodoprofilassi è stata inserita all’interno del Piano Nazionale di Prevenzione PNP 2010-2012.

Appare, pertanto, sempre più necessario il coinvolgimento delle organizzazioni no profit, nella pianificazione, realizzazione e valutazione degli interventi specifici di educazione alla salute.

Un’interazione efficace con gli enti istituzionali e non richiede solide basi; è fondamentale, pertanto, richiamare le organizzazioni non profit verso scelte e percorsi orientati ad aumentarne le conoscenze e le competenze di merito, la capacità di mediazione e di advocacy, nonché di valutazione degli interventi (misurare cosa capita e perchè).

Verso un Comitato per la Giornata della Tiroide

Emma Bernini

AIBAT

Sensibilizzare i Medici di Medicina Generale: L’esperienza “UNIAMO”

Renza Barbon

Briefing sulle attività svolte da AFADOC e AIPAD nel 2010

Cinzia Sacchetti, Antonella Campo dall'Orto

Le prospettive future

Elio Bonfanti

Federape

Conclusioni

Dominique Van Doorne

Endocrinologia, Roma

Negli ultimi anni stiamo assistendo ad una crescita del numero delle Associazioni dei Pazienti e della qualità del loro operato. L'impegno delle Associazioni dei Pazienti è partito dalla constatazione che gli strumenti di informazione e supporto alle persone affette da malattie della tiroide o altre endocrinopatie non erano sufficienti. Era quindi necessario operare, tramite associazioni di volontariato, iniziative di informazione, materiale educativo cartaceo ed informatico ed il contatto con i media, un progressivo miglioramento della conoscenza di queste malattie e della loro gestione nella vita di tutti i giorni. Gli eventi organizzati nel 2010 sono il risultato di una collaborazione sempre più stretta e proficua tra le Associazioni dei Pazienti ed i medici, con il supporto delle principali società scientifiche A.I.T. A.M.E. e S.I.E. Grazie a tali sinergie si è potuta organizzare, per la prima volta, la Giornata Nazionale della Tiroide, alla quale hanno partecipato 39 città in tutta Italia, con la realizzazione di ben 60 eventi. La Giornata ha visto una grande affluenza di cittadini che si sono sottoposti ai controlli tiroidei gratuiti ed hanno assistito ai numerosi incontri informativi, permettendo così di rac-

cogliere importanti dati, che, analizzati unitariamente a quelli raccolti in tutta Italia, contribuiranno a rendere più chiara la prevalenza della patologia tiroidea sulla popolazione italiana. La collaborazione tra medici ed Associazioni dei Pazienti è stata fondamentale ed ha permesso di offrire un alto livello di qualità dell'informazione medica, con particolare riguardo alla prevenzione di disfunzioni tiroidee prima, durante e dopo la gravidanza ed alla necessità di un corretto apporto di iodio sin dalla gravidanza e durante tutta la vita. L'obiettivo futuro è quello di inserire la Giornata della Tiroide nell'ambito della Giornata Europea della Tiroide, nonché di rafforzare l'operato delle Associazioni dei Pazienti attraverso una collaborazione reciproca, volta anche ad aumentarne il numero su tutto il territorio nazionale, affinché tutte le regioni d'Italia abbiano almeno una Associazione attiva di Pazienti con Malattie Tiroidee.

Da molti anni, instancabilmente, AFADOC e AIPAD svolgono un ruolo molto importante per una corretta informazione e per il supporto ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita ed ai pazienti affetti da Morbo di Addison. Anche quest'anno hanno organiz-

zato diversi eventi che hanno riscosso molto successo ed ammirazione anche tra i colleghi endocrinologi che vi hanno partecipato.

Anche ANIPI è tra le Associazioni più attive in Italia e quest'anno, oltre ad avere partecipato a numerosi congressi, si sta prodigando per avere, in tutte le Regioni, gli stessi diritti all'esenzione per gli esami e per i farmaci.

Infine parleremo delle malattie rare in Endocrinologia, poco conosciute e pertanto diagnosticate con molto ritardo. La Federazione Italiana per le Malattie Rare, UNIAMO FIMR, molto attiva su tutto il territorio nazionale, si sta occupando di far conoscere le malattie rare presso i medici di base/pediatri attraverso dei corsi specifici. I dati epidemiologici riferiti all'età pediatrica, infatti, ci dicono che circa 1 persona su 200 è affetta da una condizione clinica rara ad alta complessità assistenziale. Se quindi si considera in termini globali la categoria dei malati rari (e non in base alla bassa prevalenza di ogni singola e differente condizione) siamo di fronte a numeri di grandissima rilevanza sanitaria. Il corso **“Conoscere per assistere”** è rivolto a professionisti in ambito pediatrico e di medicina dell'adulto prevalentemente operanti a livello territoriale (pediatri di famiglia e medici di medicina generale) e ha l'obiettivo di formare i partecipanti ad una nuova sensi-

bilità diagnostica ma soprattutto assistenziale di fronte al malato (bambino o adulto) affetto da malattia rara. Le problematiche assistenziali quotidiane di questi malati sono estremamente trasversali alle diverse condizioni.

Il sapere è un bisogno essenziale non solo per i malati rari, i familiari, coloro che curano i malati rari, o possono decidere quali cure, terapie e assistenza il Servizio Sanitario può fornire. È essenziale anche per le associazioni, per tutti quegli organismi che nascono per meglio rappresentare alla politica, alla scienza e all'opinione pubblica, la complessa realtà delle malattie rare. Da queste riflessioni nasce il progetto MOMO di UNIAMO, che si rivolge alle Associazioni di Pazienti che si occupano anche di malattie rare. Il corso tocca argomenti attualissimi come l'aggiornamento sulla cornice politico-istituzionale riguardo le malattie rare, i sistemi Welfare regionali e fornisce gli strumenti strategici per un maggior sviluppo delle Associazioni di Pazienti.

Le Associazioni dei Pazienti ringraziano l'A.M.E. per l'opportunità di partecipare al Congresso di Napoli e sperano di incontrare tanti medici disponibili a collaborare con loro, allo scopo di migliorare la qualità del Servizio Sanitario e di garantire a tutti il diritto alla salute.

Simposi

11.30-13.00

Aula 1

Diet and lifestyle for metabolic syndrome

(con Associazione Dietologi Italiani)

Metabolic Syndrome and Nutrigenomic

Giuseppe Fatati, Matteo Papi

Struttura Complessa di Diabetologia e Dietologia, Az. Osp. S.Maria, Terni

Introduzione. Nell'ultimo secolo, contemporaneamente ai cambiamenti degli stili di vita, si è registrato un drammatico incremento mondiale nell'incidenza dell'obesità e delle patologie metaboliche: in Italia almeno la metà della popolazione adulta ha problemi di sovrappeso e/o obesità. Per capire i rapporti tra obesità e patologia metabolica è necessario considerare il nostro organismo un sistema chiuso dove singole modificazioni endocrino-metaboliche sono in grado di causare a cascata eventi complessi (1).

La Sindrome Metabolica. Vaghe nel 1956 definì sindrome dell'obesità androide l'associazione di obesità addominale, diabete e gotta e dieci anni più tardi Avogaro e Crepaldi utilizzarono il termine di sindrome plurimetabolica. Nel 1998 la commissione consultiva del WHO ha indicato che per Sindrome Metabolica (MS) debba intendersi l'associazione di ridotta tolleranza al glucosio o diabete tipo 2 ed insulino-resistenza con almeno altre due alterazioni tra ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e/o ridotto colesterolo HDL, obesità centrale e microalbuminuria. Nel 2001 il Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III - ATP III) ha stabilito che per identificare la sindrome è sufficiente la presenza nello stesso paziente di tre o più dei seguenti disordini: circonferenza vita ≥ 102 cm

nei maschi, ≥ 88 cm nelle femmine; glicemia a digiuno > 110 mg/dL; ipertensione arteriosa ($\geq 130/85$ mm Hg); ipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL); ridotto colesterolo HDL (≤ 40 mg/dL nei maschi; ≤ 50 mg/dL nelle femmine). Nel 2005 l'IDF (International Diabetes Federation) ha proposto una nuova classificazione che prevede l'obesità centrale come elemento essenziale per la diagnosi, modificando i parametri della circonferenza vita e differenziandoli per i vari gruppi etnici. Le principali Società Scientifiche Americane hanno formulato un forte richiamo alla necessità di una definizione condivisa in grado di evitare interpretazioni non corrette, ribadendo che la MS è un cluster di fattori di rischio cardiovascolari e che ci dovrebbero essere cut-points regionali per la circonferenza vita. Le difficoltà incontrate nella definizione della SM sono legate ai molteplici fenotipi di presentazione e a quadri clinici che possono cambiare, anche in relazione a fenomeni parafisiologici come l'invecchiamento e la menopausa (2).

Sindrome metabolica e nutrigenomica. Le cause della MS sono multifattoriali e risentono di fattori genetici ed ambientali. Molti condividono l'ipotesi secondo la quale le patologie croniche sono provocate da un insieme di varianti genetiche che contribuiscono allo sviluppo della malattia. La sindrome metabolica è il risultato dell'incontro di due network, quello sociale (ambiente) e quello genetico-metabolico (indi-

viduo). Recentemente si è affermata una nuova disciplina, la Nutrigenomica, che è la scienza che applica le conoscenze del genoma umano alla nutrizione, che può essere distinta in:

- nutrigenetica, che valuta come particolari polimorfismi genetici possano influenzare il metabolismo ed il significato fisiologico di alcuni nutrienti;
- nutrigenomica, vera e propria, che considera il possibile effetto modulatore di alcuni componenti di alimenti sull'espressione genica.

Ricerca scientifica. Le conseguenze del nostro stile alimentare dipendono dal profilo genetico, ma anche l'avverarsi del destino trascritto nei geni può essere, a sua volta, rallentato o anticipato dallo stile alimentare; seguendo questo ragionamento, non è difficile immaginare con quanto entusiasmo i ricercatori si siano impegnati nello studio delle basi molecolari dell'interazione tra i componenti individuali del cibo da una parte e il genoma e il metabolismo del singolo dall'altra. Esistono predisposizioni razziali, etniche e familiari, nella risposta a determinati nutrienti e ciò spiega perché le risposte cliniche, ad esempio ai fitoestrogeni o alla soia, siano diverse nelle donne indiane rispetto alle donne europee. I nutrienti possono avere effetto diretto e indiretto sull'espressione genica: esempio tipico di fattori di trascrizione sensibili ai nutrienti sono i PPARs, che hanno un ruolo chiave nell'eziopatogenesi della Sindrome Metabolica. Acidi grassi, quali palmitico, oleico, linolenico, arachidonico, linoleico e gli eicosanoidi, sono ligandi per i recettori nu-

cleari PPAR, che quindi si comportano come sensori. Anche la vitamina A è in grado di legare direttamente recettori nucleari e influenzare l'espressione genica (3).

Conclusioni. Nel 2000 la nutrigenomica si è imposta come nuovo campo di ricerca e gli scienziati hanno ipotizzato grandi cambiamenti nella produzione, nella trasformazione e nel consumo degli alimenti. Questa scienza ha reali potenzialità di portare all'elaborazione di diete personalizzate specifiche per il corredo genetico dei singoli soggetti. La nutrigenomica dovrebbe, inoltre, chiarire le interazioni tra alimenti e ambiente che, nella MS, sono in grado di procurare la disfunzione endoteliale, considerata il collante delle modificazioni endocrinometaboliche che influenzano negativamente il rischio cardiovascolare (4).

Bibliografia

1. Fatati G, Mirri E, Coaccioli S. Effects of visceral fat accumulation in obesity and type 2 diabetes. *MJNM* 2009, 2: 111-8.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009, 120: 1640-5.
3. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005, 19: 1602-16.
4. Talmud PJ. Gene environment interaction and its impact on coronary heart disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007, 17: 148-52.

Diet and pediatric obesity

Nicola Cecchi

Servizio Nutrizione Clinica e N.A.D., AORN Santobono - Pausilipon, Napoli

In Italia la prevalenza di obesità in età evolutiva ha raggiunto livelli tanto elevati da detenere la maglia nera in Europa. In alcune regioni del Sud, come ad esempio la Campania, la prevalenza in età pediatrica ha raggiunto il 28% per il sovrappeso ed il 21% di obesità, ed

il trend è in costante aumento. È da considerarsi un problema di salute pubblica, constatato anche il fatto che il 60-70% dei casi di obesità in età pediatrica evolve verso un'obesità in età adulta. In età evolutiva hanno cominciato a esplicitarsi patologie di esclusiva pertinenza

dell'età adulta, quali il diabete di tipo 2 e la sindrome metabolica, conseguenze del sovrappeso e dell'obesità, con la loro scia di complicanze cardio e cerebrovascolari. Tali condizioni patologiche, in genere, possono essere evitate o almeno ridimensionate con un miglior controllo del peso e con un incremento dell'attività fisica. Le strategie preventive e terapeutiche nei confronti dell'epidemia di obesità in corso richiedono un nuovo approccio concettuale e operativo alla luce dei recenti sviluppi della ricerca scientifica. Finora tali strategie sono state implementate in età scolare e soprattutto durante l'adolescenza, ottenendo per il momento risultati deludenti nel medio/lungo termine.

Importanti studi epidemiologici longitudinali mettono sempre più in evidenza quali sono i più significativi fattori ambientali "protettivi" e "di rischio", che, agendo durante periodi critici, quale il periodo che va dalla vita intrauterina ai primissimi anni di vita (programming intra- ed extra-uterino dell'obesità), condizionano la storia naturale della predisposizione o meno all'obesità e alle complicanze metaboliche associate. In questo ambito la funzione del Pediatra assume un ruolo centrale.

Definizione di Obesità in pediatria. La definizione di sovrappeso-obesità in età evolutiva è più complessa rispetto all'adulto. La crescita ponderale si calcola facendo riferimento alle tabelle dei percentili, grafici che riuniscono i valori percentuali del peso, altezza e BMI. Si definisce Sovrappeso un valore tra 85° e 95° percentile e Obesità un valore $\geq 95^\circ$ percentile.

Discussione. Vi è sufficiente evidenza che fattori ambientali che agiscono precocemente (vita intrauterina e infanzia), e in particolare l'alimentazione, possano "programmare" in modo permanente la regolazione del metabolismo energetico, influenzando il futuro rischio di sviluppare obesità e complicanze metaboliche.

Questa evidenza suggerisce la necessità di indirizzare in modo più mirato le strategie preventive in tali periodi della crescita attraverso piani per la salute, integrati e sinergici da parte dei servizi sanitari e di tutta la società. Occorre pertanto agire prima e meglio, anche con la finalità di ridurre i costi sanitari e sociali dell'obesità.

In particolare, il pediatra di famiglia (PdF) potrebbe esercitare, in maniera continuativa, una più incisiva azione di prevenzione e contrasto nei confronti dell'obesità. Nell'ambito della **prevenzione primaria**, il PdF ha un autorevole ruolo di "guida anticipatoria", nel sostenere attivamente le competenze educative genitoriali per la promozione di stili di vita sani che possiamo così indicare:

- sostenere l'allattamento protratto al seno;
- svezzare a 6 mesi;
- prevenire un'alimentazione con eccesso di proteine animali e deficit di grassi salutari nei primi 2 anni di vita;
- contenere l'intake lipidico dopo i 2 anni;
- rimarcare l'importanza della prima colazione;
- contrastare il consumo di bevande zuccherate;
- aumentare il consumo di frutta e verdura;
- prevenire la sedentarietà: contenere il tempo di esposizione alla TV, promuovere giochi di movimento, camminare il più possibile, fare le scale a piedi, ecc.

Nell'ambito della **prevenzione secondaria**, il PdF ha l'importante compito di intercettare/trattare "precocemente" i soggetti a rischio. L'impiego di informazioni anamnestiche mirate e di semplici strumenti (bilancia, statimetro, metro flessibile per la misura della circonferenza addominale, tavole dei percentili) consente l'individuazione precoce dei profili di rischio, onde modulare appropriatamente gli interventi. A tale scopo è necessaria la valutazione dei seguenti dati:

- anamnesi neonatale (peso neonatale elevato o basso per l'età gestazionale);
- anamnesi familiare mirata per obesità e sindrome metabolica nei genitori. Prima dei 3 anni di età l'obesità dei genitori ha un valore predittivo per obesità nei figli maggiore dello stato del BMI del bambino; in seguito le condizioni personali del bambino diventano via via più rilevanti;
- monitoraggio antropometrico e della curva del BMI. Si possono utilizzare i percentili del BMI proposti dall'*International Obesity Task Force* (sec. Cole) per l'età 2-18 anni, in cui sono evidenziate le due fasce di so-

vrappeso e di obesità o i nuovi percentili OMS 2006 del BMI per l'età 0-5 anni. In tal modo si individuano i bambini con EAR (Early Adiposity Rebound) o con un iniziale sovrappeso, sui quali indirizzare un intervento personalizzato precoce prima che diventino obesi;

- misurazione della circonferenza addominale. Valori elevati dai 5 anni di età rappresentano anche nel bambino, come riconosciuto da tempo nell'adulto, un fattore di rischio altamente predittivo per lo sviluppo successivo di sindrome metabolica. La sua misurazione routinaria consente di identificare i bambini con "obesità androide": circonferenza addominale > 90 percentile secondo i percentili di McCarthy; si può utilizzare anche il rapporto circonferenza addominale/statura in cm ≥ 0.49 , dal momento che non sempre essi presentano un valore parallelamente elevato del BMI.

Quanto sopra detto richiede certamente una formazione specifica dei pediatri di famiglia, che comprenda anche l'acquisizione di

adeguate competenze di counselling per l'attuazione di efficaci programmi di prevenzione e trattamento precoci.

Bibliografia essenziale

1. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005, 330: 1357-64.
2. Freedman DS, Kettel Khan L, Serdula MK, et al. BMI rebound, childhood height and obesity among adults: the Bogalusa Heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25: 543-9.
3. Rolland Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, et al. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes* 2006, 30: S11-7.
4. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition. Implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005, 25: 82-6.
5. Zimmer P, Alberti G, Kaufman E, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007, 369: 2059-61.

Glycemic index and obesity

Vincenzo Novizio

U.O. Endocrinologia - A.O.R.N. "A. Cardarelli" - Napoli

Il sovrappeso e l'obesità sono condizioni cliniche comportanti gravi conseguenze sulla salute, in quanto fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, polmonari, metaboliche ed osteo-articolari, nonché di alcuni tumori. Tutte queste comorbidità contribuiscono a ridurre l'aspettativa di vita, a peggiorarne la qualità e ad aumentare la spesa sanitaria.

La restrizione calorica, o comunque il controllo dell'alimentazione, rappresenta ancora oggi il punto centrale nel trattamento e nella prevenzione di tali condizioni cliniche, accanto ad altri approcci come l'incremento dell'attività fisica, gli interventi psico-comportamentali, la terapia farmacologica e quella chirurgica. Tuttavia, rimane una non uniformità di consensi circa l'ottimale management nutrizionale nella

terapia e nella prevenzione dell'obesità: dieta iso-ipocalorica ipolipidica? ipoglicidica? iperproteica?

Negli ultimi anni un numero crescente di ricerche cliniche, condotte sia sull'uomo che su animali da laboratorio, nonché studi clinici osservazionali, mettono in evidenza i benefici derivanti dall'applicazione dei regimi dietetici a basso indice glicemico.

Il concetto di Indice Glicemico (IG) è stato introdotto nel 1981, conseguentemente alla necessità di classificare gli alimenti in base ad un parametro che tenga conto dei loro effetti metabolici in vivo. Gli studi di Reaven e di Jenkins degli anni '70 avevano evidenziato come, sia in individui normali così come in diabetici, alimenti diversi, consumati in porzioni conte-

nenti la stessa quantità di carboidrati, danno risposte glicemiche differenti, mettendo così in crisi il concetto di equivalenza glucidica. L'IG viene calcolato valutando la risposta glicemica di un determinato alimento, rapportandola a un alimento di riferimento che può essere il glucosio o il pane bianco e dove la quantità di carboidrati contenuta nei due alimenti è la stessa, ovvero 50 grammi. Esso rappresenta, quindi, la risposta glicemica a un alimento, espressa come percentuale della risposta glicemica dell'alimento di riferimento. L'utilizzo di regimi dietetici contenenti alimenti ad alto indice glicemico comporta un rapido incremento glicemico e conseguentemente insulinoemico, seguito da ipoglicemia reattiva, secrezione di ormoni controregolatori ed elevazione della concentrazione degli acidi grassi liberi, che a loro volta possono comportare aumento dell'appetito, e quindi eccessivo introito di cibo, disfunzione beta-cellulare, dislipidemia e disfunzione endoteliale. Nel corso del tempo, quindi, ci si può aspettare un incremento del rischio di obesità, diabete mellito tipo 2, malattia cardiovascolare ed alcuni tipi di tumori.

Thomas et al, nel 2007, hanno pubblicato su Cochrane Database of systematic reviews, una metanalisi di 6 studi mostrante una riduzione significativamente più ampia di massa corporea, massa grassa, BMI, colesterolo totale e LDL negli individui che assumevano dieta a basso indice glicemico. Ovviamente, utilizzare un regime dietetico contenente alimenti a bas-

so indice glicemico non vuol dire che non debba anche essere povero di grassi saturi e ricco di fibre alimentari idrosolubili, perfettamente integrandosi così con quelle che sono le regole generali per una sana alimentazione: mangiare più frutta, vegetali, pane e cereali integrali. Inoltre, diversamente da altri regimi dietetici, come quelli iperproteici, iperglicidici e quelli a contenuto lipidico molto basso, non ci sono evidenze di effetti avversi nel lungo termine.

Sulla base di quanto detto, molte sono le ragioni per, e poche le ragioni per non, incoraggiare le persone a seguire un regime alimentare a basso indice glicemico.

Bibliografia essenziale

1. WHO. Obesity and Overweight. September 2006
2. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: CD005105.
3. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr 1981, 34: 362-6.
4. Du H, Feskens E. Dietary determinants of obesity. Acta Cardiol 2010, 65: 377-86.
5. Psaltopoulou T, Ilias I, Alevizaki M. The role of diet and lifestyle in primary, secondary and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses. Rev Diabet Stud 2010, 7: 26-35.

Diet and dyslipidemia

Claudio Taboga

Recommendations

Mario Parillo

Aula 2

A clinical approach to carcinoid tumors

Approccio terapeutico al paziente affetto da carcinoma neuroendocrino dell'ileo avanzato con sindrome da carcinoide: caso clinico

Sara Pusceddu

S.C. Oncologia Medica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano

Donna di 45 anni, in buone condizioni generali (PS ECOG 0), non fumatrice. In APR modesta insufficienza tricuspide, lieve ipertensione arteriosa. Dall'ottobre del 2005 comparsa di episodi saltuari di meteorismo, flatulenza e diarrea, inizialmente responsiva a loperamide; flushing al volto ed al collo di breve durata, esacerbati dall'assunzione di bevande alcoliche, talvolta accompagnate da tachicardia. La paziente afferisce alla nostra attenzione, in seguito alla recente evidenza ecografica di multiple lesioni epatiche sospette in senso secondario, site in prevalenza al VI S, aventi diametro (ϕ) massimo di 20 mm.

All'esame obiettivo: tachicardia sinusale con soffio proto-meso sistolico, obiettività toracica nella norma. Addome trattabile, globoso per adipe e meteorismo, lieve epatomegalia, dolenzia e dolorabilità alla palpazione profonda in fossa iliaca destra.

Stante l'evidenza ecografica di sospetti secondarismi epatici, la paziente veniva sottoposta ad indagini TC torace-addome completo con e senza mdc, con conferma di multiple lesioni focali epatiche di significato ripetitivo ϕ massimo 20 mm. Nessuna evidenza di secondarismi a livello polmonare. EGDS, coloscopia ed eco-endoscopia pancreatica risultavano negative per la ricerca del tumore primitivo. Il clisma del tenue evidenziava un rallentamento del transito del mdc a livello della valvola ileo-cecale in assenza di lesioni visibili. Ulteriore accertamento diagnostico con videocamera endoscopica risultava oncologicamente nega-

tivo. La paziente veniva pertanto sottoposta a tipizzazione istologica mediante agobiopsia epatica: l'esame istologico deponeva per carcinoma neuroendocrino ben differenziato, indice di proliferazione (MIB-1) < 2%, immunoreattività positiva per Cromogranina A (CgA), Sinaptofisina e CD 56. Negativa la ricerca del tumore primitivo eseguita anche mediante scintigrafia con tracciante Indio 111-pentetreotide (Octreoscan), che confermava esclusivamente la presenza di ipercaptazione patologica a livello epatico. Il dosaggio della CgA risultava essere marcatamente aumentato: 1290 ng/mL (vn < 70), CEA e Ca 19.9 nei limiti di norma. Le conclusioni diagnostiche formulavano la diagnosi di Carcinoma neuroendocrino ben differenziato con basso indice proliferativo, metastatico a livello epatico, a sede primitiva ignota. Presenza di sindrome tipica.

In considerazione delle caratteristiche istologiche della malattia, della positività all'Octreoscan, nonché della presenza di sindrome da carcinoide nella sua forma tipica, veniva attivata ormonoterapia sistemica con analogo della somatostatina: lanreotide acetato, nella formulazione Ipstyl 120[®], una fiala sottocute profonda ogni 28 giorni. La rivalutazione clinico-anamnestica effettuata dopo 28 giorni, evidenziava un'importante riduzione (RP) della sintomatologia imputabile alla sindrome da carcinoide. La rivalutazione biochimica e strumentale eseguita dopo 3 mesi di trattamento (Gennaio 2006) evidenziava una stabilizzazione (SD) di malattia a livello epatico, con lie-

ve ma significativa riduzione della lesione di maggiori dimensioni, con \varnothing attuale di 15 mm ed una RP bioumorale, con valore di CgA pari a 350 ng/mL.

Dopo 9 mesi di trattamento, in considerazione della SD radiologica e del buon controllo della sindrome da carcinoide, veniva consigliato intervento chirurgico di laparotomia esplorativa per ricerca del tumore primitivo ed adeguata stadiazione patologica. Tale intervento veniva effettuato nel Luglio 2006. A seguito dell'evidenza macroscopica di due nodulazioni sottomucose a livello della valvola ileo-cecale, veniva eseguita resezione dell'ileo distale con linfadenectomia distrettuale. L'esame istologico confermava la diagnosi di carcinoma neuroendocrino ben differenziato a partenza dalla valvola ileo-cecale, infiltrante la parete a tutto spessore, multifocale, con margini di resezione indenni; MIB 1 < 2%, CgA e sinaptofisina intensamente positivi; negativi i 12 linfonodi asportati. L'esplorazione chirurgica a livello epatico confermava la presenza delle note lesioni secondarie, ma escludeva un approccio loco-regionale, considerata la loro diffusione anatomica. Veniva pertanto proseguita la somministrazione di lanreotide per ulteriori 12 mesi, ottenendo una risposta biochimica completa (CgA 70) e conservando una RP sindromica. Nel Febbraio 2008 (dopo 28 mesi dalla diagnosi), in considerazione della stazionarietà radiologica di malattia, la paziente veniva programmata per trapianto di fegato con la finalità di ottenere la guarigione. Tale intervento veniva effettuato ad Aprile 2008, senza complicanze. A tutt'oggi la paziente è in buone condizioni generali, senza evidenza radiologica, biochimica e sintomatica di ripresa di malattia.

Considerazioni. La diagnosi patologica e la gestione clinica dei carcinomi neuroendo-

crini sono estremamente complesse. L'eterogeneità istopatologica spesso si associa a differenti quadri sindromici di difficile inquadramento diagnostico. Gli istotipi originati a livello ileale sono in genere caratterizzati da un comportamento clinico lentamente evolutivo e si accompagnano alla sindrome tipica da carcinoide, soprattutto in presenza di metastasi epatiche. Il corretto approccio multidisciplinare rappresenta per questo gruppo di pazienti l'unica opportunità di guarigione; la valutazione chirurgica presso centri specializzati rappresenta una tappa fondamentale nelle varie fasi della malattia, dal momento della diagnosi e durante il trattamento medico. Il trattamento chirurgico delle metastasi può infatti consentire un prolungamento dell'aspettativa di vita ed in situazioni selezionate la guarigione del paziente. Gli analoghi della somatostatina rappresentano il trattamento di riferimento nel controllo della sindrome da carcinoide e nel rallentare il decorso evolutivo della malattia neuroendocrina avanzata e lentamente evolutiva. Lo studio del piccolo intestino in presenza di metastasi epatiche da carcinoma neuroendocrino deve essere sempre eseguito in maniera molto approfondita; infatti è proprio intorno alla valvola ileo-cecale che spesso si nasconde il focolaio di origine e non sempre anche le più accurate indagini diagnostiche (clisma del tenue, videocamera ed ecografia della regione valvolare) possiedono la necessaria sensibilità per identificarne la presenza. L'attuazione di una diagnosi patologica e clinica dettagliata ha consentito nel caso in oggetto di formulare una prognosi corretta e quindi predire la storia naturale della malattia. L'approccio multidisciplinare ha consentito di ottimizzare le risorse terapeutiche disponibili e di portare alla guarigione la nostra paziente.

Non secreting tumors

Maria Vittoria Davi

Medicina Interna D, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona

Viene presentato il caso clinico di una paziente di 62 anni, che nel 2009 si sottopone ad accertamenti per comparsa di dolore addominale in sede epigastrica e ipocondrio destro, associato a importante calo ponderale, circa 18 kg negli ultimi 6 mesi. Esegue EGDS, che evidenzia esofagite e gastrite erosiva, colonscopia, che mostra diverticolosi del colon, ed ecografia addome, che evidenzia lesione di 9.7 cm al lobo epatico sn. Viene pertanto eseguita TAC torace, risultata negativa, e TAC addome, che, oltre a confermare la neoformazione espansiva di 10 cm al lobo epatico sn, evidenzia lesione nodulare solida di 15 mm a livello della coda pancreatica, isovascolarizzata con il parenchima pancreatico, in parte esofitica, coinvolgente i vasi splenici, compatibile con tumore endocrino. La biopsia epatica ecoguidata è compatibile con metastasi epatica di carcinoma endocrino ben differenziato con Ki67 pari al 5%. L'Octreoscan evidenzia area d'intenso iperaccumulo del radiofarmaco a livello della coda del pancreas, ampia area a livello del lobo epatico di sn con zona centrale scintigraficamente fredda, e ulteriori areole di iperfissazione nel rimanente parenchima epatico. Gli esami ematochimici mostrano elevati livelli di Cromogranina A (1200 ng/ml, v.n. 19-98), mentre NSE, gastrina, acido 5-idrossi-indolacetico e glucagone risultano nella norma. Il dosaggio della calcemia e del PTH, eseguiti allo scopo di escludere l'associazione con la MEN 1, risultano nella norma. Viene pertanto formulata la diagnosi di carcinoma endocrino non funzionante del pancreas con metastasi epatiche, di cui la più voluminosa coinvolgente il lobo sn epatico, e con associata sintomatologia dolorosa addominale da "effetto massa".

Per quanto riguarda l'epidemiologia dei tumori endocrini del pancreas (TEP), l'incidenza clinica è di 3.5-4/milione/anno, mentre l'incidenza autoptica è più elevata, dall'1.6% fino al

10% all'anno, in studi in cui il pancreas veniva sistematicamente ispezionato (1). In casistiche recenti la prevalenza dei TEP non funzionanti rispetto a tutti i TEP è riportata intorno al 68-80%. Il picco di incidenza è la V decade, con uguale distribuzione tra i sessi. A causa della mancanza di una sindrome ormonale, i TEP-NF sono diagnosticati in fase avanzata, con presenza di metastasi epatiche fino all'80% dei casi, con sintomi compressivi da parte della massa tumorale.

I TEP-NF possono far parte della MEN 1, di cui rappresentano il tumore endocrino pancreatico più frequente, con una prevalenza tra il 55-100%, se l'ecoendoscopia è utilizzata come metodica di imaging, insorgono ad un'età più precoce rispetto alle forme sporadiche e spesso si presentano multicentrici (2). Per quanto riguarda le indagini diagnostiche, la diagnosi differenziale è fondamentale nei confronti dell'adenocarcinoma duttale, a prognosi molto peggiore rispetto ai TEP-NF (sopravvivenza a 5 anni del 3-5% vs 40% rispettivamente). Nell'80% i TEP-NF hanno un aspetto peculiare all'imaging: sede cefalo-pancreatica, cospicue dimensioni, capsulati, a contorni netti e regolari per il tipo di crescita espansiva e non infiltrativa, densità solida, con ipervascolarizzazione arteriosa. Un 20% dei TEP-NF mostrano caratteristiche di imaging differenti (aspetto atipico), per una ipovascolarizzazione arteriosa dovuta alla presenza di abbondante stroma fibroso.

Riguardo al caso clinico riportato vengono discusse le opzioni terapeutiche ed in particolare il trattamento chirurgico dei TEP-NF, localmente avanzati, con sintomi compressivi.

Nel febbraio 2010 la paziente viene sottoposta a splenopancreasectomia sn, lobectomia epatica sn, colecistectomia e linfoadenectomia regionale. L'ecografia intraoperatoria conferma la lesione epatica sn, mentre esclude lesioni al lobo

epatico ds. La diagnosi istologica è compatibile con carcinoma endocrino ben differenziato (3 cm di diametro), infiltrazione del tessuto adiposo peripancreatico, embolizzazione vascolare endolinfatica, ematica, compresa la vena splenica, infiltrazione endoneurale, metastasi di carcinoma endocrino in 7/15 linfonodi peripancreatici, Ki67 2-3%; metastasi epatica di 12 cm, Ki67 5%.

Viene pertanto discussa la classificazione WHO del 2004 dei TEP, secondo la quale vengono suddivisi in:

- tumori endocrini ben differenziati con comportamento benigno o incerto;
- carcinomi endocrini ben differenziati con basso grado di malignità;
- carcinomi endocrini poco differenziati con alto grado di malignità (3).

La maggior parte dei TEP viene classificata come carcinoma endocrino ben differenziato. Inoltre viene illustrata la classificazione TNM e il Grading proposto dall'European Neuroendocrine Tumor Society (4). Entrambe le classificazioni, WHO e TNM con il grading, hanno un ruolo importante nella stratificazione prognostica del paziente affetto da TEP.

Il follow-up a 6 mesi mostra notevole calo della Cromogranina A (129 ng/ml), mentre la PET-TC con ⁶⁸Ga-DOTATOC evidenzia un'area focale di patologico iperaccumulo dell'analogo marcato della somatostatina in corrispondenza di una formazione ovoidale solida di 12 mm in sede paraortica addominale sn, all'altezza di L1, di verosimile natura lin-

fonodale. Vengono quindi discusse le opzioni terapeutiche in caso di persistenza/recidiva di malattia, in particolare il ruolo della terapia medica con analoghi della somatostatina e la terapia radiometabolica recettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina (5).

Bibliografia essenziale

1. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006, 84: 196-211.
2. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008, 113: 1807-43.
3. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1014: 13-27.
4. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006, 449: 395-401.
5. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer* 2010, 17: 75-90.

I tumori neuroendocrini bronchiali (carcinoidi): gli errori da evitare nella gestione clinica

Piero Ferolla

Gruppo Multidisciplinare Regionale per la Diagnosi e Terapia dei Tumori Neuroendocrini - Rete Oncologica Regione Umbria

Donna di 52 anni, non fumatrice, giunge all'osservazione di altro centro per dispnea ingravescente, tosse scarsamente produttiva, febbre (38°C), associata a alvo diarroico (5 scariche/die) e flushing del volto (3-4 episodi a settimana).

Anamnesi patologica remota sostanzialmente negativa per patologie degne di nota, ad eccezione di litiasi renale ricorrente. All'anamnesi familiare emerge una familiarità per litiasi renale e per ulcere peptiche, 1 fratello deceduto per carcinoma del timo a 43 anni.

Esame obiettivo: attività cardiaca ritmica e normofrequente, sdoppiamento del II tono, soffio diastolico 3/6 sul focolaio mitralico; ottusità plessica alla base dell'emitorace di sn con MV assente in quella sede, margine inferiore del fegato palpabile a circa tre dita traverse dall'arcata costale destra; normotimpanismo enterocolico; peristalsi vivace. Non altri segni di rilievo.

Quesito 1: quali accertamenti richiedereste in questo paziente? Alla TC Multislice torace e addome con mdc emerge: atelettasia del LIS, secondaria a patologia espansiva, vegetante nel lume del bronco lobare inferiore di sinistra e responsabile della stenosi dello stesso. Pervio il lume del bronco lobare superiore di sn, così come le sue diramazioni e secondaria riespansione e iperdiafania del LSS. Non ulteriori lesioni parenchimali, nè versamento pleurico. Non alterazioni mediastiniche; linfoadenopatia calcifica in sede ilare di sn. Non lesioni epatiche, nè surrenaliche, nè encefaliche.

Quesito 2: Quale strategia terapeutica adottereste in questo paziente? Il paziente viene considerato guarito dopo 5 anni di follow-up dal centro che lo ha trattato. Tuttavia, dopo 10 anni, in seguito all'esacerbarsi della sintomatologia, caratterizzata da flushing e diarrea (sino a 20 scariche/die), interpretata in altra sede specialistica come malattia infiammatoria intestinale, la paziente giunge alla nostra osservazione. TC-addome con mdc: incremento volumetrico delle aree di malattia residua ipervascolari localizzate a livello della finestra aorto-polmonare, al livello della trancia di resezione del bronco principale sn, tra la trancia di

resezione dell'arteria polmonare sn e dell'aorta discendente e a livello del mediastino AS a sn dell'origine del tronco della polmonare; linfonodo sovraclaveare sn. Lesioni a carattere ripetitivo ipervascolarizzate del VIII, IV e II segmento epatico. Lesioni osteosclerotiche del soma D12 e di tutti i metameri lombari, sacro, cresta iliaca, dell'acetabolo destro, dell'emibacino e dell'acetabolo sn. Multiple lesioni ripetitive epatiche di varie dimensioni.

Quesito 3: quale strategia terapeutica adottereste a questo punto?

Take home messages. La valutazione dei pazienti con tumori neuroendocrini del torace deve essere, come per i tumori neuroendocrini di altre sedi, multidisciplinare. Il work-up diagnostico iniziale deve consentire la diagnosi di differenziazione e lo staging, valutare l'operabilità e l'eventuale associazione con sindromi ereditarie (MEN 1). La strategia terapeutica iniziale deve essere basata, ove possibile, sull'esecuzione di tecniche chirurgiche che consentano la radicalità. Nella fase post-operatoria il follow-up deve essere accurato e protratto sino ad oltre il 15° anno dall'intervento chirurgico. In caso di forme inoperabili, la strategia terapeutica si basa sul controllo dell'eventuale ipersecrezione associata e sul controllo della proliferazione tumorale con terapia biologica o farmaci target. Questi tumori sono scarsamente responsivi agli schemi chemioterapici, con l'eccezione della temozolomide. Non sono attualmente disponibili dati da trial randomizzati dedicati. L'inizio del primo studio multicentrico Europeo randomizzato è previsto per il Dicembre 2010.

Recommendations

Franco Grimaldi

Aula 3

Steroid replacement in adrenal insufficiency

Hydrocortison or cortisone acetate?

Giuseppe Reimondo

*Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – Università di Torino;
Medicina Interna I ad Indirizzo Endocrinologico, AOU San Luigi di Orbassano*

In Italia, fino a pochi anni or sono, il trattamento standard per l'insufficienza surrenalica si basava esclusivamente sulla disponibilità del cortisone acetato, che richiede la conversione in cortisolo da parte della 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi tipo 1 (11b-HSD1). Da alcuni anni si è reso disponibile l'uso dell'idrocortisone per via orale.

Indipendentemente dalla scelta terapeutica effettuata, per meglio modulare il fabbisogno, è stata recentemente rivista la stima della produzione giornaliera di cortisolo, risultata assai minore rispetto a quanto ritenuto in passato (circa 5-10 mg/m² di superficie corporea). Ciò significherebbe che il dosaggio tipicamente utilizzato potrebbe essere eccessivo in molti pazienti.

Gli studi di farmacocinetica dimostrano come l'idrocortisone sia immediatamente disponibile, ma disponga di una breve emivita, rendendo conto della necessità di un numero più elevato di somministrazioni nell'arco della giornata. Per quanto riguarda il cortisone acetato, la sua disponibilità dipende dalla conversione epatica in cortisolo da parte della 11b-HSD1. Rispetto all'idrocortisone presenta una curva di assorbimento con minori picchi e più ritardata, per cui si può considerare un minore numero di somministrazioni. I rarissimi studi, peraltro risalenti agli anni '80, che hanno comparato le curve di assorbimento del cortisone acetato rispetto all'idrocortisone, hanno dimostrato paragonabili livelli circolanti di cortisolo e ACTH. Ad oggi, peraltro, non si conoscono i reali effetti clinici della diversa biodisponibilità e dei differenti livelli circolanti misurati dopo la somministrazione.

Nel tentativo di fornire almeno un'indicazione iniziale per i pazienti di nuova diagnosi, sono stati proposti i seguenti schemi: 20 mg al giorno di idrocortisone suddivisi in tre somministrazioni, di cui la metà o i 2/3 al mattino, oppure 25 mg al giorno di cortisone acetato in due somministrazioni. Tuttavia, non disponiamo di adeguati indicatori biochimici sufficientemente sensibili per valutare l'adeguatezza della terapia sostitutiva, ma solo di parametri clinici e misuratori della qualità di vita. Adottando questi strumenti, nessuno degli schemi proposti con i diversi farmaci disponibili ha manifestato una significativa superiorità. Peraltro, nessuno degli schemi terapeutici è in grado di mimare il fisiologico profilo circadiano del cortisolo, i cui livelli iniziano ad incrementare dalle tre del mattino fino a raggiungere il picco al risveglio. Complessivamente la soddisfazione del paziente rimane comunque insufficiente. In questo contesto lavori comparativi fra idrocortisone e cortisone acetato sono pochi, datati e, nella maggior parte dei casi, retrospettivi, dal momento che la disponibilità del cortisone acetato è venuta meno in molti paesi, per cui la maggior parte dei dati recenti sono relativi all'idrocortisone o a nuove formulazioni sperimentali a lento rilascio, che hanno lo scopo di meglio mimare il profilo circadiano del cortisolo. Non vi sono linee guida sul corretto utilizzo dei farmaci disponibili, ma è importante verificare l'adeguatezza dell'assorbimento gastrico, somministrare il farmaco almeno un'ora prima dell'assunzione di cibo (sebbene non tutti i lavori riportino dati concordanti a favore del digiuno) ed effettuare un aggiustamento del do-

saggio in rapporto al peso, preferibile rispetto a quello relativo alla superficie corporea (i dati disponibili per l'idrocortisone indicano una dose di circa 0.2-0.3 mg/kg al giorno).

Se, come precedentemente sottolineato, non sono dimostrate differenze sull'impatto clinico a favore dell'idrocortisone o del cortisone acetato, va ribadito come l'azione di quest'ultimo è comunque influenzata dalla funzione epatica e dall'attività della 11b-HSD1. È noto come la terapia con rhGH presenti un'azione inibitoria sulla 11b-HSD1, determinando la necessità di eventuali incrementi terapeutici, oppure l'azione di alcuni anti-convulsivanti che presentano un effetto di induzione della CYP3A4 o di alcune sostanze di origine vegetale che presentano un effetto inibitorio (erbe cinesi, medicina ayurvedica, estratto di iperico). Una nota di cautela nei confronti dell'uso del cortisone acetato va posta nei bambini con insufficienza surrenalica da iperplasia surrenalica congenita, in cui è segnalata una ridotta attività della 11b-HSD1. In tali casi è preferibile l'uso dell'idrocortisone.

In sintesi, fatte salve queste eccezioni, fra le attuali formulazioni terapeutiche non è disponibile quella cosiddetta "di scelta" e la risposta clinica rimane l'unico parametro di riferimento per valutarne l'appropriatezza. In assenza di una risposta clinica soddisfacente, dopo eventuale incremento posologico, esclusi possibili

interferenti farmacologici, è indicato valutare il dosaggio del cortisolo dopo somministrazione del farmaco per escludere un difetto di assorbimento o, nel caso del cortisone acetato, di funzione della 11b-HSD1.

Bibliografia essenziale

1. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 167-79.
2. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol* 2008, 159: 811-7.
3. Barbeta L, Dall'Asta C, Re T, et al. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest* 2005, 28: 632-7.
4. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 61: 367-75.
5. Lennernäs H, Skrtic S, Johannsson G. Replacement therapy of oral hydrocortisone in adrenal insufficiency: the influence of gastrointestinal factors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008, 4: 749-58.

Monitoring of therapy

Roberta Giordano

Dipartimento di scienze cliniche e biologiche, Università degli Studi di Torino

La terapia della malattia di Addison, volta a correggerne gli squilibri idro-elettrolitici e metabolici incompatibili con la vita, prevede l'impiego di glucocorticoidi (preferibilmente idrocortisone) e mineralcorticoidi (fludrocortisone acetato), a dosaggi cosiddetti "sostitutivi", somministrati giornalmente per via orale, mentre non è consuetudine l'impiego di una terapia sostitutiva con DHEA.

Per quanto concerne la terapia con gluco-

corticoidi, vengono considerati dosaggi "sostitutivi" quelli in grado di sostituire la produzione giornaliera di cortisolo, stimata nel soggetto adulto pari a 6-11 mg/m² e corrispondente a 10-20 mg/m² di idrocortisone per via orale, mentre per i mineralcorticoidi vengono impiegate dosi in grado di normalizzare le alterazioni elettrolitiche e l'ipertensione arteriosa.

L'individuazione della corretta posologia di glucocorticoidi costituisce, peraltro, un serio

problema clinico, essendo la finestra terapeutica per queste molecole estremamente ristretta ed essendo dosaggi sovra-fisiologici associati ad un aumentato rischio cardiovascolare con un'aumentata frequenza di obesità centrale, insulino-resistenza e dislipidemia.

Ad oggi non esiste un consenso unanime circa il miglior parametro per una corretta valutazione del compenso della terapia sostitutiva gluco- e mineralcorticoide.

Alcuni parametri ematochimici (elettroliti, conta leucocitaria, glicemia, quadro lipidico, indici di necrosi e colestasi epatica) possono, seppure in maniera indiretta, essere utili, soprattutto nel prevenire gli effetti collaterali di un sovradosaggio terapeutico, ma non sempre permettono di esprimere un giudizio corretto sulla terapia sostitutiva in corso.

Nessun dosaggio ormonale finora proposto permette di stabilire con esattezza l'adeguatezza della terapia sostitutiva gluco- e mineralcorticoide con i composti attualmente disponibili. Il dosaggio dell'ACTH plasmatico al mattino, prima dell'assunzione della terapia glucocorticoide, non può essere considerato un buon indice di valutazione del compenso, in quanto risulta generalmente aumentato poiché nessun glucocorticoide attualmente disponibile è in grado di mantenere la cortisolemia costante nelle 24 h e di inibire costantemente la secrezione ipofisaria di ACTH, soprattutto nelle ore notturne. Anche la cortisolemia delle 24 h e la cortisolemia sierica random non sono considerati utili indici di valutazione del compenso glucocorticoide, per l'estrema variabilità inter-individuale del primo parametro e per la mancanza di valori di riferimento ottimali di normalità. Profili giornalieri di cortisolemia sierica dopo l'assunzione della terapia sono stati proposti come un valido metodo per valutare il compenso della terapia glucocorticoide, sebbene esista una estrema variabilità inter-individuale di tale parametro in funzione dei livelli di CBG e della differente sensibilità a livello cellulare; inoltre, tale valutazione risulta molto impegnativa per il paziente. Per tali ragioni, alcuni Autori hanno proposto l'impiego di curve giornaliere di cortisolo salivare, essendo tale analita quello che meglio riflette la frazione

biodisponibile e biologicamente attiva dell'ormone; purtroppo, ad oggi la determinazione della cortisolemia salivare è di difficile attuazione nella comune pratica clinica ed i valori di normalità variano in funzione della metodica di dosaggio impiegata.

Per quanto riguarda la terapia mineralcorticoide, la valutazione dell'attività reninica plasmatica con l'obiettivo di una completa normalizzazione può condurre all'impiego di dosi sovralfisiologiche di fludrocortisone, con ipertensione arteriosa ed edemi.

A tutt'oggi il mezzo migliore per esprimere un giudizio di adeguatezza della terapia sostitutiva in corso pare essere la valutazione clinica del benessere del paziente e la valutazione della qualità di vita (QoL) con appositi questionari, oltre che la ricerca di sintomi e segni di sottodosaggio (astenia, algie addominali o muscolari, calo ponderale, melanodermia, ipotensione arteriosa) e sovradosaggio (obesità, osteoporosi, ipertensione arteriosa ed edemi). Tale valutazione integrata viene generalmente effettuata in maniera personalizzata al singolo caso, con controlli ravvicinati nel primo anno dalla diagnosi di malattia e più distanziati successivamente, sebbene non esista ad oggi in letteratura alcuna raccomandazione relativa alla frequenza.

Bibliografia essenziale

1. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 64: 384-9.
2. Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, 46: 263-8.
3. Løvås K, Thorsen TE, Husebye ES. Saliva cortisol measurement: simple and reliable assessment of the glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease. *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 727-31.
4. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin En-*

docrinol Metab 1992, 75: 259-64.

- Wong V, Yan T, Donald A, McLean M. Saliva and bloodspot cortisol: novel sampling

methods to assess hydrocortisone replacement therapy in hypoadrenal patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2004, 61: 131-7.

Surgery and emergencies

Lino Furlani

Servizio di Endocrinologia – Ospedale “Sacro Cuore – Don Calabria” – Negrar (Verona)

L'appropriata attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, soprattutto per quanto riguarda il settore cortisolo-secerne, è essenziale per mettere l'organismo in condizione di adattarsi e mantenere l'omeostasi in risposta allo stress fisico quale può essere rappresentato da un intervento chirurgico. Molteplici condizioni cliniche possono causare insufficienza surrenalica (primitiva o secondaria) o comunque inadeguata risposta del surrene allo stress (tabella 1). Il paziente con insufficienza surrenalica non diagnosticata è a rischio di crisi iposurrenalica, potenzialmente fatale. L'applicazione routinaria dei test di funzione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene non appare giustificata, trattandosi di una condizione clinica di infrequente riscontro; il test con ACTH a “basse dosi” (1 mcg) può trovare indicazione in casi selezionati a rischio di insufficienza surrenalica secondaria (pazienti

con anamnesi di patologie endocrine autoimmuni, di terapia radiante all'encefalo, di AIDS e di malattia granulomatosa cronica), soprattutto in presenza di sintomatologia suggestiva.

L'Insufficienza surrenalica non è sempre di immediato riconoscimento, specie nelle forme ad evoluzione cronica e/o parziale, e i sintomi possono essere subdoli; tale condizione clinica va presa in considerazione in presenza di:

- anamnesi di terapia steroidea per os, prolungata e a dosi medio – elevate;
- debolezza muscolare e astenia cronica;
- ipotensione (ortostatica) con mancata risposta alla somministrazione di catecolamine;
- dipendenza ventilatoria;
- dolore addominale o ai fianchi;
- nausea, vomito (diarrea);
- disidratazione;

Primary	Secondary
Infections	Previous use of glucocorticoids
Tuberculosis	Sepsis
Meningocococemia	Hypothalamic disease
HIV	HIV
Cytomegalovirus	Cancer (primary or metastatic)
Fungal	Infiltrative
Bacterial sepsis	Sarcoidosis
Thrombosis	Histiocytosis
Heparin	Lymphoma
Antiphospholipid syndrome	Pituitary disease
Hemorrhage	Tumors
Coagulopathy	HIV
Disseminated Intravascular Coagulopathy	Surgery
Anticoagulant use	Irradiation
Cancer	Necrosis/bleeding
Autoimmune adrenalitis	Tumor
Drugs	Postpartum
Ketoconazole	Head trauma
Etomidate	
Aminoglutethidide	
Mitotane	
Megestrol acetate	
Suramin	

3 Guidelines for glucocorticoid supplementation in patients with adrenal insufficiency

Surgical stress	Glucocorticoid dosage*	Medical stress	Glucocorticoid dosage
Minimal		Minimal	
< 1 hour under local anaesthesia (eg, for routine dental work, skin biopsy)	Usual replacement dose, 15–30 mg hydrocortisone/day	Non-febrile cough or upper respiratory tract infection	Usual replacement dose, 15–30 mg hydrocortisone/day
Minor		Minor	
Inguinal hernia repair Colonoscopy	Intravenous hydrocortisone 25 mg or equivalent at start of procedure. Usual replacement dose after procedure	Viral illness Bronchitis Uncomplicated urinary tract infection Uncomplicated cellulitis	Double or triple the usual daily dose of glucocorticoid until recovery (eg, oral hydrocortisone 40–60 mg/day in divided doses)
Dental procedures requiring > 1 hour under local anaesthesia (eg, multiple extractions, periodontal surgery)	Double the daily dose of glucocorticoid on day of procedure (eg, 40 mg oral hydrocortisone). Usual replacement dose next day		
Moderate		Moderate	
Open cholecystectomy Segmental colon resection Lower limb revascularisation Total joint replacement Abdominal hysterectomy	Intravenous hydrocortisone 75 mg/day on day of procedure (eg, 25 mg 8-hourly). Taper over next 1–2 days to usual replacement dose in uncomplicated cases	Gastroenteritis Pneumonia Pyelonephritis	Intravenous hydrocortisone 25 mg 8-hourly until recovery
Severe		Severe	
Cardiothoracic surgery Whipple's procedure Oesophagogastrectomy Total proctocolectomy Liver resection Pituitary adenectomy Dental procedures under general anaesthesia, orthognathic surgery, severe facial trauma	Intravenous hydrocortisone 150 mg/day (eg, 50 mg 8-hourly). Taper over next 2–3 days to usual replacement dose in uncomplicated cases	Pancreatitis Myocardial infarction Labour	Intravenous hydrocortisone 150 mg/day (eg, 50 mg 8-hourly). Taper once clinical condition stabilises
Critical illness/intensive care		Critical illness/intensive care	
Major trauma Life-threatening complication	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)	Septic shock	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly or by continuous infusion)

* Give parenterally if fasting. Guidelines based on extrapolation from various sources.^{5,8,10,22,27,29,32,38}

- febbre con ricerca infettivologica negativa e mancata risposta a terapia antibiotica;
- mutamento inspiegato delle condizioni psichiche (apatia e depressione), letargia;
- iperpigmentazione cutanea (iposurrenalismo primitivo), vitiligine (ipotiroidismo autoimmune);
- ipoglicemia, iposodiemia, iperpotassiemia;
- neutropenia, eosinofilia.

Fra questi, più frequentemente si manifesta ipotensione ortostatica refrattaria alla terapia con amine vasoattive e liquidi.

Nel paziente con insufficienza surrenalica, che deve essere sottoposto a intervento chirurgico, la terapia sostitutiva steroidea va regolata secondo l'entità dello stress, tenendo presente che nel soggetto sano, a seguito di intervento chirurgico maggiore, la massima secrezione di cortisolo è pari a 300 mg/24 ore ma, più tipi-

camente, si colloca fra 75 e 150 mg/24 ore e ancor meno nelle procedure chirurgiche minori. Nel caso di anestesia locale della durata inferiore ad un'ora (estrazione dentaria, biopsia cutanea) l'abituale terapia sostitutiva non necessita di adeguamento. Il farmaco di scelta è l'Idrocortisone somministrato per via venosa: la posologia giornaliera va frazionata in tre o quattro dosi). Dosi sostitutive di idrocortisone > 300 mg/24 ore, benché generalmente ben tollerate, potrebbero compromettere la guarigione della ferita chirurgica, alterare il metabolismo glucidico, esercitare effetto immunosoppressivo e aumentare la suscettibilità alle infezioni. La durata della supplementazione steroidea è variabile secondo il decorso post-operatorio e il ripristino dell'abituale terapia sostitutiva potrà essere effettuato (tabella 2) secondo questo schema:

- *chirurgia minore (casi non complicati):* soli-

tamente dopo 1-2 giorni dall'intervento;

- *chirurgia maggiore (casi non complicati)*: in genere dopo 2-3 giorni;
- *interventi chirurgici con decorso post-operatorio complicato*: la terapia steroidea va individualizzata e regolata secondo l'evoluzione clinica.

Nell'insufficienza surrenalica primitiva non è necessaria la somministrazione di mineralcorticoidi durante lo stress chirurgico (effetto mineralcorticoide dell'Idrocortisone).

Conclusioni. Per un corretto approccio terapeutico dell'insufficienza surrenalica in caso di stress chirurgico è necessario:

- conoscere le cause e le manifestazioni cliniche dell'insufficienza surrenalica, per un corretto inquadramento del paziente a rischio di crisi iposurrenalica nel periodo peri e post-operatorio;
- in presenza di ipotensione post-operatoria refrattaria alla terapia con catecolamine, pensare alla possibile esistenza di un'insufficienza surrenalica misconosciuta, a rischio di crisi iposurrenalica;
- non dimenticare che il trattamento cronico con steroidi per os (per es. prednisone a posologia > 20 mg/die e per una durata > 3 settimane consecutive) sopprime l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene anche per alcuni mesi dopo la sospensione (importante l'anamnesi farmacologica dell'anno precedente l'intervento chirurgico); la somministrazione di dosi < 20 mg/die (per esempio

5 mg/die) per tempi prolungati potrebbe inibire parzialmente la risposta surrenalica allo stress chirurgico;

- la terapia steroidea nel peri e post-operatorio va regolata secondo l'entità dello stress chirurgico, evitando la somministrazione di dosi eccessive di glucocorticoidi;
- normalmente non è necessaria la supplementazione mineralcorticoide nel periodo peri- e post-operatorio per l'effetto mineralcorticoide dell'idrocortisone.

Bibliografia essenziale

1. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1059-67.
2. Cooper NS, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003, 348: 727-34.
3. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids. A systematic review of the literature. *Arch Surg* 2008, 143: 1222-6.
4. Marik PE, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008, 36: 1937-49.
5. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *MJA* 2008, 188: 409-13.

Recommendations

Anna Pia

SCDU Medicina Interna, IAOU San Luigi, Orbassano (TO)

L'idrocortisone (HC) e il cortone sono farmaci utilizzati nel trattamento dell'insufficienza surrenalica, nell'ambito degli schemi di terapia glucocorticoida "short-acting".

L'HC non è in commercio in Italia, ma, negli ultimi anni, è facile reperirlo direttamente c/o l'ASL di appartenenza del paziente, senza spese aggiuntive, con piano terapeutico compilato dallo specialista.

Non vi sono studi recenti di confronto tra i 2 farmaci e dalla letteratura non emergono differenze significative tra i farmaci, in termini di parametri clinici, qualità di vita ed effetti collaterali.

La possibilità da parte dell'endocrinologo di disporre di entrambi i farmaci implica tuttavia una scelta ponderata, basata sulle diverse caratteristiche di biodisponibilità e farmacocinetica.

- **Cortone** (posologia 25 - 37.5 mg/die, in 2 somministrazioni die) è convertito in cortisolo attivo a livello epatico, ad opera dell'enzima 11 bHSD tipo 1; questo contribuisce ad una maggior variabilità farmacocinetica rispetto all'HC. **Vantaggi:** rispetto all'HC il picco di cortisolo dopo l'assunzione per os è ridotto e la clearance ritardata; l'emivita leggermente più lunga potrebbe rappresentare un vantaggio, specie per i pazienti con compliance terapeutica ridotta. **Svantaggi:** è controindicato in pazienti con epatopatia grave; il suo metabolismo è interferito da farmaci che agiscono a livello dell'11bHSD 1 (es. rhGH) o dalla presenza (rara) di un deficit enzimatico congenito (parziale o completo) di 11bHSD 1.
- **HC** (posologia 15- 25 mg/die in 2 o 3 dosi/die) è già cortisolo attivo. La biodisponibilità è immediata e, rispetto al cortone, presenta un picco di assorbimento più rapido ed ampio; l'emivita è breve (circa

95 minuti) e nell'arco di poche ore spesso diventa indosabile. Lo schema che prevede 3 somministrazioni/die è quello preferito, ma studi recenti non hanno dimostrato significativi vantaggi in termini di qualità di vita e/o effetti collaterali rispetto a schemi con 2 somministrazioni/die. **Vantaggi:** maggior maneggevolezza, possibilità di fini aggiustamenti della posologia, potenziale minor rischio di sovradosaggio. Può essere usato in pazienti con insufficienza epatica, con deficit enzimatico di 11bHSD 1 ed è il farmaco di scelta nell'età pediatrica. **Svantaggi:** potenziale maggior rischio di crisi iposurrenalica.

Tenendo conto dell'estrema variabilità inter-individuale delle curve di assorbimento dei farmaci, lo schema posologico dovrebbe essere "personalizzato" e nella scelta iniziale del farmaco e delle dosi dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti parametri:

- età, compliance terapeutica del paziente, stile di vita e ritmi lavorativi;
- eziologia dell'insufficienza surrenalica (primaria o secondaria);
- patologie concomitanti (in particolare ipertiroidismo, epatopatia grave, patologie gastroenteriche con possibile malassorbimento);
- farmaci interferenti con il metabolismo del cortisolo (rhGH, mitotane, estrogeni, farmaci induttori del CYP3A4, quali anti-convulsivanti e rifampicina, ed inibitori del CYP3A, quali ritonavir, itraconazolo, claritromicina, ecc.).

NB: sono in studio nuove formulazioni di idrocortisone, a rilascio modificato, in grado di mimare meglio il ritmo circadiano del cortisolo.

Monitoraggio della terapia. Non è ancora stato identificato un marker biochimico in grado di valutare con precisione l'adeguatezza della terapia sostitutiva corticosteroidica e, al

momento, il giudizio si basa essenzialmente su parametri clinici (benessere soggettivo del paziente, ricerca di segni/sintomi di sovra – sottodosaggio).

Ad ogni visita è opportuno verificare:

- peso, circonferenza vita, BMI, pressione arteriosa;
- eventuali segni di sottodosaggio (perdita di peso, astenia, nausea, ipotesia, mialgie, ipotensione, melanodermia);
- eventuali segni di sovradosaggio (obesità centrale, ipertensione, striae rubre, intolleranza glucidica, osteoporosi - NB: la DEXA non deve essere richiesta di routine nei pazienti che assumono dosi di HC < 25-30 mg/die);
- funzione tiroidea: controlli annuali di TSH nell'insufficienza surrenalica a genesi autoimmune;
- aggiustamenti posologici in caso di eventi stressanti, l'eventuale ricorso a terapia parenterale e/o ad ospedalizzazione a partire dall'ultima visita.

Il monitoraggio della terapia sostitutiva mineralcorticoide include: valutazione della pressione arteriosa in clino ed ortostatismo (caduta in ortostatismo > 20 mmHg è indicativa di sottodosaggio), dosaggio elettroliti e PRA.

Chirurgia ed emergenze. In caso di intervento chirurgico gli attuali schemi di terapia prevedono l'uso di idrocortisone ev con posologie inferiori a quelle usate in passato, modulate sulla base dell'entità dello stress operatorio, ma comunque sempre < 300 mg/24h:

- stress minore (es. colonscopia, chirurgia addominale in regime di Day Surgery): HC 25 mg ev all'inizio della procedura, seguito dalla normale terapia per os;
- stress moderato (chirurgia in regime di ricovero ospedaliero): HC 25 mg pre-ane-

stesia, poi 50-75 mg in infusione continua (oppure 25 mg ev ogni 8 h);

- stress severo (pancreatite, intervento di cardiocirurgia, ...): HC 50 mg pre-anestesia, poi 100-150 mg in Gluc. 5% nelle 24 h (oppure 50 mg ogni 8 h);
- crisi iposurrenalica: HC 100 mg ev seguito da 50 mg ogni 6-8 ore.

Argomento dibattuto è l'utilizzo degli steroidi nell'insufficienza surrenalica "funzionale", in corso di malattia critica/shock settico. L'HC andrebbe somministrato solo nei casi di ipotensione non responsiva alla replezione di volume e alle amine attive, alla dose massima di 200 mg/24h. Da segnalare infine l'importanza dell'endocrinologo nella prevenzione delle crisi iposurrenaliche mediante l'educazione permanente del paziente e dei familiari.

Bibliografia essenziale

1. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1059-67.
2. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 719-29.
3. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2010, 72: 297-304.
4. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol* 2005, 63: 483-92.
5. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010, 162: 115-20.

Aula 4

Hypoparathyroidism: clinical management

Perioperative treatment

Michele Zini

UO Endocrinologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

L'ipoparatiroidismo post-chirurgico è la più frequente complicanza della chirurgia tiroidea. Circa il 30% dei pazienti sviluppa ipoparatiroidismo nell'immediato post-operatorio, e una percentuale fino all'8-9% rimane permanentemente ipoparatiroidica. La caduta dei livelli di PTH è molto precoce, e si sviluppa già poche ore dopo l'intervento. La riduzione della calcemia richiede tempi più lunghi, manifestandosi generalmente già in 1° giornata, ma raggiungendo il nadir in 2°-3° giornata. La prognosi è favorevole, dato che circa $\frac{3}{4}$ dei pazienti con ipoparatiroidismo post-chirurgico migliorano a 7 giorni, e circa $\frac{4}{5}$ a 1 mese.

È stato dimostrato che la misurazione precoce del PTH plasmatico dopo la tiroidectomia ha un valore predittivo nei confronti dello sviluppo di ipoparatiroidismo: se il PTH ematico scende al massimo del 40%, c'è il 97% di probabilità di non sviluppare ipoparatiroidismo; se scende di più del 90%, l'ipoparatiroidismo si svilupperà nel 94% dei casi.

Non ci sono dati che consentono di predire con certezza l'eventuale recupero dell'ipoparatiroidismo, anche se calcemie severamente ridotte sono più frequenti nei pazienti che avranno ipoparatiroidismo permanente.

Tra i fattori di rischio che predispongono allo sviluppo di ipoparatiroidismo, si riconoscono l'indicazione clinica alla tiroidectomia (la tiroidectomia totale per m. di Basedow provoca ipocalcemia più frequentemente rispetto alla tiroidectomia totale per gozzo multinodulare o per carcinoma) e l'estensione della chirurgia (in ordine di rischio crescente: lobectomia tiroidea, tiroidectomia totale, tiroidectomia totale + svuotamento linfatico compartimento centrale, tiroidectomia totale + svuotamento lin-

fatico compartimento centrale + svuotamento linfatico compartimento laterale).

Il trattamento si basa sulla somministrazione del metabolita attivo della vitamina D (calcitriolo, 0.25-1.5 µg/die), eventualmente associato a calcio (1-3 g/die).

Le ipocalcemie severe o sintomatiche richiedono infusione endovenosa di calcio gluconato.

Ipocalcemie non < 8 mg/dl raramente richiedono trattamento, mentre quelle < 7.5 mg/dl richiedono trattamento anche se asintomatiche. Oltre che sui livelli di calcemia, ci si baserà anche sul tempo intercorso dall'intervento, sull'andamento della calcemia nel tempo e sui valori pre-operatori di calcio.

È anche possibile iniziare il trattamento con vitamina D e/o calcio come profilassi, in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia tiroidea, a prescindere dai valori di calcemia.

In sintesi, esistono 3 strategie di gestione clinica dell'ipoparatiroidismo post-chirurgico:

- strategia "predittiva": si basa sulla misurazione precoce del PTH ematico, identifica i pazienti che svilupperanno ipoparatiroidismo e consente il trattamento precoce. Richiede analisi dei costi e degli aspetti logistico-organizzativi locali;
- strategia "preventiva": trattamento profilattico a tappeto di tutti i pazienti operati di tiroidectomia;
- strategia "terapeutica": trattamento della calcemia quando e se questa si verifica.

Personalmente, nella maggior parte dei casi adotto la strategia terapeutica, riservando la strategia preventiva ai pazienti che, in base a motivo dell'intervento ed estensione di questo, sono ad alto rischio di sviluppare ipocalcemia post-operatoria.

Chronic hypoparathyroidism

Massimo Procopio

*SCDU Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni Battista di Torino.*

L'ipoparatiroidismo (ipoPTH) è definito come il deficit totale o parziale di secrezione e/o azione del paratormone (PTH). Le cause di ipoPTH sono:

- distruzione paratiroidea da danno post-chirurgico, autoimmune isolato o nel contesto delle sindromi poliendocrine autoimmuni (SPA), da infiltrazione granulomatosa, post-terapia radiometabolica o radiante esterna;
- difetto secretivo di PTH su base genetica [mutazione iperattivante del gene per il recettore paratiroideo calcio-sensibile (CaSR); mutazione del gene per il PTH] o funzionale come nell'ipomagnesiemia (ipoMg) severa;
- agenesia/disgenesia paratiroidea nel contesto di sindromi su base genetica;
- resistenza degli organi bersaglio al PTH come nello pseudoipoparatiroidismo (PSPPTH) e nell'ipoMg severa.

L'ipoPTH cronico è spesso pauci- o asintomatico, con riscontro casuale di ipocalcemia (ipoCa) lieve/moderata associata ad alterazioni neurologiche (psiconevrosi, disturbi della personalità, calcificazioni dei nuclei della base, papilledema da ipertensione endocranica), cataratta, alopecia, cute secca, distrofia ungueale o alterazione della dentizione e segni di aumentata eccitabilità neuromuscolare di Chvostek (la lieve percussione del nervo facciale, 2 cm al davanti del lobo auricolare e sotto il processo zigomatico, provoca lo stiramento omolaterale del labbro superiore) e di Trousseau (applicando il bracciale dello sfigmomanometro ad una pressione di circa 10-20 mmHg superiore alla pressione sistolica per 3 minuti si ottiene una contrazione dolorosa dei muscoli della mano: mano da ostetrico). La sintomatologia clinica conclamata è presente nei casi di ipoCa severa o a rapida insorgenza ed è rappresentata da:

- segni e sintomi neuromuscolari: parestesie, mialgie, crampi muscolari fino alla tetania, la-

ringospasmo e broncospasmo, crisi comiziali;

- alterazioni cardiovascolari: intervallo QT allungato, bradicardia, aritmie cardiache, ipotensione arteriosa, scompenso cardiaco congestizio, cardiomiopia, resistenza alla digitale.

La diagnosi si basa sul rilievo di ipoCa ionizzata o totale corretta per albumina [calcemia corretta (mg/dl) = calcemia totale (mg/dl) + 0.8 x (4 - albuminemia (g/dl))] e livelli di PTH ridotti o inappropriatamente normal-bassi; è generalmente presente fosforemia aumentata o nel range alto di normalità, normo-ipocalciuria, ipofosfaturia, normomagnesiemia.

Le manifestazioni cliniche dell'ipoPTH possono essere valutate mediante appropriate indagini, quali Rx cranio, RMN o TC encefalo, EEG, ECG, Ecocardiogramma e visita oculistica.

La diagnosi differenziale si basa sull'esame clinico-anamnestico che rilevi:

- presenza di ipoCa familiare (ipoPTH da cause genetiche);
- storia di chirurgia tiroidea/paratiroidea (ipoPTH post-chirurgico);
- presenza di altre endocrinopatie autoimmuni come morbo di Addison, candidiasi (SPA-1);
- immunodeficienza o altri difetti congeniti (sindrome di DiGeorge).

L'esame obiettivo può evidenziare:

- cicatrice chirurgica cervicale (tiroidectomia, paratiroidectomia);
- vitiligo, candidiasi mucocutanea, alopecia (SPA-1);
- colorito bronzino (emocromatosi);
- brevità delle ossa metacarpi, bassa statura, obesità, facies lunare (PSPPTH).

Gli esami di laboratorio potranno comprendere: creatininemia, creatininuria, 25-OH-vitamina D, magnesiuria 24h.

- Nell'ipoPTH cronico da ipoMg la magne-

siuria 24 ore indicherà una perdita renale di magnesio da nefropatia o diuretici (magnesiuria normale o aumentata) oppure una condizione di malnutrizione o malassorbimento intestinale (magnesiuria ridotta).

- L'ipoPTH da mutazione iperattivante il CaSR è caratterizzato da livelli di PTH normal-bassi e da un elevato rapporto calciuria/creatininuria (>0.30).
- Nel raro PSPTH il profilo biochimico è simile a quello dell'ipoPTH, salvo livelli di PTH aumentati.
- Il dosaggio della 25-OH-vitamina D è fondamentale per escludere il suo contributo o ruolo causale nello stato ipocalcémico: nell'ipoCa da deficit di vitamina D il PTH sarà elevato e la fosforemia ridotta, mentre nell'insufficienza renale cronica la fosforemia è aumentata.

Altre indagini, incluse analisi genetiche, possono essere richieste per l'identificazione della causa di ipoPTH che spesso rimane ignota (ipoPTH idiopatico).

Il danno post-chirurgico è la causa più frequente di ipoPTH, che viene considerato permanente se non vi è ripresa della secrezione paratiroidea dopo circa 6 mesi dall'intervento. Fattori di rischio sono rappresentati da:

- per la chirurgia tiroidea: estensione dell'intervento (chirurgia di completamento, interventi radicali con dissezione linfonodale, localizzazione retrosternale), indicazione chirurgica (m. di Graves, Ca Tiroideo), legatura bilaterale centrale o periferica dell'arteria tiroidea inferiore;

- per la chirurgia paratiroidea: estensione dell'intervento (re-interventi, paratiroidectomia subtotali, asportazione di > 2 paratiroidi o biopsia di > 2 paratiroidi), approccio chirurgico esplorativo bilaterale vs unilaterale, contemporaneo intervento sulla tiroide.

L'obiettivo terapeutico è la regressione/controllo dei sintomi dell'ipoCa senza complicazioni, quali la nefrocalcinosi e la deposizione di fosfato di calcio nei tessuti molli. Pertanto, bisogna mantenere la calcemia ai limiti inferiori della norma o appena ridotta, la calciuria nel range di norma ed il prodotto calcemia x fosforemia < 55 . La terapia si basa sulla supplementazione di calcio carbonato (1-3 g/die di calcio elementare) e di vitamina D attiva (calcitriolo o alfacalcidolo 0.25-2.0 mcg/die). Per controllare l'ipercaLCIURIA possono essere consigliate dieta iposodica e piccole dosi di idroclorotiazide e per l'iperfosforemia dieta a basso contenuto di fosfati e chelanti del fosforo.

Il follow-up prevede un controllo semestrale di calcemia, fosforemia e calciuria 24 ore e un controllo oculistico annuale.

Bibliografia essenziale

1. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008, 359: 391-403.
2. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008, 336: 1298-302.
3. Gunn IR, Gaffney D. Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. *Ann Clin Biochem* 2004, 41: 441-58.

Non responder patients

Paolo Limone

S.C. Endocrinologia, Ospedale Mauriziano, Torino

L'ipoparatiroidismo primitivo è una delle poche malattie da deficit ormonale che non viene trattata con una terapia "sostitutiva" propriamente detta, cioè con l'ormone mancante, bensì con calcitriolo e calcio per os, sia perché la disponibilità del PTH per uso terapeutico è

relativamente recente (e, a tutt'oggi, approvata solo per l'osteoporosi), sia perché la terapia calcio-vitaminica D è poco costosa, semplice ed efficace in buona parte dei casi. In realtà, è esperienza comune che il controllo metabolico dei pazienti affetti da ipoparatiroidismo

non è sempre agevole, in quanto occorre frequentemente impiegare dosaggi relativamente elevati di calcio e di vitamina D per ottenere la normocalcemia, oppure modificare il dosaggio della terapia per ovviare ad ipo- o ad ipercalcemia; non solo, ma variazioni nell'introduzione alimentare di calcio o stati di relativa disidratazione possono determinare sensibili variazioni dei livelli calcemici. Infine, non è trascurabile il fatto che il calcio somministrato per via orale è spesso mal tollerato, soprattutto alle dosi richieste in questa condizione, il che riduce la compliance terapeutica.

Le motivazioni di queste difficoltà ad ottenere una stabilità metabolica stanno nella fisiopatologia dell'ipoparatiroidismo primitivo, in cui l'ipocalcemia è riconducibile ad un duplice meccanismo: da un lato il deficit di produzione renale di $1,25(\text{OH})_2\text{-vitD}_3$, con conseguente riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio, dall'altro le perdite renali di calcio dovute alla mancanza dell'effetto anti-calciurico del PTH a livello del tubulo distale. La terapia con calcio e vitamina D ovvia solo ad uno dei due difetti fisiopatologici, in quanto ha l'obiettivo di assicurare un assorbimento intestinale di calcio in quantità sufficienti a compensare l'iperecrezione renale.

Le conseguenze di ciò sono:

- il rischio dell'ipocalcemia se si impiegano dosaggi insufficienti di calcio e vitamina D;
- il rischio di ipercalcemia, ipercalcemia, nefrolitiasi, nefrocalcinosi ed insufficienza renale cronica per dosaggi troppo elevati (la cui incidenza varia dal 40% all'80% dei casi in corso di trattamenti prolungati). Questo rischio è particolarmente elevato nei pazienti con ipoparatiroidismo autosomico dominante, che hanno una tendenza all'ipercalcemia ancor più accentuata, in quanto il recettore renale per il calcio costitutivo attiva l'escrezione renale di calcio.

Negli ultimi anni è quindi andato aumentando l'interesse per la terapia sostitutiva con PTH, che, grazie agli effetti renali, dovrebbe consentire una più "fisiologica" correzione dei livelli calcemici senza indurre ipercalcemia, nefrolitiasi e nefrocalcinosi.

In due studi randomizzati dello stesso gruppo la somministrazione s.c. di PTH sintetico 1-34 ha consentito di controllare l'ipocalcemia in pazienti affetti da ipoparatiroidismo, riducendo il rischio di ipercalcemia rispetto alla terapia con calcitriolo (entrambe comunque associate a calcio per via orale). In particolare, la somministrazione di PTH due volte al dì ha permesso un miglior controllo metabolico ed una riduzione della dose totale giornaliera di PTH (46 µg vs 97 µg/die). Un recentissimo studio dello stesso gruppo ha dimostrato che il trattamento per tre anni con PTH 1-34 in 12 ragazzi con ipoparatiroidismo cronico, oltre a risultare sicuro ed in grado di stabilizzare l'omeostasi calcica, ha consentito un normale sviluppo scheletrico, senza significative differenze rispetto alla terapia con calcio e vitamina D.

In uno studio aperto con PTH 1-84, 100 µg a giorni alterni in 30 pazienti ipoparatiroidici, Rubin e Bilezikian hanno osservato una significativa riduzione del fabbisogno giornaliero di calcio e calcitriolo, senza modificazioni del calcio sierico ed urinario, mentre la densità minerale ossea è aumentata a livello del rachide del 2.9% e si è ridotta del 2.4% a livello del radio distale.

L'utilizzo sistematico del PTH sintetico nella terapia sostitutiva dell'ipoparatiroidismo è attualmente limitato dal costo del farmaco, dalla maggiore semplicità della terapia orale con calcio e calcitriolo rispetto alla somministrazione sottocutanea richiesta per il PTH. Inoltre, trattandosi di una patologia non particolarmente frequente, mancano studi randomizzati e controllati che confermino su una più ampia scala l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia.

L'insieme dei dati disponibili, pur nella limitatezza delle casistiche, sembra comunque suggerire un possibile utilizzo del PTH nei seguenti casi:

1. pazienti con ipoparatiroidismo autosomico dominante, che manifestino sintomi di ipocalcemia ma che con la terapia standard presentino ipercalcemia;
2. pazienti con ipoparatiroidismo post-chirurgico o autoimmune, che abbiano sviluppa-

- to nefrocalcinosi ed in cui l'iper calciuria sia particolarmente rischiosa;
3. pazienti con intolleranza alla terapia orale standard;
 4. probabilmente pazienti che richiedono un trattamento a breve termine o con ipoparatiroidismo parziale dopo tiroidectomia o paratiroidectomia subtotale per consentire una rapida dimissione ospedaliera ed una successiva rapida riduzione del dosaggio del PTH.

Bibliografia essenziale

1. Winer KK, Yanoski JA, Sarani B, Cutler GB. A randomized cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 3480-6.
2. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4214-20.
3. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3389-95.
4. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2680-8.
5. Rubin MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2010, 54: 220-6.

Recommendations

Camillo Giammartino

Struttura Complessa di Endocrinologia – Azienda Ospedaliera Santa Maria – Terni

L'ipocalcemia è definita da una concentrazione di calcio totale sierico < 8.5 mg/dl o di calcio ionizzato < 4.7 mg/dl. È un problema clinico di frequente riscontro, con un quadro sintomatologico molto variabile. La variabilità è funzione dei livelli sierici di calcio e della rapidità con cui si instaura la ipocalcemia.

L'ipoparatiroidismo rappresenta una delle cause di ipocalcemia. La diagnosi si basa sul riscontro di bassi valori di calcemia associati a concentrazioni ridotte o inappropriatamente normali di PTH.

La causa più frequente di ipoparatiroidismo è quella post-chirurgica, provocata dalla rimozione o da un danno irreversibile delle paratiroidi. L'incidenza del problema è variabile dallo 0.5 al 6.6% degli interventi di tiroidectomia totale.

La forma autoimmune dell'ipoparatiroidismo può essere sospettata quando il quadro

clinico si presenta in un contesto di familiarità per patologie autoimmunitarie. La forma tipica è quella che compare nell'APS – I (candidiasi muco-cutanea, ipoparatiroidismo, malattia di Addison). È causata da mutazioni del gene *AIRE* con formazioni di autoanticorpi attivanti il CaSR (Recettore Sensibile al Calcio).

Vi è forte convinzione che molti casi di ipoparatiroidismo idiopatico siano dovuti a mutazioni geniche attivanti il CaSR, provocando un quadro caratterizzato da ipocalcemia ed ipercalciuria. Sfortunatamente sia per le forme autoimmuni, sia per quelle legate a mutazioni del gene codificante per il CaSR, non vi sono test diagnostici di utilizzo routinario per la diagnosi. Essa si basa sui dati di laboratorio e sul dato anamnestico.

L'ipomagnesiemia costituisce una causa frequente di ipoparatiroidismo. Va sospettata quando è presente diarrea cronica o comunque

vi sono patologie che determinano uno stato di malassorbimento. È di riscontro frequente nelle strutture di terapia intensiva. Si stima che in tale contesto gli squilibri elettrolitici siano molto frequenti: l'ipocalcemia è riscontrata nel 15-20% dei pazienti; l'ipomagnesiemia sino al 50%. Si verifica perciò una forma funzionale di ipoparatiroidismo: la secrezione di PTH è inibita dai bassi livelli di magnesio. Molti farmaci possono indurre ipomagnesiemia (aminoglicosidi, cisplatino, amfotericina B, diuretici dell'ansa). Sebbene per alcuni non sia noto il meccanismo attraverso cui si realizza questa alterazione elettrolitica, è verosimile che per molti di essi il danno renale rappresenti la causa della perdita di magnesio. La determinazione dei livelli sierici di magnesio non sempre mostra valori ridotti, per cui questo dato di laboratorio può non costituire un elemento utile alla diagnosi di ipomagnesiemia.

Anche l'ipermagnesiemia può provocare una condizione di ipoparatiroidismo funzionale, per cui va posta attenzione all'uso a lungo termine di farmaci contenenti magnesio (antiacidi e lassativi), soprattutto nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

La terapia dell'ipoparatiroidismo si basa sulla somministrazione di calcio e vitamina D.

Nei casi di ipocalcemia acuta deve essere somministrato calcio gluconato in infusione ev lenta fino a risoluzione dei sintomi. Può essere necessario, a volte, continuare con l'infusione continua di calcio gluconato, se ricompaiono sintomi legati alla ipocalcemia. Contemporaneamente va iniziata la somministrazione orale di calcio e vitamina D. Si raccomanda uno stretto controllo dei livelli di calcemia e monitoraggio elettrocardiografico durante la correzione dell'ipocalcemia acuta. Nell'ipoparatiroidismo va preferita la somministrazione di calcitriolo, perché subito attivo non necessitando di processi di idrossilazione PTH-dipendenti.

Nelle forme meno gravi si può iniziare subito la somministrazione orale di calcio e vitamina D.

Nell'ipoparatiroidismo provocato dalla ipomagnesiemia è necessario somministrare magnesio: la sola somministrazione di calcio non corregge l'ipocalcemia.

Nella terapia cronica con calcio e vitamina D va monitorata la calciuria, perché il pericolo maggiore, soprattutto legato alla somministrazione di vitamina D, è rappresentato dalla nefrocalcinosi. Se necessario, può essere utilizzato un diuretico tiazidico per ridurre la calciuria o va ridotta la posologia della vitamina D.

L'uso della teriparatide va riservato a casi selezionati. Infatti, sebbene efficace e sicuro anche nella terapia a lungo termine, il suo utilizzo va considerato alla luce dei costi, della compliance del paziente e dell'assenza in scheda tecnica dell'ipoparatiroidismo come indicazione terapeutica.

Bibliografia essenziale

1. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004, 350: 2068.
2. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008, 236: 1298.
3. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008, 359: 391.
4. Buckley MS, LeBlanc JM, Cawley MJ. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010, 38: S253.
5. Winer KK, Sinai N, Reynolds J, et al. Long term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2680.

Focus

14.00-15.00

Aula 1

Update on management of acromegaly

Update on management of acromegaly

Philippe Chanson, Renato Cozzi*

*Service d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Sud, Faculté de Médecine Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, Parigi; *S.C. Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano*

I risultati della terapia chirurgica dell'acromegalia sono spesso deludenti nei pazienti con adenoma voluminoso, invasivo o con livelli di GH molto elevati alla diagnosi e non sono migliorati col passare degli anni, nonostante il grande miglioramento delle tecniche chirurgiche (per esempio, con l'endoscopio). La radioterapia, considerata in passato la seconda opzione terapeutica, ottiene anch'essa risultati deludenti, ritardati di molti anni, con tossicità a distanza, con peggioramento della qualità di vita e aumento della mortalità. D'altra parte la terapia medica, che da anni si avvale di farmaci dopaminergici potenti, degli analoghi della somatostatina (SA) a lunga durata d'azione (mensile) e di pegvisomant (P), controlla l'ipersecrezione ormonale nella maggior parte dei pazienti, modificando la strategia terapeutica in questa malattia (1). In modo particolare gli SA normalizzano la secrezione ormonale di GH/IGF-1 in oltre il 60% dei pazienti, migliorando la loro efficacia nel tempo. Il controllo dei parametri ormonali si associa spesso ad un notevole miglioramento clinico e delle comorbilità acromegaliche. Questo risultato si ottiene sia nei pazienti con malattia persistente dopo intervento chirurgico che nei pazienti trattati con SA come primo trattamento. Il trattamento primario con SA riduce le dimensioni tumorali in molti pazienti, effetto che si

osserva maggiormente e più frequentemente che nei pazienti già operati (2). Nei pazienti in cui il trattamento primario con SA non è efficace, il debulking della massa tumorale consente una maggiore efficacia degli SA. Studi recenti hanno dimostrato che l'impiego di alte dosi di octreotide LAR (60 mg/28 giorni) migliora, rispetto alla dose di 30 mg, i risultati del trattamento, aumentando il numero dei pazienti che normalizzano i valori ormonali. Un'altra opzione che ha migliorato l'efficacia terapeutica degli SA è la terapia combinata con la cabergolina, che manifesta la sua efficacia indipendentemente dai livelli di PRL (3). È stato a lungo ipotizzato che il pretrattamento dei pazienti acromegalici con SA migliorasse la loro prognosi chirurgica. Nonostante un recente report positivo su questo aspetto, tuttora i risultati sono ancora controversi e, a parte il miglioramento clinico, non vi è sicura evidenza dell'efficacia del pretrattamento con SA. Studi preliminari recenti hanno valutato anche i risultati del trattamento combinato SA e P, che praticamente normalizza i livelli di IGF-1 in quasi tutti i pazienti, controlla le dimensioni tumorali e permette un risparmio di dose di P.

Bibliografia essenziale

1. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et

- al. Consensus statement: a consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 3141-8.
2. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1856-63.
 3. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* 2004, 61: 2: 209-15.

Aula 2

A biologic approach to change the future of bone loss diseases

A biologic approach to change the future of bone loss diseases

Alfredo Scillitani

IRCCS Casa Sollievo dalla Sofferenza, San Giovanni Rotondo

L'osso corticale e trabecolare subiscono un continuo processo bilanciato di rimodellamento, che consiste di una fase di riassorbimento mediata dagli osteoclasti e di una fase di formazione mediata dagli osteoblasti. Uno squilibrio di questo processo in favore del riassorbimento comporta una perdita di massa ossea e alterazioni della microarchitettura scheletrica, come si osserva in patologie quali l'osteoporosi, l'artrite reumatoide e le metastasi ossee. Sono ad oggi disponibili terapie anti-riassorbitive, tra cui gli amino-bisfosfonati, in grado di prevenire o invertire l'eccessivo riassorbimento osseo tramite l'inibizione degli osteoclasti.

Un nuovo approccio anti-riassorbitivo mirato consiste nell'inibizione del RANK-ligando, uno dei mediatori principali dell'attività osteoclastica, essenziale per la loro formazione, attivazione e sopravvivenza. Il RANK-ligando esercita un effetto catabolico sull'osso trabecolare e corticale con conseguente riduzione del volume, della densità minerale e della resistenza dell'osso. L'inibizione del RANK-ligando comporta una riduzione del riassorbimento osseo ed un aumento significativo della densità e della resi-

stenza dell'osso sia corticale sia trabecolare. In numerosi modelli preclinici di osteoporosi post-menopausale, l'inibizione del RANK-ligando ha prevenuto la perdita di massa ossea e le alterazioni della microarchitettura dell'osso e si è associata ad un aumento della resistenza ossea a livello sia vertebrale che femorale. Al momento, sono in fase di studio una serie di approcci terapeutici innovativi mirati all'inibizione del RANK-ligando nell'uomo. Fra questi, la somministrazione sottocutanea, ogni 6 mesi, di un anticorpo monoclonale sperimentale interamente umano diretto specificamente contro il RANK-ligando ha determinato, nel corso di studi clinici randomizzati e controllati, importanti incrementi della densità minerale ossea a livello di tutti i siti scheletrici (inclusi vertebre lombari, femore totale e radio distale) e rapide, marcate e prolungate riduzioni dei marker di turn-over osseo in donne con osteopenia o osteoporosi post-menopausale. Inoltre, nel corso di due studi clinici condotti verso alendronato, questo approccio terapeutico ha indotto dopo 12 mesi di trattamento aumenti superiori della BMD a livello di tutti i siti scheletrici esaminati. L'inibizione del RANK-ligando

con questo anticorpo monoclonale in donne con osteoporosi post-menopausale ha infine dimostrato di ridurre in modo significativo il rischio di fratture vertebrali (68%), non vertebrali (20%) e di femore (40%) nel corso di 3 anni di trattamento. La frequenza e la tipologia degli eventi avversi riportati è risultata simile a quella del placebo o del trattamento con bisfosfonati, indicando un buon profilo di tollerabilità.

Questi dati suggeriscono che l'inibizione del RANK-ligando rappresenta un ulteriore ed innovativo approccio terapeutico per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e che, sulla base dei dati comparativi di BMD, possa produrre un beneficio clinico superiore rispetto alle attuali terapie con bisfosfonati.

Bibliografia essenziale

1. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003, 423: 337-42.
2. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004, 292: 490-5.
3. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhances T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997, 390: 175-9.
4. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997, 89: 309-19.
5. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998, 93: 165-76.
6. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95: 3597-602.
7. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999, 402: 304-9.
8. Ominsky MS, Li X, Asuncion FJ, et al. RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 672-82.
9. Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000, 157: 435-48.
10. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008, 11: 1-14.
11. Kostenuik PJ, Capparelli C, Morony S, et al. OPG and PTH-(1-34) have additive effects on bone density and mechanical strength in osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology* 2001, 142: 4295-304.
12. Bekker PJ, Halloway DL, Rasmussen AS, et al. A single dose placebo controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004, 19: 1059-66.
13. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. for the AMG 162 Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008, 43: 222-9.
14. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009, 24: 153-161.
15. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009, 361: 756-65.
16. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010, 25: 72-81.

Aula 3

Screening for hyperaldosteronism in hypertensive patients

Pros and Cons

Vincenzo Giammarco, *Antonio Stigliano*Ospedale S. Spirito, Roma; *Ospedale S. Andrea, Roma*

Le recenti acquisizioni relative alle patologie cosiddette “idiopatiche”, con la scoperta dei meccanismi sottesi alla loro origine, hanno interessato anche l’eziopatogenesi dell’ipertensione arteriosa, identificando un nutrito gruppo di cause riunite sotto il gruppo dell’ipertensione secondaria. Tra queste cause trova posto in maniera fortemente significativa l’iperaldosteronismo, coinvolgendo a pieno titolo l’endocrinologo nella diagnosi e nella terapia di questa causa di ipertensione arteriosa.

La possibilità che una patologia così frequentemente rappresentata nella popolazione generale, quale l’ipertensione arteriosa, possa riconoscere un’eziopatogenesi ormonale in una percentuale stimata intorno al 10%, ha suggerito l’opportunità che questa debba essere presa in considerazione nella formulazione della diagnosi causale di ipertensione. L’eterogeneità clinica di esordio, l’età di comparsa della malattia, le comorbidità associate e le difficoltà diagnostiche delle diverse cause di ipertensione arteriosa hanno sollevato negli ultimi anni la necessità di ordinare il percorso diagnostico secondo criteri più o meno condivisibili, che certamente rappresentano uno strumento importante nel percorso diagnostico clinico-strumentale di questa malattia. Questo al fine di escludere o confermare alcune cause di ipertensione arteriosa, da cui derivano le indicazioni per un’opportuna condotta terapeutica. È stato dimostrato, infatti, che il riconoscimento quanto più precoce della causa di ipertensione e quindi la sua correzione riduce la serie delle comorbidità ad essa riconducibili. E nella fattispecie, in alcuni casi la rimozione della causa dell’iperaldosteronismo

garantisce la guarigione dalla malattia (1). Appare evidente che la diagnosi, debba avvenire nel più breve tempo possibile affinché il target terapeutico sia pienamente raggiunto.

Da queste considerazioni preliminari di carattere generale originano una serie di questioni relative alla liceità di un programma di screening nell’ambito della popolazione affetta da ipertensione arteriosa.

Con il termine di screening si intende un esame sistematico condotto con mezzi clinici, strumentali e laboratoristici, nella popolazione nel suo insieme o in un sottogruppo di essa, volto ad identificare malattie in una fase preclinica, o precursori/indicatori di malattia, o indicatori di situazioni di rischio (2). È composto da un processo complesso avviato da un “test di screening”, che divide i soggetti in POSITIVI e NEGATIVI, e da una serie di esami successivi per i soggetti risultati positivi. Occorre tuttavia discriminare il significato del termine “screening” da quello di “diagnosi precoce” e “diagnosi tempestiva”. Esiste infatti una differenza sostanziale fra le tre procedure sanitarie:

- nello screening si opera su una popolazione asintomatica invitata attivamente a sottoporsi ad un test prescelto;
- nella diagnosi precoce si opera sul singolo individuo asintomatico che si sottopone ad un esame preventivo;
- la diagnosi tempestiva deve esser fatta sulla persona che presenta un sintomo (o segno) che ha un certo livello di predittività per una malattia.

Sulla base della definizione terminologica, nel tentativo di individuare pazienti affetti da

iperaldosteronismo nell'ambito della popolazione ipertesa, sarebbe quindi più appropriato parlare di "diagnosi tempestiva". Spesso il medico di medicina generale o lo specialista che si interessa al problema dell'ipertensione arteriosa effettua una diagnosi di iperaldosteronismo con notevole difficoltà e solo in pochi casi riesce a fare una diagnosi precoce o tempestiva della malattia. I motivi sono legati alla scarsa informazione sull'incidenza della patologia nell'ambito dell'ipertensione secondaria (si tende a considerare l'iperaldosteronismo una patologia rara), alla difficoltà diagnostica spesso dovuta alla scarsa disponibilità di un laboratorio affidabile nella determinazione del campione, alle interferenze da parte di sostanze (farmaci o altre molecole) che limitano l'attendibilità dei risultati, alla non facile esecuzione di un wash-out farmacologico e infine a problemi di economia sanitaria.

Come anticipato, le problematiche aperte sul tema dell'iperaldosteronismo sono molteplici. Una Task Force, sponsorizzata dalla Endocrine Society, composta da sette esperti mondiali, un metodologo e un giornalista sanitario (1), ha tentato di fornire una risposta alla domanda, sempre più urgente di quale sottogruppo di pazienti sottoporre ad un test in grado di rilevare un "possibile" Iperaldosteronismo Primitivo. I criteri sottoelencati sono quelli considerati per individuare i soggetti da testare:

- a. affetti da ipertensione arteriosa stadio 2 (> 160-179/100-109 mmHg) e stadio 3 (> 180/110 mmHg), secondo la Joint National Commission;
- b. affetti da ipertensione arteriosa resistente alla terapia farmacologica (> 140/90 mmHg con 3 farmaci);
- c. affetti da ipertensione arteriosa elevata con ipokalemia spontanea o indotta da diuretici;
- d. affetti da ipertensione arteriosa e incidentaloma surrenalico;
- e. affetti da ipertensione arteriosa con familiarità per ipertensione arteriosa + ictus cerebrale in età giovanile (< 40 anni);
- f. affetti da ipertensione arteriosa con parenti di primo grado affetti da ipertensione arteriosa.

Dopo aver tentato di stabilire quali soggetti far entrare in un programma di screening per iperaldosteronismo, la domanda successiva riguarda l'utilità di una diagnosi tempestiva di iperaldosteronismo primitivo in un sottogruppo di pazienti con ipertensione arteriosa. Cochrane definisce il concetto di efficacia come la capacità di cambiare la storia naturale della malattia in senso positivo (3). Anche se mancano trials clinici che misurano l'impatto di questa procedura su morbilità, mortalità e Q-Live, vi è una forte evidenza (indiretta) di minor danno cardiaco e cerebrovascolare a seguito della riduzione della pressione arteriosa e dei livelli di aldosterone (4).

Come accennato, molti studi recenti indicano nel 10% la prevalenza di iperaldosteronismo nei pazienti ipertesi (5). La prevalenza indicata in passato (1%) era limitata dalla convinzione che per la diagnosi l'ipertensione dovesse essere associata a ipokalemia. L'acquisizione che l'iperaldosteronismo primitivo è oggi riconosciuto come la forma più comune di ipertensione secondaria (6) rende ragione del numero di individui che possono giovare di una diagnosi tempestiva di iperaldosteronismo primitivo.

Bisogna infine affrontare il problema diagnostico del test a cui sottoporre i pazienti prescelti. Un test di selezione non è per definizione un test diagnostico. Esso deve consentire, con una **certa facilità ed a costo accettabile**, di distinguere le persone "**negative**" dai cosiddetti "**sospetti**". Questi ultimi saranno avviati ad ulteriori accertamenti diagnostici per conferma e, in caso di positività, ad indagini di localizzazione. Il risultato di un test di selezione riflette sia le caratteristiche del test usato per evidenziare segni della malattia, sia le procedure utilizzate per l'interpretazione. Due sono i problemi incontrati nel ratificare il **Rapporto Aldosterone/Renina (RAR)** come il test più affidabile per selezionare pazienti con sospetto iperaldosteronismo primitivo.

- 1) *Problema intrinseco al test*. In passato il punto debole nella valutazione del RAR risiedeva nel metodo "indiretto" utilizzato per dosare la renina mediante la **Attività Reninica**

Plasmatica (ARP, espressa in ng/ml/h): un test laborioso e costoso, effettuato solo in pochi laboratori dedicati. Oggi il Dosaggio Diretto della Renina (DDR) mediante immunochemiluminescenza è considerato un test affidabile e paragonabile alla ARP. La sensibilità resta leggermente inferiore per valori di renina < 2 microU/L (1.26 ng/L), equivalenti a 0.3 ng/ml/h di ARP (7). Un problema legato alla conversione della prorenina a renina a basse temperature. Il **dosaggio dell'aldosterone** (RIA, meglio se con spettrometria di massa) è tecnicamente abbastanza consolidato. Resta il problema del cut-off che alcuni autori preferirebbero > 15 ng/dL (416 pmol/L) per evitare il problema dei falsi positivi (8). È indubbio comunque che l'iperaldosteronismo primitivo (diagnosi istologica di adenoma) può sussistere anche con valori di aldosterone solo lievemente elevati. È necessario valutare con buon senso queste possibilità.

2) *Problema estrinseco al test.* Le **interferenze farmacologiche** possono essere importanti in pazienti che molto spesso assumono farmaci anti-ipertensivi. Per superare questa difficoltà è bene tenere presente due indicazioni:

- nei pazienti con ipertensione lieve-moderata (grado I-II) i farmaci possono essere sospesi senza grossi rischi;
- nei pazienti con ipertensione elevata (grado III) alcuni farmaci (α -bloccanti e Ca-antagonisti) possono essere mantenuti, tenendo conto delle loro possibili modeste interferenze sulla secrezione di aldosterone. Eventualmente possono anche essere utilizzati al posto di altri più influenti (ACE-inibitori, beta-bloccanti, sartani, antagonisti dell'aldosterone).

In definitiva, pur con i limiti ancora presenti nella metodica, il RAR è correntemente giudicato il test più affidabile nell'identificazione dei casi sospetti di iperaldosteronismo primitivo. Nel manuale AME 2008 viene definito "*un test dotato di elevati rapporti costo-beneficio e costo-efficacia*".

La diagnosi definitiva è solamente retrospettiva dopo la rimozione di un adenoma (confer-

ma istologica) e normalizzazione dell'ipertensione e/o dell'ipokalemia (se presente).

Alla luce delle nuove conoscenze sull'ipertensione arteriosa, sull'incidenza dell'iperaldosteronismo, considerate le potenzialità di remissione delle comorbidità da esso prodotto, riteniamo utile il coinvolgimento del medico di famiglia o dello specialista anche non endocrinologo nell'effettuare una diagnosi tempestiva della malattia, testando le categorie di pazienti indicate, affetti da ipertensione. Riteniamo altresì indispensabile che il paziente risultato positivo per iperaldosteronismo sia affidato allo specialista endocrinologo nella prosecuzione del percorso diagnostico fino alla scelta terapeutica finale.

References

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3266–81.
2. Ciatto S. Screening in Medicina - Il Pensiero Scientifico ED- 1996.
3. Cochrane AL. Effectiveness and efficacy-random reflection on health service. London, 1971.
4. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996, 27: 1039–45.
5. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48: 2293–300.
6. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 66: 607–18.
7. Dorrian CA, Toole BJ, Alvarez-Madrado S, et al. A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison automated chemiluminescent immunoassay for direct renin. *Ann Clin Biochem* 2010, 47: 195–9.
8. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol* 2004, 217: 33–9.

Aula 4

Target therapy and endocrine changes

Thyroid

Massimo Torlontano

U.O. di Endocrinologia; I.R.C.C.S. "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo

Le tirosin-chinasi promuovono sintesi proteica e proliferazione cellulare, catalizzando la fosforilazione delle proteine bersaglio dall'ATP. Quelle coinvolte nell'attività oncogena includono: vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR 1 e 2), epidermal growth factor (EGF), la via proteino-chinasi mitogeno-attivata/chinasi extracellulare (MAPK/ERK), il recettore per il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR), la chinasi serina-treonina target per la rapamicina (m-TOR) ed altre.

La "target therapy" nella patologia neoplastica consiste nell'inibizione da parte di farmaci specifici di queste ed altre vie di trasmissione del segnale alterate nelle cellule tumorali e gli inibitori delle vie tirosin-chinasiche costituiscono il principale gruppo di farmaci con queste caratteristiche. I trial sperimentali di fase II/III con questa classe di farmaci sono relativamente recenti e solo negli ultimi 5 anni sono state segnalate tra gli eventi avversi anche possibili alterazioni endocrine multiple.

Le prime segnalazioni di alterazioni tiroidee risalgono al 2005 e riguardano l'uso dell'imatinib in 8 pazienti tiroidectomizzati, affetti da carcinoma midollare in progressione di malattia: in tutti i pazienti si evidenziò una significativa elevazione dei livelli di TSH, con conseguente necessità di aumento del dosaggio sostitutivo di L-tiroxina. Numerosi studi successivi, riguardanti l'utilizzo di imatinib, sunitinib, sorafenib e motesanib, nella maggioranza effettuati su gruppi limitati di pazienti, hanno evidenziato, oltre alla necessità di aumentare il dosaggio di L-tiroxina nei tiroidectomizzati per neoplasie tiroidee, anche l'insorgenza di ipotiroidismo in

pazienti con tiroide intatta, trattati con questi farmaci per altri tipi di neoplasie, con una prevalenza variabile dal 14% all'85% (con l'eccezione isolata di 0% in uno studio di 68 pazienti affetti da leucemia mieloide cronica).

Tra i possibili effetti diretti tiroidei sono stati proposti: tiroidite "distruttiva", danno a livello capillare indotto dagli inibitori di VEGFR, inibizione dell'attività perossidasi, ridotta captazione dello iodio; tra gli effetti indiretti: ridotto assorbimento intestinale, aumentato metabolismo epatico, aumentata clearance degli ormoni tiroidei, inibizione della deiodinazione di T4 in T3, inibizione del feed-back negativo degli ormoni tiroidei a livello ipotalamo-ipofisario.

Un recente studio, effettuato su pazienti trattati con motesanib, ha evidenziato un peggioramento dell'ipotiroidismo post-chirurgico nel 60-70% dei pazienti, con incremento medio della dose di L-tiroxina del 30%. Il sunitinib sembrerebbe causare più frequentemente ipotiroidismo in pazienti con tiroide intatta: in uno studio prospettico, 26/42 pazienti (62%) presentavano elevati livelli di TSH nel corso del trattamento, in media 50 settimane dopo l'inizio della terapia. Diversi altri studi prospettici hanno dimostrato che l'innalzamento dei livelli di TSH in corso di terapia con sunitinib è reversibile ed il rientro nel range di normalità avviene nella maggior parte dei casi poche settimane dopo la sospensione del trattamento. I meccanismi di induzione dell'ipotiroidismo non sono chiari: uno studio *in vitro* suggeriva come evento iniziale l'inibizione della perossidasi da parte del sunitinib; un successivo stu-

dio escludeva l'inibizione della iodo-captazione come causa dell'ipotiroidismo indotto dalla stessa molecola. Infine, un recentissimo studio prospettico comprendente 21 pazienti trattati con sorafenib per carcinoma non midollare della tiroide dimostrava un incremento dei livelli sierici di TSH, una contemporanea riduzione di fT3 e fT4 ed in particolare una riduzione del rapporto T3/T4 e T3/rT3, suggerendo come meccanismo un incremento dell'attività deiodinasi di tipo 3.

Dal punto di vista pratico, è consigliabile che tutti i pazienti con tiroide intatta che devono essere sottoposti a terapia con inibitori delle tirosin-chinasi eseguano uno studio basale di funzionalità tiroidea, da monitorare successivamente nel corso del trattamento ad intervalli regolari, attualmente non stabiliti con esattezza. Analogamente, nei pazienti tiroidectomizzati andrà regolarmente monitorata la terapia sostitutivo-soppressiva (se affetti da carcinoma tiroideo differenziato) o semplicemente sostitutiva (se operati per carcinoma midollare o patologia tiroidea benigna), mediante il dosaggio

del TSH. Sono auspicabili ulteriori studi, sia molecolari che clinici su base prospettica, per chiarire meglio la prevalenza ed i meccanismi di insorgenza del fenomeno.

Bibliografia essenziale

1. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer* 2010 (Epub ahead of print).
2. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-Induced Hypothyroidism Is Associated with Increased Type 3 Deiodination. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 3758-62.
3. Pacini F, Sherman S, Schlumberger M, et al. Exacerbation of Postsurgical Hypothyroidism during Treatment of Advanced Differentiated (DTC) or Medullary (MTC) Thyroid Carcinoma with AMG 706. *Horm Res* 2007, 29 Abstract.
4. Hershman JM, Liwanpo L. How does sunitinib cause hypothyroidism? *Thyroid* 2010, 20: 243-44.

Endocrine system

Roberto Baldelli, Agnese Barnabei, Marialuisa Appetecchia

UOSD Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

L'avvento delle terapie a bersaglio molecolare (targeted therapy) per la cura delle neoplasie rappresenta una delle innovazioni più importanti nelle recenti strategie terapeutiche anti-neoplastiche. Alcuni di questi farmaci (es. trastuzumab, bevacizumab, cetuximab), in combinazione con la chemioterapia citotossica o la radioterapia, hanno consentito importanti miglioramenti sia nelle percentuali di risposte obiettive che nella sopravvivenza dei pazienti affetti dai tumori solidi più frequenti. Ancora più eclatanti sono i risultati ottenuti dalla terapia con singole molecole nella cura del carcinoma renale metastatico o di alcuni sarcomi del tratto gastrointestinale (gastro-intestinal stromal tumors, GIST), scarsamente sensibili ai trattamenti anti-neoplastici "tradi-

zionali".

I farmaci a bersaglio molecolare presentano maggiore specificità e selettività nel meccanismo d'azione rispetto ai farmaci chemioterapici anti-tumorali di uso consolidato. Tale aspetto è apparso inizialmente un potenziale presupposto di ridotta tossicità. In realtà, l'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare nell'armamentario terapeutico anti-tumorale ha documentato una serie di effetti collaterali nuovi o inusuali, rispetto a quelli indotti dai comuni trattamenti chemio/ormonoterapici. In particolare, sono state riportate tossicità sul sistema cardiovascolare (es. ipertensione arteriosa, riduzione della contrattilità cardiaca fino allo scompenso cardiaco, aritmie come allungamento del tratto QT, tromboemboli-

simo) o sull'apparato gastrointestinale (es. perforazione intestinale ed emorragie) o sul sistema nervoso (es. leucoencefalopatia posteriore) o alterazioni della funzionalità renale e tossicità cutanee anche gravi. In alcuni casi tali tossicità sono state interpretate come fattori predittivi dell'efficacia del farmaco (es. inibitori di EGFR). Raramente tali effetti collaterali si manifestano con gravità tale da minacciare la vita del paziente; più spesso essi hanno ripercussioni fisiche, sociali e psicologiche che producono un sostanziale depauperamento della qualità di vita del paziente. Inoltre, la loro persistenza, se pure ad un basso livello di severità, può richiedere l'interruzione del trattamento. Fra i nuovi farmaci a bersaglio molecolare, sunitinib (Sutent®) e sorafenib (Nexavar®) sono stati variabilmente associati all'insorgenza di sintomi riconducibili a patologia tiroidea. Più recentemente, anche motesanib e cediranib sono stati associati ad ipotiroidismo. Questi farmaci fanno parte della famiglia degli inibitori delle tirosin-kinasi (TKI) ed inibiscono prevalentemente, ma non solo, le tirosin-kinasi (TK) di alcuni recettori implicati nel processo dell'angiogenesi tumorale. Oltre alle disfunzioni a carico della ghiandola tiroidea, sono state riportate altre alterazioni del sistema endocrino in seguito al trattamento con tali farmaci.

Alterazioni della densità ossea ed iperparatiroidismo secondario. L'effetto dei TKI sul metabolismo minerale osseo e sul rimodellamento osseo sembrerebbero dipendere da un'inibizione delle TK degli osteoclasti ed osteoblasti (c-KIT e PDGFRA).

Deficit di GH. Kebancilar et al. hanno riportato la presenza di deficit di GH in un gruppo di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (n=17). In particolare, 12 pazienti (70%) presentavano un deficit severo di GH (GH < 3 microg/l dopo test di stimolo con glucagone). La DS dell'IGF-I e la DS della IGFBP-3 erano < -1.8 in 12 pazienti (70%) e < -0.9 in 10 pazienti (58%). Il quadro da deficit di GH si inserirebbe tra le cause di Fatigue nel paziente oncologico sottoposto a tali trattamenti.

Ipogonadismo, ginecomastia, idrocele.

L'ipogonadismo e la conseguente ginecomastia sembrerebbero essere correlati alla presenza di c-KIT e PDGFRA, entrambi espressi a livello del testicolo: l'inibizione di TK a tale livello determina un blocco della produzione di testosterone. Inoltre l'insorgenza di idrocele, descritta da diversi autori, sembrerebbe essere correlata a disturbi della vascolarizzazione indotti da TKI.

Insufficienza corticosurrenalica. Il danno surrenalico non è mai stato riportato nell'uomo, ma solo in studi di tossicità nell'animale; nell'uomo studi di funzionalità dell'asse HPA hanno dimostrato la presenza di un'insufficienza corticosurrenalica latente in un gruppo di pazienti che assumevano imatinib.

Metabolismo glucidico. Dati discordanti hanno evidenziato la presenza di un peggioramento/miglioramento della tolleranza ai carboidrati. In particolare imatinib sembrerebbe migliorare la sensibilità all'insulina, determinando in questo modo un leggero miglioramento della tolleranza ai carboidrati in un gruppo di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Stesso risultato per sunitinib, dove è stata riportata un'aumentata incidenza di ipoglicemia in un gruppo di pazienti trattati. Nilotinib sembrerebbe essere invece associato a presenza di iperglicemia, probabilmente per l'insorgenza di insulino-resistenza conseguente a tale trattamento.

Chiaramente i dati in letteratura sono ancora scarsi ed i follow-up troppo brevi per chiarire se gli effetti endocrini riportati siano solamente transitori o permanenti.

Bibliografia essenziale

1. Billefont B, Medioni J, Taillade L, et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2008, 99: 1380-2.
2. Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, et al. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol* 2004, 22: 4653-5.
3. Caocci G, Atzeni S, Orru N, et al. Gyneco-

- mastia in a male after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2008, 22: 2127-8.
4. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Cavaignini F, et al. Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukaemia after imatinib. *Lancet* 2003, 361: 1954-6.
 5. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999, 5: 623-8.

Recommendations

Sebastiano Filetti

Focus

15.00-16.00

Aula 1

Subclinical hypothyroidism. An interactive discussion

Subclinical hypothyroidism. An interactive discussion

Hossein Gharib

Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN

Management of Subclinical hypothyroidism (SCH) generates debate with recommendations ranging from observation to repeat testing to treatment. This presentation presupposes that SCH is early, mild hypothyroidism, and favors thyroxine (T4) replacement therapy.

Why treat SCH? Consequences of SCH include progression to frank hypothyroidism, fatigue, weight issues, dyslipidemia, and increased risk of cardiovascular disease (CVD). A significant increase in total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol is reported in SCH patients compared to controls, and hypercholesterolemia and the elevated TC/

HDL-C and LDL-C/HDL-C ratios in SCH constitute risk factors for CVD. The data on the risk of CVD in SCH are conflicting although most suggest some degree of CVD in SCH. SCH is associated with left ventricular diastolic and systolic dysfunction, with an increased 10 year mortality in men but not in women. With TSH between 4.5 and 10 mIU/L, deaths occur in 13% compared to 7% of euthyroid cardiac patients. A meta-analysis shows that SCH significantly increased the risk of CHD with a summary OR of 1.65, 95% CI, 1.28-2.12.

Emerging evidence suggests that lipid and

cardiac abnormalities improve with T4 therapy. SCH patients treated with T4 had reduced serum TC, LDL-C, serum TSH, and mean intima-media thickness or improved endothelial dysfunction measured by vasodilatation. A randomized, crossover trial showed that patients with SCH on T4 had a significant improvement in CV risk factors, using brachial artery flow-mediated dilatation as a surrogate marker for coronary artery disease.

Additionally, it is clear that target TSH for women planning pregnancy or in early pregnancy, should be < 2.5 mIU/L. It seems that the presence of thyroperoxidase antibodies (TPOAb), independent of a normal serum TSH, increase risk of spontaneous abortion.

In deciding to treat or not, remember the following:

- SCH (TSH 5-10 mIU/L) is *mild* hypothy-

roidism and expected to be associated with subtle symptoms and side-effects

- Some studies show improvement in outcomes such as lipids and cardiac function with T4 therapy
- T4 treatment will prevent development of overt hypothyroidism which occurs at about 2-5% per year or almost 50 % in 20 years

I favor treating all patients with serum TSH > 10 mIU/L and most patients with serum TSH 5-10 mIU/L, especially if TPOAb is positive or other risk factors/conditions are present. Women who plan pregnancy, or are in early pregnancy, should have TSH < 2.5 mIU/L.

Bibliografia essenziale

1. Gharib H. Subclinical hypothyroidism. US Endocrinology 2008, 4: 92.

Aula 2

DPP4-inhibitors: present and future

From the effects on α and β -cells to the impact on cardiovascular parameters in type 2 diabetes

Dario Giugliano

The early treatment of type 2 diabetes

Elena Tortato

UO di Diabetologia, ASUR Marche, Ferm

Il diabete mellito è una sindrome cronica, dovuta a fattori genetici ed ambientali, che causano una riduzione della secrezione insulinica ed una diminuzione della sensibilità all'azione di quest'ultima a carico delle cellule bersaglio.

Il numero dei pazienti diabetici è in continuo aumento. In Italia si stima un incremento del 50%, dai circa 3 milioni attuali a 4.5 milioni fra 15 anni. Purtroppo, il diabete è ancora frequentemente associato a gravi complicanze va-

scolari, con conseguenze sulla qualità della vita e rischio di mortalità. UKPDS ha dimostrato, chiaramente, che per ogni punto in meno di HbA1C, si riduce del 20% il rischio di mortalità correlato al diabete (per tutte le cause), del 37% il rischio di complicanze microvascolari e del 43% il rischio di patologie vascolari periferiche. Inoltre, i follow-up dello studio DCCT (EDIC) e del UKPDS mostrano che i soggetti trattati meno intensamente all'inizio, sono destinati, per sempre, a una prognosi meno favorevole, mentre i pazienti che raggiungono il miglior compenso all'inizio della presa in carico, sono quelli che andranno meglio nel tempo.

Se analizziamo i dati italiani degli annuali AMD 2008, non più del 50% dei pazienti con diabete mellito tipo 2 sono a target terapeutico (HbA1c < 7%). Questo gap si può attribuire, in parte, all'inerzia terapeutica, ma, in parte, al fatto che l'efficacia dei farmaci ipoglicemizzanti orali inesorabilmente si riduce nel tempo, per l'esaurirsi della funzione β -cellulare.

Fino ad ora avevamo a disposizione farmaci segretagoghi e insulino-sensibilizzanti. Recentemente, sono stati prodotti farmaci che hanno come obiettivo la correzione di un ulteriore meccanismo patogenetico del diabete mellito tipo 2: l'alterata funzione dell'asse incretinico. Questi farmaci, le incretine, potenziando l'attività di tale asse, stimolano il rilascio di insulina e inibiscono la secrezione di glucagone, in maniera glucosio-dipendente. Tutto ciò si traduce in un controllo della glicemia, sia a digiuno che post-prandiale, con basso rischio di ipoglicemia. Il GLP-1 e il GIP umano vengono rapidamente degradati, principalmente ad opera della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4). Il DPP4 è ubiquitario ed è presente sia sulle cellule endoteliali dei capillari, che nel plasma, per cui la degradazione del GLP-1 è notevolmente rapida, tanto che l'emivita del peptide endogeno è di circa 2 minuti. Inoltre, nei pazienti diabetici l'esposizione all'iperglicemia cronica, determina un aumento dell'attività plasmatica del DPP4, con conseguente riduzione dei livelli post-prandiali del GLP-1.

Sitagliptin è un inibitore del DPP4 che ha avuto l'approvazione da parte della FDA nel

2006 e, successivamente, da parte dell'ente regolatorio europeo (EMA). Il meccanismo d'azione è dovuto all'inibizione competitiva e reversibile del 90% dell'attività enzimatica del DPP4 per un periodo di 24 ore. L'efficacia ipoglicemizzante del sitagliptin è stata dimostrata sia in monoterapia, che in combinazione con metformina, tiazolinedioni e sulfaniluree. Il potere ipoglicemizzante, in monoterapia e in terapia combinata, ha portato ad una riduzione media di HbA1C dello 0.75%. L'efficacia è risultata omogenea per sesso, età e peso corporeo e più marcata nei casi con più elevati valori di HbA1C all'inizio del trattamento, analogamente a quanto osservato con altri ipoglicemizzanti orali.

Nei trials di confronto il sitagliptin, associato a metformina, ha mostrato un'efficacia sovrapponibile a quella ottenuta con sulfaniluree e tiazolinedioni. A due anni, il sitagliptin ha mostrato un'efficacia più duratura, rispetto alla glipizide e un miglior mantenimento della funzione β -cellulare. Inoltre, i pazienti trattati con sitagliptin presentavano minor episodi ipoglicemici e una perdita di peso di 1.6 kg rispetto ai pazienti trattati con glipizide.

Recentemente, Rosenstock ha dimostrato nei pazienti con diabete mellito tipo 2 che l'aggiunta di sitagliptin alla terapia insulinica ha portato ad un miglioramento del compenso glicemico, con una riduzione di HbA1C di 0.6% e un maggior numero di pazienti ha raggiunto il target terapeutico (HbA1C < 7%).

La tollerabilità e la sicurezza del sitagliptin sono state valutate analizzando i dati di 19 studi su un totale di 10.246 pazienti, 5420 trattati con sitagliptin e 5430 trattati con comparatori. I dati ottenuti a 12 settimane e a 2 anni non mostrano una differenza significativa di eventi avversi, ad eccezione di una riduzione di eventi ipoglicemici, nei pazienti trattati con sitagliptin. Inoltre questa analisi non ha documentato un aumento del rischio cardiovascolare.

Gli inibitori del DPP4, pertanto, si distinguono dagli altri ipoglicemizzanti disponibili per il profilo di tollerabilità. Infatti, non provocano ipoglicemia, a meno che non vengano associati a sulfaniluree, non inducono aumento

di peso, non determinano ritenzione idrica né eventi avversi gastrointestinali. L'unico evento avverso, comunque infrequente, è rappresentato da rinfaringiti lievi e non tali da determinare la sospensione del trattamento. Il DPP4 è espresso anche sulla superficie delle cellule immunocompetenti ed è coinvolto nella interazione tra macrofagi e linfociti T attivati. Però la parte di molecola coinvolta nei processi immuni è diversa da quella dotata di attività peptidica, che è il sito di azione di questi farmaci. Gli studi clinici fino ad ora hanno confermato che il sitagliptin non interferisce in nessun modo con la funzione immunitaria.

Il sitagliptin può essere considerato al pari di un farmaco segretagogo, per la sua azione di stimolatore della secrezione insulinica, che però, a differenza delle sulfaniluree, ha il gran vantaggio di non causare ipoglicemie, né incremento di peso. Peraltro, occorre ricordare che l'efficacia del DPP4 inibitore è maggiore in presenza di una cospicua funzione β -cellulare residua. Dai dati a disposizione, infatti, risulta che i pazienti con minor intervallo di tempo dalla prima diagnosi di diabete mellito (< 3 anni) hanno ottenuto i migliori risultati. L'impiego di questi farmaci, quindi, dovrebbe essere preso in considerazione nelle fasi relativamente precoci della malattia e non come ultima cura terapeutica, prima dell'insulina, quando già la riserva pancreatica è compromessa. Inoltre, la sicurezza sul piano dell'ipoglicemia rappresenta un notevole vantaggio, soprattutto per i pazienti complicati, anziani o

con malattie associate, nei quali un evento ipoglicemico può avere conseguenze gravi.

Sono in corso studi sull'effetto cardiovascolare di questi farmaci. I dati preliminari sono molto interessanti, pertanto si prospetteranno in futuro forse nuove indicazioni terapeutiche. Al momento, comunque, il sitagliptin e la classe dei DPP4 inibitori rappresentano uno strumento utile nelle mani del diabetologo, che ha il compito di agire tempestivamente e in sicurezza cercando di creare, per ciascun paziente, la terapia più appropriata.

Bibliografia essenziale

1. UKPDS 35. BMJ 2000, 321: 405-12.
2. Amori RE, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007, 298: 194-206.
3. Seck T, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract 2010, 64: 562-76.
4. Williams-Herman, D et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. BMC Endocr Disord 2010, 10: 7.
5. Vilsboll T, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2010, 12: 167-77.

Aula 3

Treatment and follow-up of osteoporosis: cost efficacy assessment

Osteoporosis drug therapy: who and how

Roberto Cesareo*Dipartimento di Endocrinologia, Ospedale S. Maria Goretti, Latina*

L'approccio terapeutico nei confronti dell'osteoporosi è andato sensibilmente modificandosi nel corso degli anni. Attualmente vi è grande disponibilità di un'ampia gamma di molecole in grado di incidere favorevolmente sulla riduzione del rischio fratturativo. L'immissione in commercio, inoltre, in un futuro non molto lontano di altre molecole con meccanismi di azione diversi lascia ben sperare in una sempre maggiore efficacia nel trattamento di questa malattia. Tuttavia, a fronte di ciò è doveroso sottolineare che, in alcune circostanze, si può rilevare un'indicazione all'intervento farmacologico spesso non dettata da reali evidenze scientifiche. Verranno qui di seguito evidenziate luci ma anche ombre circa gli studi clinici che attualmente abbiamo a disposizione, in merito alla reale efficacia dei farmaci di cui facciamo uso per il trattamento dell'osteoporosi.

Se così da una parte è rilevabile l'efficacia clinica di alendronato e risedronato, capostipiti della classe dei bisfosfonati, per quanto concerne il rapporto costo-beneficio, è altresì constatabile che non ci sono evidenze cliniche certe circa la loro efficacia a lungo termine, ponendo, dunque, dubbi concreti circa la reale durata del trattamento a cui i pazienti devono essere sottoposti quando usiamo tali molecole.

Così i SERM, in particolare il raloxifene ed il lasofoxifene, farmaco di nuova commercializzazione, se da una parte offrono documentate informazioni cliniche circa gli effetti sulle fratture vertebrali, non riportano altrettante prove di efficacia sulle fratture di femore e sulle fratture non vertebrali in genere. D'altro canto, l'utilizzo degli estrogeni è stato, proba-

bilmente, messo al bando in maniera un po' troppo frettolosa dallo studio WHI, che, è doveroso riportarlo, come gli stessi autori documentano nel loro studio, ha previsto l'utilizzo di una modalità di somministrazione (per os) e un target di popolazione (66.6% delle pazienti ultrasessantenni) che non si confà alla tipologia di pazienti per le quali il trattamento dovrebbe essere comunemente indicato. D'altro canto, lo stesso studio che ha posto le basi per una successiva forte limitazione all'utilizzo degli estrogeni come trattamento dell'osteoporosi, ha in modo inequivocabile evidenziato la loro efficacia sulla riduzione della frattura di femore, risultando, anzi, uno dei rari trials clinici in grado di poter documentare questo effetto senza l'ausilio di nessuna alchimia statistica.

Molti studi clinici, inoltre, se pur ben organizzati in termini di numerosità del campione, spesso sono finalizzati al raggiungimento di end-points surrogati, che poco ci dicono sulla reale efficacia della molecola ed inoltre si avvalgono spesso di misuratori statistici, quali la riduzione del rischio relativo, che non informano correttamente la classe medica circa la reale efficacia del farmaco. Inoltre, a fronte di una frequente documentazione dell'NNT (numero di pazienti da trattare per evitare un evento sfavorevole), non altrettanto spesso viene segnalato l'NNH (numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso del trattamento). Infine, molte analisi degli studi si basano su revisioni di tipo *post-hoc*, che non forniscono prove di elevata attendibilità circa la reale efficacia terapeutica del farmaco in esame. Così nel caso del ranelato: se l'efficacia in termini

anti-fratturativi sulle fratture vertebrali è sicuramente accertata, l'efficacia sulle fratture di femore, anche con lo studio a lungo termine, è proprio desunta da valutazioni di tipo post-analitico su una sottopopolazione di pazienti più a rischio.

Allo stesso modo, per quanto concerne i peptici anabolizzanti, teriparatide e paratormone 1-84, pur dimostrando grande efficacia su end-points surrogati quali la densità minerale ossea, i marcatori biochimici dell'osso e le fratture vertebrali, non hanno a tutt'oggi offerto valide documentazioni circa l'efficacia sulla frattura di femore, che, non dimentichiamolo, dovrebbe costituire proprio per questi farmaci così costosi il reale indicatore, per un bilancio positivo in termini di costo-beneficio, al loro corretto utilizzo.

Tra le nuove molecole di imminente commercializzazione, l'anticorpo monoclonale inibitore del RANK-ligand sembra offrire le maggiori prospettive in termini di efficacia anti-fratturativa. Tuttavia, anche in questo caso più che l'effectiveness, cioè i dati di efficacia desunti in condizioni sperimentali (trial clinico), sarà l'efficacy, cioè l'insieme dei parametri rilevabili nella pratica clinica, a informarci sulla reale efficacia di questa terapia.

Infine, l'utilizzo di nuovi algoritmi dia-

gnostici finalizzati alla valutazione del rischio assoluto di frattura (FRAX/DeFRA) dovrebbe offrirci un ulteriore strumento per valutare l'eventuale corretto trattamento medico da offrire ai nostri pazienti in base al loro reale rischio fratturativo, valutato anche a medio e lungo termine.

Bibliografia essenziale

1. Boonen S. Impact of treatment efficacy and dosing frequency on cost-effectiveness of bisphosphonate treatment for osteoporosis: a perspective. *Curr Med Res Opin* 2009, 25: 2335-41.
2. Tosteson A, et al. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am J Manag Care* 2008, 14: 605-15.
3. Cesario R, et al. Evidence based medicine and effective interventions of pharmacological therapy for the prevention of osteoporotic fractures. *Min End* 2007, 32: 1-21.
4. Watts NB, et al. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 1555-65.
5. Cummings SR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2009, 361: 756-65.

Timing and tests for follow-up

Alessandro Piovesan

Endocrinologia Oncologica, AOU S. Giovanni Battista Molinette, Torino

Il follow-up clinico dei pazienti con osteoporosi si avvale di indagini strumentali (DXA in primo luogo, QCT in misura minore, mentre sono importanti le informazioni che si ricavano dalla Rx della colonna su eventuali nuove fratture vertebrali) o biochimiche. Le variazioni della BMD misurabili con la DXA, in corso di terapia, sono in gran parte inferiori al 2% annuo, sia in sede lombare che femorale, e correlano solo in parte con la riduzione reale del rischio di frattura. Tali variazioni coincidono con

l'errore intrinseco nella misurazione della DXA. La precisione o riproducibilità nella misurazione tiene conto non solo dell'errore intrinseco nella misurazione, ma anche delle diversità nel posizionamento del paziente. Nel follow-up dell'osteoporosi post-menopausale non è, pertanto, indicata una rivalutazione DXA prima di 18-24 mesi dal precedente esame: una frequenza minore farebbe sì che le variazioni misurate non superino l'errore intrinseco di misurazione, perdendo valore clinico. Misurazioni più rav-

vicinate possono essere auspicabili in alcune forme di osteoporosi secondaria (iperparatiroidismo, osteoporosi da glucocorticoidi) ad alto turn-over, in cui le variazioni della BMD sono maggiori e precoci. Di recente è stato dimostrato che, nei pazienti anziani, con turn-over scheletrico ridotto, una significativa variazione della BMD alla DXA possa essere riconosciuta solo dopo cinque anni. Le LG danno indicazioni generiche sull'impiego della DXA nel follow-up, come si può desumere dalla tabella riassuntiva ricavata dal piano della SNLG.

ACP 2008	Nessuna raccomandazione
ASSR 2005	Nonostante il rachide lombare sia la sede che mostra i miglioramenti più evidenti, è spesso utile verificare anche l'andamento della BMD femorale per la maggiore possibilità di artefatti nella valutazione della BMD lombare (GPP)
CAN TFPHAC 2004	Nessuna raccomandazione
SIGN 2003	L'esame dovrebbe essere ripetuto solo se il risultato modifica le scelte terapeutiche (B) Nel caso di ripetizione della DEXA, rachide lombare e femore in toto (total hip) sono le sedi più idonee per monitorare l'andamento della terapia (C)
AACE	In caso di valori di BMD "normali", DXA ogni 3-5 anni, se BMD sovranormale non indicata ripetizione di DXA Per i pazienti non in trattamento farmacologico, BMD ogni 1-2 anni fino alla sua stabilizzazione, quindi ogni 2-3 anni In trattamento farmacologico, DXA ogni anno fino a stabilità della BMD, quindi ogni 2 anni

Le indicazioni delle società di densitometria clinica sono di ripetere le misurazioni seriate con lo stesso apparecchio, o almeno di paragonare misurazioni effettuate con apparecchi regolarmente tarati su un fantoccio dello stesso tipo.

La QCT sulle vertebre lombari, impiegata per la diagnostica in alcuni centri, è in grado di predire il rischio di frattura vertebrale nel sesso femminile. Può essere impiegata per il follow-up, tuttavia bisogna considerare la ripetuta esposizione a dosi elevate di radiazioni.

L'ultrasonografia non ha alcun ruolo nel monitoraggio della risposta ai trattamenti terapeutici. La risposta in termini di BMD non è del tutto correlata alla riduzione del rischio di frattura e può variare a seconda del tipo di terapia: in generale, sembra che il rischio di frattura venga ridotto in misura maggiore rispetto a quanto avviene per la BMD, in corso di trattamento farmacologico.

I marcatori di turn-over osseo (BTM), che non hanno alcun ruolo nella diagnosi, possono, in taluni casi, fornire informazioni molto precocemente rispetto al monitoraggio DXA sulla risposta alla terapia e sull'evoluzione del quadro clinico. La disponibilità di diversi BTM, sia sierici (osteocalcina, isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, propeptide carbossi-terminale del collagene di tipo I, PICP, ICTP) che urinari (cross-links del piridinio, telopeptidi C e N terminali del collagene di tipo I), rende ardua la scelta di uno specifico marcatore. I dosaggi commercialmente disponibili hanno un basso coefficiente di variabilità, tuttavia la variabilità biologica (ritmo circadiano, attività fisica) e quella preanalitica (degradazione, difficoltà nella raccolta urinaria) fanno sì che le variazioni significative (LSC) dei BTM debbano superare il 30-40% per riflettere una reale variazione biologica. Variazioni di questa entità sono state dimostrate in numerosi RCT su inibitori del riassorbimento osseo, pochi mesi dopo l'inizio del trattamento. La determinazione dei BTM in corso di trattamento potrebbe fornire indicazioni precoci sulla risposta alla terapia e la conferma, anche indiretta, di un'efficacia terapeutica, aumentando così la compliance e l'adesione al trattamento da parte dei pazienti. L'impiego, nella pratica clinica, dei BTM è limitato, tuttavia, non solo dalla variabilità biologica e dal costo, ma anche dalla disponibilità di molti marcatori, ciascuno dei quali riflette aspetti diversi del turn-over osseo. Le linee gui-

da suggeriscono genericamente che l'impiego dei BTM possa essere utile nel follow-up dei pazienti in corso di terapia. È stato recentemente proposto di valutare i BTM prima di iniziare la terapia, ricontrollandoli a distanza di tre mesi: una riduzione < 30% potrebbe essere dovuta a inefficacia del trattamento o a inadeguata assunzione della terapia e scarsa compliance. Dopo aver controllato la corretta assunzione del farmaco, i BTM andrebbero ricontrollati dopo altri 3 mesi: se venisse confermata una riduzione inadeguata, è indicato modificare la terapia; se la riduzione fosse > 30%, la terapia andrebbe continuata ricontrollando annualmente i BTM. Le indicazioni generiche sulla scelta di quale tra i BTM utilizzare e i costi che tale strategia di follow-up comporta, ne rendono difficoltosa l'applicazione nella pratica clinica.

Bibliografia essenziale

1. AA VV. International Society for Clinical Densitometry Official Position 2007 <http://www.snlg-iss.it/>
2. Bonnicksen SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Amer J Med* 2006, 119 (4A): 25S-31S.
3. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int* 2009, 20: 843-51.
4. Bergmann P, Body JJ, Boonen Y, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract* 2009, 63: 19-26.

Aula 4

Bariatric surgery

(con Società Italiana dell'Obesità)

Bariatric surgical procedures: present and future

Emilio Manno

Nutritional and medical evaluation before and after surgery

Fabrizio Pasanisi

Bariatric surgery for type 2 diabetes

Maria Grazia Zenti

*Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

La chirurgia bariatrica è stata proposta come il trattamento più efficace per la risoluzione delle comorbidità metaboliche associate all'obesità, incluso il diabete tipo 2.

Riguarda allo specifico effetto della chirurgia bariatrica sul diabete mellito, va sottolineata la necessità di stabilire se si tratti di risoluzione, remissione o addirittura cura della malattia:

- per risoluzione si intende la scomparsa di sintomi e segni di malattia e, nel caso del diabete, la risoluzione di esso dopo chirurgia bariatrica viene definita come glicemia < 100 mg/dL ed emoglobina glicata (HbA_{1c}) < 6%, in assenza di terapia farmacologica;
- per remissione si può intendere o il miglioramento, ma non la scomparsa, dei sintomi e dei segni di malattia (e, quindi, una riduzione della glicemia a digiuno, dell'HbA_{1c} e del dosaggio dei farmaci) oppure la presenza di un intervallo libero dai sintomi di malattia, cioè gli stessi criteri riportati per la risoluzione, ma per un periodo di tempo limitato;
- per cura si intende infine la completa eradicazione della malattia, ovvero la correzione dei meccanismi patogenetici. Pertanto nel caso del DMT2 si deve avere un miglioramento sia della sensibilità insulinica sia della secrezione insulinica.

Tuttavia in molti studi, nel follow-up a lungo termine, è stata valutata la sola glicemia basale e pertanto non possono essere utilizzati per valutare l'effetto della chirurgia bariatrica su risoluzione o remissione del diabete.

In una meta-analisi pubblicata da Buchwald (1) sono stati selezionati 621 studi dei 4.402 presenti in letteratura, per un totale di 135.246 pazienti, di cui il 22,3% diabetici. I risultati hanno mostrato che la percentuale di risoluzione aumenta passando dalla chirurgia restrittiva a quella malassorbitiva pura, in

parallelo con la percentuale di eccesso di peso perduto. Tutti questi tipi di chirurgia bariatrica (diversione bilio-pancreatica, by-pass gastrico, gastro-plastica, bendaggio gastrico) differiscono non solo per l'effetto sulla quantità di cibo che il paziente assume, ma soprattutto per il tratto di intestino che viene escluso dal transito alimentare.

Per quanto riguarda il miglioramento della sensibilità insulinica dopo chirurgia bariatrica, questo è commisurato all'entità del calo ponderale nel lungo periodo, essendovi una stretta relazione tra sensibilità insulinica e riduzione del *body mass index* (BMI). Per quanto riguarda invece la secrezione insulinica dopo chirurgia bariatrica, si osservano due fenomeni apparentemente opposti. Da un lato si ha una riduzione del *set point* della capacità secretoria della β -cellula, che si traduce in una diminuzione del tasso di secrezione e dell'insulinemia a digiuno, così come dell'output totale di insulina in risposta a uno stimolo. Questo effetto è conseguente al miglioramento della sensibilità insulinica. Dall'altro lato, si osserva un aumento del comportamento dinamico della β -cellula, che esprime il miglioramento della secrezione insulinica e che si traduce in un incremento degli indici secretori (2-3).

Riguardo ai meccanismi di ripristino della funzione secretoria, studi clinici e sperimentali di chirurgia bariatrica fanno ipotizzare che il DMT2 sia il risultato di uno squilibrio neuroendocrino gastrointestinale, a favore di fattori anti-incretinici ancora ignoti che prevarrebbero sulle incretine, squilibrio che verrebbe corretto dall'intervento chirurgico (4). Infatti, l'effetto anti-diabetico della chirurgia gastrointestinale è in parte indipendente dalla perdita di peso e verosimilmente secondario a modificazioni della funzione neuroendocrina dell'apparato digerente. Si è pertanto ipotizzato che l'intervento

per sé sia in grado di modificare la secrezione di ormoni gastrointestinali, con il risultato di aumentare il tono incretinico. Al momento, tuttavia, mancano dati che possano avvalorare tale ipotesi in modo certo.

Un altro meccanismo ipotizzabile per spiegare il miglioramento della secrezione insulinica è la riduzione della gluco- e lipotossicità, che consegue al rapido miglioramento del quadro metabolico tipico di interventi malassorbitivi, tra cui la diversione bilio-pancreatica, che determinano un importante malassorbimento lipidico (2).

In conclusione, il Diabete Mellito tipo 2 viene risolto nella grande maggioranza dei pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica in misura proporzionale alla perdita di peso e quindi in funzione dell'intervento eseguito. Inoltre, gli effetti della chirurgia bariatrica sul diabete sono legati al miglioramento sia della sensibilità sia della secrezione insulinica e potrebbero variare con la durata della malattia e il grado di obesità. Sono tuttavia necessari ulteriori studi clinici, randomizzati, controllati e soprattutto con follow-up adeguato per durata e completezza, al fine di stabilire se la risoluzione

ne del diabete rappresenti una semplice remissione o la cura della malattia.

Bibliografia essenziale

1. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009, 122: 248–56.
2. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32: 514–20.
3. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003, 52: 1098–103.
4. Rubino F. Bariatric surgery: Effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006, 9: 497–507.
5. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007, 357: 741–52.

Focus

17.00-18.00

Aula 1

AME-AIT Statement: Hyperthyroidism and Pregnancy

(con Associazione Italiana della Tiroide)

AME-AIT Statement: Hyperthyroidism and Pregnancy

Rinaldo Guglielmi

Simposi

18.00-19.30

Aula 1

What is the diagnostic role of hormone testing? Laboratory vs Clinics
(con Società Italiana di Medicina di Laboratorio)

Testosterone: PROS**Luca Foppiani**

S.S.D. Endocrinologia, Dipartimento delle Medicine Generali, Specialistiche e di Pronto Soccorso, E.O. Ospedali Galliera, Genova

La richiesta della misurazione del **testosterone totale (TT)** è una procedura comune nella pratica clinica. Infatti, la conoscenza dei livelli plasmatici dell'androgeno biologicamente più importante è di grande aiuto al clinico nella valutazione e trattamento di comuni disordini endocrini che si presentano in età differenti (bambini ed adulti) in entrambi i sessi (1).

Esistono gli strumenti per fare correttamente questo lavoro? I problemi di sensibilità ed accuratezza dei metodi di dosaggio (assay) del TT sono stati affrontati negli anni con l'utilizzo di metodologie di estrazione degli steroidi dal plasma e loro separazione cromatografica prima dell'immuno-assay. Tuttavia, questa procedura è laboriosa e costosa e richiede un'alta competenza tecnica. Di qui l'utilizzo attuale nella pratica clinica di metodi di dosaggio "diretti" ad alto rendimento e relativamente economici, ma che difettano di sensibilità ed accuratezza nella misurazione del TT nei bambini e nelle donne, dove i livelli di questo ormone sono solitamente bassi.

Tenendo presente i limiti delle metodiche di dosaggio in uso, è possibile selezionare i soggetti in cui la valutazione dei livelli circolanti di TT sia realmente utile per il clinico, sia cioè in grado di modificare il work-up e la terapia di una determinata patologia?

Nell'**uomo**, la valutazione dei livelli di TT è

raccomandata in almeno 3 situazioni cliniche (2):

- sospetto clinico di ipogonadismo;
- sospetto clinico di pubertà ritardata o precoce;
- controllo dell'adeguatezza della terapia sostitutiva con T.

Non è invece raccomandata la misurazione del TT come screening della carenza di androgeni nella popolazione generale maschile.

La prevalenza dei metodi di dosaggio del TT in uso è in grado di diagnosticare l'ipogonadismo, di distinguere cioè maschi eugonadici da quelli ipogonadici, a condizione che in ogni specifico laboratorio sia utilizzato un adeguato range di riferimento per il maschio adulto. Tuttavia, esiste una certa sottostima (10-15%) dei livelli di TT da parte degli immuno-assay diretti rispetto alla gas-cromatografia (GC)-spettrometria di massa (SM) (il gold standard di riferimento) in campioni con range di TT compreso tra 200-300 ng/dl. Questo può causare problemi nella distinzione biochimica tra maschi eugonadici e quelli con lieve/moderato ipogonadismo e quindi nella decisione di trattare o no questi pazienti con la terapia sostitutiva. Una raccomandazione pratica prima di porre una diagnosi di ipogonadismo (e quindi di iniziare una terapia con T) è di ottenere campioni multipli (almeno due) al mattino per la determinazione del TT: se i livelli di TT

sono chiaramente ridotti (i.e. ≤ 200 ng/dl) in presenza di normali livelli di SHBG, può essere formulata la diagnosi di ipogonadismo e la terapia con T può essere discussa con il paziente (anche in base alla presenza di sintomi); in caso di alterazioni dei livelli della SHBG, è necessaria la valutazione del testosterone libero (e biodisponibile). Se la modesta riduzione dei livelli circolanti del TT nell'*aging* male sia una condizione fisiologica o rappresenti un marker biochimico di ipogonadismo non è discriminabile dagli attuali metodi di dosaggio.

Nei bambini, la pubertà ritardata o precoce nel maschio e l'iperandrogenismo/virilizzazione nella femmina rappresentano quadri clinici in cui la valutazione del TT può essere utile per la gestione e la cura del paziente. I metodi di dosaggio in uso sono "forse" sufficientemente accurati e sensibili per la determinazione dei livelli di TT caratteristici della pubertà precoce o dell'iperandrogenismo moderato-severo nelle bambine, ma certamente non per valutare i livelli pre-puberli (solitamente < 10 ng/dl) del TT nella pubertà ritardata maschile. Pertanto, viene fortemente raccomandato nei bambini l'utilizzo di metodologie di dosaggio sensibili ed accurate (GC/SM) ed intervalli di riferimento specifici per età, sesso e stadio di Tanner (4). Il problema è stato recentemente affrontato in maniera accurata e sono stati pubblicati intervalli di riferimento specifici (4).

Nella donna la valutazione dei livelli di TT crea problematiche di sensibilità ed accuratezza simili a quelle incontrate nei bambini. Le condizioni di iperandrogenismo rappresentano un'indicazione comune al dosaggio del TT. Tuttavia, visto che la prevalenza dei metodi di dosaggio in uso non è in grado di identificare pazienti con grado di androgenizzazione lieve-moderata (i.e. con livelli di TT plasmatici ≤ 120 - 150 ng/dl), che rappresentano la prevalenza delle pazienti con PCO, iperplasia surrenalica congenita ed irsutismo idiopatico, è molto discussa la reale utilità di tale dosaggio (intesa cioè come strumento in grado di modificare o meno la condotta terapeutica) in queste condizioni. Forte raccomandazione invece esiste nel dosaggio del TT in situazioni con severi sin-

tomati e segni di iperandrogenismo, tipico dei tumori ovarici e surrenalici, dove i livelli di TT sono generalmente molto elevati (> 300 ng/dl). Inoltre, recenti linee guida dell'Endocrine Society (5) raccomandano tale dosaggio anche in pazienti con segni di androgenizzazione lieve/moderata ma i) di rapida comparsa, ii) rapidamente progressivi, iii) associati a acanthosis nigricans, obesità centrale ed alterazioni mestruali/infertilità. Il campione più adatto per la determinazione del TT nello screening dei tumori androgeni-secerenti è quello raccolto nella fase follicolare precoce del ciclo mestruale, quando presente. Si ribadisce la necessità di creare e standardizzare "veri" range di normalità per il T nella donna, che escludano soggetti con PCO ed altre condizioni di iperandrogenismo.

La determinazione del **testosterone libero (TL)** rappresenta un altro problema metodologico, in quanto i metodi di dosaggio in uso (principalmente "quello dell'analogo") sono scarsamente accurati e sensibili e *non dosano il testosterone libero* (1,2). D'altra parte, il metodo della dialisi all'equilibrio, che rappresenta il gold standard, è una metodica costosa e difficoltosa. Un valido compromesso, come proposto da Vermeulen, è il calcolo del TL utilizzando un metodo per il TT di buona qualità ed un metodo per l'SHBG con un intervallo di riferimento adeguato (www.issam.ch/freetest.htm) (1,2). Le indicazioni al dosaggio del TL sono:

- nell'**uomo**
 - o condizioni con alterazioni (riduzione/aumento) dei livelli della SHBG (con rischio rispettivamente di sottostima o sovrastima del TT);
 - o condizioni in cui i livelli di TT sono nel range inferiore della norma e da cui dipende (insieme alla sintomatologia clinica) la necessità o meno di avviare una terapia sostitutiva con testosterone. Livelli di TL < 65 pg/ml sono indicativi di ipogonadismo.
- nella **donna** le condizioni di lieve o moderato iperandrogenismo (i.e., la prevalenza delle pazienti con PCO, iperplasia surrenalica congenita, irsutismo idiopatico), in quanto il TL correla con il quadro clinico

meglio del TT, rappresentando un affidabile marker di iperandrogenismo.

Concludendo, è richiesto uno sforzo congiunto tra clinici e laboratoristi, al fine di implementare l'appropriatezza della richiesta del dosaggio del testosterone e le metodologie utilizzate per la sua determinazione.

Bibliografia

1. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 405-13.
2. Matsumoto AM, Bremner WJ. Editorial: serum testosterone assays: accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 520-4.
3. The Endocrine Society Clinical Guidelines: Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines 2010, pp.1-30.
4. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone. *Clin Chem* 2006, 52: 120-8.
5. Martin KA, Chang RJ, Ehrman DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1105-20.

Testosterone: Cons

Salvatore Monti, Danuta Wolosinska

UOC di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Nella pratica clinica il dosaggio del testosterone plasmatico, sia totale che libero, è utilizzato per la diagnosi e il monitoraggio di svariate endocrinopatie che colpiscono sia il sesso maschile che quello femminile. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di condizioni dipendenti da un eccesso di androgeni nella donna e da un deficit di androgeni nell'uomo. Entrambe queste patologie sono caratterizzate da valori plasmatici di testosterone totale compresi tra circa 100-300 ng/dl, valori di difficile determinazione con le attuali metodiche di dosaggio per la scarsa sensibilità e accuratezza della tecnica. Infatti, in questi soggetti il dosaggio del testosterone può essere impreciso e può non riflettere la reale condizione clinica. Per questo motivo, in alcuni casi, il dosaggio del testosterone potrebbe (anzi dovrebbe) essere evitato; in questo modo si ridurrebbe il numero di esami inutili e di conseguenza i costi. In particolare nella donna, l'irsutismo di grado lieve, è la condizione in cui il dosaggio del testosterone non

influenza in maniera determinante la diagnosi e la successiva gestione clinica.

Irsutismo. L'irsutismo, principale espressione clinica dell'iperandrogenismo, è una condizione clinica che colpisce circa il 5-10% delle donne in età fertile, e circa il 25% ha un irsutismo localizzato al volto. La diagnosi è clinica e consiste in un'accurata anamnesi (inclusa l'anamnesi farmacologica) e un esame obiettivo completo. Innanzitutto l'irsutismo va distinto da tutte le forme di ipertricosi, e successivamente va indagata l'eventuale assunzione di farmaci che hanno un effetto androgenico o che sono associati ad altri meccanismi che causano ipertricosi (ad esempio acetazolamide, ciclosporina, metoclopramide, corticosteroidi). Circa la metà delle pazienti con irsutismo "mild" (Ferriman-Gallwey score 8-15), isolato (cioè non associato ad altri segni di iperandrogenismo) non sembrano avere elevati valori di androgeni circolanti. Questo sarebbe dovuto alla differente sensibilità periferica agli

androgeni da parte dell'unità pilo-sebacea, dipendente da un'aumentata attività locale della 5-alfa-reduttasi ed è per questo motivo che l'irsutismo mild non va considerato come una eccessiva produzione di androgeni. Infatti, nei casi di irsutismo lieve, l'Endocrine Society consiglia di evitare il dosaggio del testosterone e di passare direttamente alla terapia (cosmetica e/o estroprogestinica). Il dosaggio del testosterone andrebbe riservato a quei soggetti il cui irsutismo fosse di recente insorgenza e rapidamente ingravescente o associato a presenza di altri segni di iperandrogenismo (acne, seborrea, oligo-amenorrea, virilizzazione) e cioè nel sospetto di tumori androgeno-secerenti.

Ipogonadismo maschile. Più complessa è la situazione nell'uomo. Nella popolazione generale non è raccomandata la misurazione del testosterone totale come screening del deficit androgenico. La diagnosi di ipogonadismo è innanzitutto clinica, basandosi sull'anamnesi e sull'esame obiettivo, ma deve essere necessariamente confermata dal riscontro biochimico (bassi livelli di testosterone). Comunque il problema principale del dosaggio del testosterone è l'assenza di un adeguato range dei valori normali di riferimento. Inoltre i metodi di dosaggio attualmente disponibili sottostimano i livelli di testosterone circolante. Per tali motivi la diagnosi biochimica dell'ipogonadismo lieve-moderato (testosterone totale 200-320 ng/dl) è spesso difficile. Questi problemi non sono assolutamente risolvibili con la determinazione del testosterone libero, forma biologicamente attiva del testosterone totale. Infatti, i metodi di dosaggio attualmente

in uso sono di scarsa accuratezza e sensibilità, mentre il metodo della dialisi all'equilibrio, sicuramente valido, è una metodica molto costosa, molto laboriosa e tecnicamente impegnativa, e pertanto non applicabile di routine. Non va inoltre dimenticato che i livelli plasmatici del testosterone non necessariamente correlano con la clinica, in quanto variazioni qualitative e quantitative del recettore degli androgeni alterano la risposta tissutale agli ormoni. In particolare, il polimorfismo delle triplette CAG può modificare la risposta tissutale al testosterone: un numero basso di triplette conferisce una risposta maggiore all'ormone, mentre un numero elevato di triplette, una risposta minore.

Bibliografia

1. Brodell LA, Mercurio MG. Hirsutism: diagnosis and management. *Gender Med* 2010, 7: 79-87.
2. Martin KA, Chang J, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1105-20.
3. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position Statement: utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 405-13.
4. Bhasin S, Cunningham JR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2536-59.

Testosterone: Pros and Cons - NOTE CONCLUSIVE

Vincenzo Toscano

UOC di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

La misurazione del testosterone totale e, ancora di più, quella del testosterone libero non sono scevre da problematiche di valutazione, soprattutto nelle donne affette da iperandrogenismo e nei maschi con ipogonadismo. La richiesta, pertanto, di effettuare questo dosaggio va limitata a quei casi con una clinica che pone in evidenza sintomi importanti. In particolare, il dosaggio del testosterone totale e libero nella donna non sembra condizionare, nella maggioranza dei casi, il trattamento dell'iperandrogenismo, escludendo i rari casi di neoplasia androgeno-secerne, caratterizzati da grave iperandrogenismo clinico, a rapida evoluzione.

La riduzione delle richieste potrebbe per-

mettere un dosaggio con metodiche più raffinate, che non possono essere applicate su larghissima scala.

Come raccomandazioni pratiche dobbiamo sottolineare che:

- il prelievo deve essere eseguito fra le 7 e le 11 del mattino;
- la valutazione del testosterone totale va accompagnata da quella dell'SHBG nella donna e dell'SHBG e dell'albumina nell'uomo, per poter calcolare, rispettivamente il Free Androgen Index ed il testosterone libero;
- il dosaggio, se non concorda con la clinica, va ripetuto almeno 2 volte, considerando che possiamo avere un valore sottostimato.

TSH Reflex: Pros and cons

Marco Caputo^a, Roberto Castello^b

^a Laboratorio Chimica Clinica, Ospedale Orlandi, Azienda USL 22, Bussolengo (VR)

^b U.O.C. Medicina/Endocrinologia, Azienda Ospedaliera, Verona

Summary. What advantages from TSH Reflex according to the Endocrinologist and the Laboratory Physician. Just to put oneself into the picture nothing better than to sum up the experience made in Verona since 1996 about the management of patients suffering from thyroid dysfunction. Since then the utilization of TSH Reflex (TSHR) for increasing appropriateness of thyroid diagnostic is an issue which requires facing strictly scientific aspects as well as challenges related to organization, management and administration. Based upon a clinical experience developed during several years of practice, the development and implementation of TSHR matched seamlessly with policies and procedures adopted in our institution. The next step forward is a Campaign

aimed to inform public and healthcare decision makers about the potential benefits of an evidence based approach to this field.

Riassunto. Per riassumere i vantaggi dell'utilizzo del TSH Riflesso (TSHR) per il miglioramento dell'appropriatezza nella diagnostica tiroidea, crediamo utile ripercorre l'esperienza acquisita nella provincia di Verona nel corso degli ultimi anni. Dall'istituzione di un ambulatorio per la Diagnostica tiroidea rapida che risale al 1996, ci si è posti il problema di come affrontare una patologia molto diffusa e perfettamente trattabile se adeguatamente conosciuta. In tale cornice operativa il TSHR ha trovato collocazione naturale, consentendo di migliorare significativamente le prestazioni, nel momento in cui la tecnologia

ha permesso la gestione automatizzata dei campioni, risolvendo o riducendo significativamente le problematiche di ordine organizzativo, gestionale ed amministrativo. I vantaggi derivati dall'applicazione del TSHR sono stati assolutamente sovrapponibili per il Clinico e per il Medico Laboratorista. L'esperienza accumulata ha permesso di affrontare il tema della sensibilizzazione della popolazione generale. Negli ultimi mesi si sono svolte due iniziative volte a far conoscere la patologia della tiroide e i suoi rimedi e altre ne sono state programmate per i prossimi mesi. L'obiettivo dichiarato è mantenere ed elevare gli standard qualitativi e l'appropriatezza degli interventi sanitari, realizzando anche significativi risparmi di risorse.

Premesse. L'esperienza di una gestione integrata del paziente con patologie tiroidee a Verona comincia nel 1996. A quella data risalgono infatti le prime sperimentazioni relative ad un approccio innovativo nell'assistenza ai pazienti indirizzati all'Unità di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera di Verona dai medici di medicina generale (MMG) per sospetto di patologia tiroidea. Grazie alla disponibilità di numerosi colleghi e ad una fortunata serie di circostanze, è stato possibile organizzare un percorso *facilitato*, denominato "Ambulatorio di Tiroide rapida", all'interno del quale il paziente veniva sottoposto direttamente, e nell'arco di una mezza mattinata, a visita endocrinologica, prelievo di sangue per gli esami di laboratorio, ecografia con agoaspirato, eventuale scintigrafia tiroidea. Nella stessa giornata il soggetto rientrava al proprio domicilio e/o all'ambulatorio del Curante con tutte le informazioni relative alla definizione diagnostica della patologia sospettata (o la sua ragionevole esclusione) e un orientamento terapeutico focalizzato esclusivamente sul quesito clinico. La valutazione dei risultati effettuata alla conclusione della fase sperimentale ha indotto la Direzione Strategica a formalizzare e stabilizzare l'esperienza come Percorso Diagnostico-Terapeutico definito da una Procedura aziendale ufficiale. Ad oggi risultano aver usufruito dell'Ambulatorio quasi 5000 soggetti. Al di là della significativa "soddisfazione" del cittadino/paziente, che riesce a

percorrere in una mezza giornata un iter che normalmente prevede almeno 4 accessi alle diverse strutture sanitarie, spalmato in non meno di 12-16 settimane, è possibile documentare un evidente e significativo incremento di appropriatezza nella richiesta degli accertamenti diagnostici, con conseguente importante risparmio di risorse economiche. Infine, i medici e il restante personale sanitario impegnato in questa attività hanno testimoniato un gratificante stimolo a ricercare e perseguire ulteriori percorsi diagnostico-terapeutici guidati dal quesito clinico e non dalla semplice passiva adesione a consuetudini e vecchi clichè operativi, stancamente ripetuti sulla sola base della coazione a ripetere "quello che si è sempre fatto".

L'elaborazione e la diffusione di Linee guida per la pratica clinica (LGPC), che propugnavano l'utilizzo del TSH Riflesso (TSHR) per il miglioramento dell'appropriatezza nella diagnostica tiroidea, hanno pertanto trovato terreno fertile e si sono inserite in un contesto perfettamente coerente^{1,2,3,4}. È risultato del tutto naturale introdurre una modalità operativa che -di fatto- veniva già applicata. Pertanto, il Laboratorio, in accordo con gli Endocrinologi e con la Direzione medica, ha rapidamente implementato le richieste di dosaggio del TSH in modalità reflex per i pazienti ricoverati, mentre qualche difficoltà organizzativa ha oggettivamente ostacolato un'immediata e capillare diffusione della stessa modalità anche per i pazienti ambulatoriali.

I vantaggi di TSHR per l'Endocrinologo e per il Medico Laboratorista. Gli aspetti positivi sono esattamente gli stessi, tanto per il Clinico che per il Laboratorista. L'evidenza delle cifre testimonia questo aspetto meglio di qualsiasi circonvoluzione retorica. Dal 2003 ad oggi l'applicazione del TSHR ha consentito di abbattere del 39% la richiesta complessiva del pannello "tiroide" (TSH, fT4, fT3, anti-TPO, anti-Tg, Tg), con conseguente risparmio annuale consolidato di € 200.000 (Tabella I). Questi dati, insieme a quelli di altri studi estesi ad ambiti regionali come quello toscano (Tabella II), proiettati a livello nazionale, lasciano chi-

La Tiroide scende in piazza 07 settembre 2008

<u>Cittadini esaminati</u>	454
Femmine	339
Maschi	115
Età media F	47
Età media M	54
TSH medio nei cittadini con normale funzione tiroidea	1.41 (0.35/3.7mU/L)
Alterata funzionalità	22 (IPO:13 -IPER=9)
Normale funzione tiroidea	432
Cittadini senza noduli	229
TSH medio senza noduli	1.52
Cittadini con noduli	203
TSH medio con noduli	1.29
Consigliato agoaspirato	111
Consigliato controllo a distanza	92

Tabella I. Esperienza di Illasi (VR). Dati riassuntivi

Dosaggi TSH e ormoni tiroidei Regione Toscana anno 2004

	N° DOSAGGI	COSTO REALE	COSTO A TARIFFA
TSH	414.681	1.268.923	3.234.511
ft4	345.373	1.143.184	3.139.440
ft3	290.995	980.653	2.659.694

NOTA: il dosaggio della ft3 è utile/necessario solo in una percentuale di casi intorno al 10%

Tabella II. I dati della Regione Toscana per la diagnostica tiroidea in vitro



Decalogo AME - SIMeL



- I. L'esame pi ù importante è il TSH.
- II. Il TSH riflesso diagnostico è l'opzione pi ù adatta alla maggior parte dei casi.**
- III. Terapia sostitutiva: SOLO TSH & fT4 dopo 2-3 mesi; poi solo 1TSH/anno
- IV. Terapia soppressiva :TSH & fT4 DOPO 2-3 MESI; ripetere ogni 6 mesi. <goal TSH < 0.1mUI/L >
- V. fT3 appropriato ≤10% dei casi.
- VI. "Anticorpi anti -tiroide" solo gli anti-TPO.
- VII. Una volta fatta diagnosi, gli anti-TPO non vanno pi ù richiesti.
- VIII. La Tg NON E' UN INDICATORE DI FUNZIONALITA ' TIROIDEA I
- IX. La CT è utile solo nell 'approfondimento del sospetto CMT. E solo con metodo referenziato
- X. Il Paziente in terapia con L -T4 non deve assumere il farmaco nelle 8 ore precedenti il prelievo.

Figura 1. Il "Decalogo" proposto da AME e SIMeL per l'appropriatezza nella richiesta diagnostica di esami tiroidei

aramente prevedere un sostanzioso risparmio di risorse economiche (dell'ordine di milioni di €), senza minimamente penalizzare la qualità dell'assistenza erogata.

Le possibili obiezioni all'utilizzo di TSHR riguardano:

- a) situazioni cliniche a bassissima prevalenza: l'ipotiroidismo centrale e la resistenza periferica agli ormoni circolanti è ≤ 0.01%;
- b) quadri su base iatrogena o causati da polipatologie concomitanti gravi che, per definizione, sono facilmente evidenziabili all'anamnesi e con la clinica.

La "Tiroide in piazza". L'esperienza di Verona continua attraverso una campagna di sensibilizzazione della popolazione generale sul tema della patologia tiroidea. Non si tratta certamente di campagne di screening di massa, ma di un intervento educativo mirato a far pren-

dere coscienza di una patologia frequente, in aumento, ma perfettamente trattabile -se conosciuta- con risorse sostenibili; in altre parole "*doing better for less*".

Dal settembre 2008 all'aprile 2010 si sono svolte ben quattro giornate in comuni della provincia di Verona (rispettivamente Illasi, Negrar, Isola della Scala, Verona città), nel corso delle quali a tutti i cittadini senza precedenti specifici per patologia tiroidea veniva proposta una visita endocrinologica, il prelievo di un campione di sangue per TSHR e l'ecografia del collo. I risultati della prima di tali esperienze (confermati e rafforzati dalle successive esperienze), riassunti in Tabella I, confermano la razionalità, la praticabilità e l'efficienza dello strumento TSHR, che ha contribuito in maniera decisiva ad individuare un 5% di anomalie funzionali asintomatiche contro un 95% di persone perfettamente eutiroides.

Conclusioni. Laboratorio ed Endocrinologia hanno da sempre collaborato per ottimizzare la cura del paziente.^{5,6} Oggi è impensabile che l'Endocrinologo svolga bene il suo lavoro senza poter contare su un'affidabile Diagnostica in vitro. È possibile dimostrare come l'utilizzo appropriato della Diagnostica migliori l'outcome dei pazienti, realizzando contemporaneamente consistenti risparmi economici. La patologia tiroidea è un campo di applicazione ideale per progetti di appropriatezza multidisciplinare e multiprofessionali. Le nostre Società Scientifiche, l'Associazione Medici Endocrinologi (AME) e la Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL) sono da tempo impegnate a proporre un approccio alla patologia tiroidea (Figura 1) che, se applicato a livello locale, può portare a un risparmio di considerevoli, preziose risorse da poter reinvestire nel miglioramento continuo della qualità delle prestazioni sanitarie.

Bibliografia essenziale

1. AACE/AME Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 63-102.
2. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease 2002. <http://www.aacc.org/members/nacb/Archive/LMPG/Pages/default.aspx>
3. Feldkamp CS, Carey JL. An algorithmic approach to thyroid function testing in a managed care setting. 3-year experience. *Am J Clin Pathol* 1998, 105: 11-6.
4. Maestri E, Ciardullo AV, Magrini N. Raccomandazioni per la diagnostica delle malattie tiroidee. Piano Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, 2003. http://www.pnlg.it/lgn_diagnostica_malattie_tiroidee
5. Bauer DC, Brown AN. Sensitive thyrotropin and free thyroxine testing in outpatients. Are both necessary? *Arch Intern Med* 1996, 156: 2333-7.
6. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid dysfunction. In: Rose BD, ed. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate, 2005.

TSH reflex – Cons

Emanuela Toffalori

Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale "Santa Chiara", Trento

Il TSH reflex per migliorare l'appropriatezza nella diagnostica tiroidea deve essere utilizzato nel momento giusto sul soggetto giusto, richiesto in modo diffuso ed eseguito con un algoritmo condiviso ed automatizzato. La sua attivazione richiede che vengano affrontati aspetti scientifici, ma anche problemi di tipo logistico, organizzativo, gestionale, informatico ed amministrativo.

Il programma di miglioramento, per essere efficace, richiede la partecipazione delle diverse professionalità coinvolte in un gruppo di lavoro interdisciplinare con l'obiettivo di concordare e definire:

- la realtà ed il/i laboratori coinvolti;
 - le modalità di attivazione del TSH reflex;
 - le regole dell'algoritmo di approfondimento;
 - la modalità di richiesta, esecuzione, referenziazione;
 - le necessità informatiche e strumentali indispensabili;
 - la modalità di gestione dell'eventuale integrazione del pagamento;
 - un programma di comunicazione e diffusione del corretto utilizzo;
 - un programma di verifica del miglioramento con l'analisi di specifici indicatori.
- Per iniziare, dovranno essere prese in consi-

derazione diverse criticità nel definire l'ambito di attivazione ambulatoriale od ospedaliero.

Le richieste per accertamenti sulla funzionalità tiroidea vengono fatte prevalentemente dal MMG, perciò il TSH reflex dovrebbe essere disponibile ed utilizzato soprattutto per i pazienti ambulatoriali, ma è proprio in questo ambito che si riscontrano diverse problematiche quali:

- difficoltà di comunicazione e coinvolgimento dei MMG e degli specialisti ambulatoriali;
- assenza della specifica voce nel Nomenclatore del Tariffario Nazionale, che costringe il medico con richieste informatizzate ad aggiungere manualmente la richiesta di TSH reflex;
- necessità di diffondere in modo il più uniforme possibile l'attivazione del TSH reflex in tutti i laboratori pubblici e privati presenti sul territorio;
- comunicazione al paziente della possibilità che alcuni esami potrebbero richiedere test di approfondimento con conseguente integrazione del ticket da pagare;
- definizione ed approvazione da parte dell'azienda delle procedure amministrative da attivare per la gestione delle integrazioni dei pagamenti, già implementate per altra tipologia diagnostica peraltro meno frequente (pagamento totale al ritiro, possibile integrazione al ritiro e/o invio di bollettino postale).

Infine, notevoli complicazioni amministrative nella gestione dei reflex test in ambito ambulatoriale sono state create dal decreto di luglio 2005 di attuazione dell'articolo 50 della legge 326/2003 "Disposizioni in materia di monitoraggio della spesa nel settore sanitario e di appropriatezza delle prescrizioni sanitarie". Le disposizioni prevedono la rilevazione e l'invio periodico alla banca dati del Ministero dell'Economia e delle Finanze dei dati relativi alle ricette ed alle relative prestazioni, con necessità pertanto di assoluta corrispondenza tra richiesta medica ed analisi eseguite. L'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento ha deliberato nello specifico protocollo operativo che, nei casi con necessità di erogare prestazioni

non indicate in ricetta, ma utili per l'approfondimento diagnostico, è sufficiente registrarle nel sistema gestionale di cassa, "agganciando" la prestazione alla ricetta SSN iniziale. Questa operatività ha permesso nella nostra azienda di bypassare l'obbligo di compilare una nuova richiesta medica per le analisi implementate dal TSH reflex. All'interno della struttura ospedaliera un diffuso e corretto utilizzo è meno difficoltoso, ma richiede comunque nella fase di avvio coinvolgimento e comunicazione con il personale sanitario, inserimento della voce TSH reflex nella tabella dei test richiedibili, sostituzione concordata del solo TSH con il reflex in profili predefiniti ed eventuale induzione di richiesta con forzature informatiche.

Altre importanti criticità si presentano nella definizione dell'algoritmo e nella sua automatica implementazione analitica dalla richiesta al referto. L'algoritmo del TSH reflex prevede due diversi e specifici approfondimenti a cascata, in funzione dei limiti soglia basso e alto del TSH, cut-off che, se non correttamente definiti in funzione del sistema analitico utilizzato, possono vanificare molti vantaggi diagnostici dell'utilizzo del reflex test.

Non in tutte le realtà laboratoristiche è possibile realizzarlo, perchè richiede la presenza di un adeguato sistema LIS e/o di strumentazione, con software che permetta la gestione dei reflex test con automatismo completo dalla richiesta alla refertazione. L'implementazione automatica della cascata di approfondimento deve scattare solo sui dosaggi di TSH richiesti come reflex e solo sui successivi dosaggi della cascata stessa; inoltre deve essere mantenuta la possibilità di eseguire le singole specifiche richieste dei diversi test tiroidei. Automaticamente poi i test implementati dovrebbero essere trasmessi al LIS con una refertazione unica e completa. L'inserimento delle specifiche regole nei software e la realizzazione di tutti i diversi collegamenti informatici necessari, implica un lavoro in stretta collaborazione dei professionisti del laboratorio con le diverse ditte dei sistemi informatici ed analitici.

Complessivamente si può osservare che da una parte viene chiesta appropriatezza e dall'al-

tra vengono create complicazioni amministrative, senza mettere a disposizione e/o aggiornare gli strumenti adeguati quali il Nomenclatore del Tariffario Nazionale, che con la definizione di uno specifico costo forfettario prestabilito per i reflex test ne faciliterebbe l'utilizzo in diverse diagnostiche.

Bibliografia essenziale

1. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Foundation. UK Guidelines for use of thyroid function tests, 2006. <http://acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf>.
2. Toffalori E, Demattè S, Caciagli P. Il TSH Riflesso: i problemi. Il punto di vista dell'Endocrinologo ed il punto di vista del Laboratorio. RIMeL - IJLaM 2009, 5(S1): 65-70.

Aula 2

Combined treatments for dyslipidemia

Statins and ezetimibe

Francesco Tassone

S.C. di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo

Gli interventi terapeutici volti a migliorare il profilo lipidico, ed in particolare la riduzione dei livelli di colesterolo LDL (c-LDL), rappresentano uno dei cardini della prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari.

Le statine, che esercitano la loro azione ipolipemizzante primariamente a livello epatico, sono considerate la terapia "di prima linea" e sono supportate da grossi studi clinici che hanno dimostrato sia la significativa riduzione del c-LDL, sia, cosa molto più importante, la riduzione di eventi cardiovascolari. Tuttavia, la monoterapia con statine può essere insufficiente al raggiungimento degli attuali target di c-LDL proposti dalle linee guida, in particolare in pazienti ad alto rischio e/o con dislipidemia severa.

La terapia di combinazione statina + ezetimibe, principio attivo che inibisce l'assorbimento di colesterolo e che quindi svolge un'azione principalmente a livello intestinale, rappresenta una interessante strategia ipolipemizzante di "duplice inibizione". Nell'ultimo aggiornamento delle linee guida americane

per il trattamento della dislipidemia (1), viene menzionato l'uso della combinazione "ezetimibe + statina" quando il valore di c-LDL risulta 'di molto superiore a 160 mg/dl' ed in pazienti con sindrome coronarica acuta sempre per livelli 'più alti' di LDL colesterolo.

Studi recenti hanno posto alcuni dubbi sul beneficio clinico e sulla sicurezza di questa terapia di combinazione. In particolare, lo studio ENHANCE (2), condotto in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, non ha dimostrato effetti positivi della combinazione simvastatina/ezetimibe sullo spessore intima-media carotideo nell'arco di due anni. Lo studio SEAS (3), inoltre, non ha dimostrato effetti positivi sulla stenosi valvolare aortica ed ha riportato un incremento dell'incidenza di neoplasie nei pazienti trattati con ezetimibe. Peraltro, questi e numerosi altri studi hanno confermato l'efficacia nella riduzione della colesterolemia LDL ed anche la sicurezza di tale combinazione terapeutica: infatti una meta-analisi dei tre maggiori trial condotti con ezeti-

mibe non ha confermato l'incremento dell'incidenza di neoplasie (4).

Nuovi ed importanti risultati sono attesi dagli studi IMPROVE-IT (in pazienti con sindrome coronarica acuta) e SHARP (in pazienti con insufficienza renale), che termineranno nei prossimi due anni. Allo stato attuale delle conoscenze, sebbene non vi siano evidenze forti di impatto su morbilità e mortalità cardiovascolare, la terapia di combinazione con ezetimibe può essere presa in considerazione, come suggerito nelle principali linee guida, in pazienti non adeguatamente trattati con la sola statina, in particolare dopo adeguata titolazione della statina (o quando tale titolazione è limitata dall'intolleranza del paziente a posologie maggiori di statina) ed anche, infine, dopo aver preso in considerazione anche il ricorso a statine differenti.

Bibliografia essenziale

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44: 720-32.
2. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008, 358: 1431-43.
3. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008, 359: 1343-56.
4. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008, 359: 1357-66.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous familial and non-familial) hypercholesterolaemia. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007 Nov. 30.

New tools: statins and niacin/laropiprant

Maurizio Averna

Recommendations

Alberto Mormile

Statins and fibrates

Elena Tortato

UO Diabetologia, ASUR Marche, Fermo

Dall'analisi dei dati clinici si evidenzia che un discreto numero di pazienti presenta eventi cardiovascolari, pur ricevendo un'adeguata terapia con statine. Nello studio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI), su 4162 pazienti con sindrome coronarica acuta, trattati con 40 mg di pravastatina o 80 mg di atorvastatina, il 10% ha avuto un evento cardiovascolare fatale durante i 30 mesi di osservazione, nonostante il raggiungimento del target di LDL < 70 mg/dl. Simili risultati si sono ottenuti con lo studio Treating to New Targets (TNT) con atorvastatina 10 o 80 mg.

Il rischio cardiovascolare residuo, in parte, è da attribuire alla dislipidemia aterogena, cioè a valori elevati di trigliceridi e a valori bassi di HDL, che la sola terapia con statina non riesce a controllare.

Il National Cholesterol Education Program ATP III riconosce valori di HDL < 40 mg/dl negli uomini, < 50 mg/dl nelle donne e valori di trigliceridi > 150 mg/dl come markers di aumentato rischio cardiovascolare, con o senza aumento delle LDL.

La dislipidemia mista, che frequentemente si riscontra nei pazienti diabetici o con sindrome metabolica, è caratterizzata da una predominanza di particelle LDL piccole e dense ad alto potere aterogeno. Le statine riducono molto efficacemente i valori di LDL, ma incidono poco sui valori di trigliceridi e di HDL. I fibrati, invece, sono i farmaci di scelta nel trattamento dell'ipertrigliceridemia, riducendo i valori di trigliceridi e innalzando i valori di HDL. Pertanto gli effetti metabolici differenti dei fibrati e delle statine favoriscono un razionale per la terapia combinata delle dislipidemie miste, al fine di ridurre il rischio residuo di eventi cardiovascolari. Tuttavia, nello studio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), l'aggiunta di 200 mg di

fenofibrato non ha ridotto il rischio cardiovascolare in 9795 pazienti con diabete tipo 2. Se però si analizza il sottogruppo di pazienti con dislipidemia aterogena, il fenofibrato riduce del 27% il rischio di eventi cardiovascolari. Lo stesso risultato si è ottenuto nello studio ACCORD Lipid, dove l'aggiunta di fenofibrato alla statina nei pazienti diabetici non ha ridotto il numero di eventi cardiovascolari nella totalità dei pazienti, ma solo nel sottogruppo con valori elevati di trigliceridi e bassi di HDL, che costituiva il 17% della popolazione studiata. Esistono, pertanto, delle evidenze che mostrano chiaramente che una particolare tipologia di pazienti potrebbe trarre vantaggio dalla terapia combinata. L'ATPIII riconosce il potenziale terapeutico della terapia combinata, statine più fibrati, in pazienti con dislipidemia mista e malattia cardiovascolare o rischio equivalente di malattia cardiovascolare.

Tuttavia, ci sono non poche segnalazioni di aumentato rischio di miopatia e rhabdomiolisi con l'utilizzo combinato delle statine e dei fibrati. Tale rischio sembra dovuto alla interazione dei fibrati, in particolare del gemfibrozil, con gli enzimi di glucuronazione coinvolti nel metabolismo della statine. Questa interazione non avviene con il fenofibrato, tanto che il rischio di miopatia con il fenofibrato è 15 volte inferiore al gemfibrozil. Studi di farmacocinetica dimostrano l'assenza di interazione del fenofibrato con simvastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Nello studio FIELD su 994 pazienti in terapia combinata non c'è stato alcun caso di rhabdomiolisi. Nell'ACCORD Lipid l'elevazione del CPK > 10 volte il limite superiore della norma si è riscontrato in 10 pazienti (0.4%) trattati con fenofibrato e 9 pazienti (0.3%) trattati con placebo. Per tali ragioni il fenofibrato, al momento, è l'unico ad avere l'indicazione all'utilizzo in combinazione con statine. Tuttavia, la terapia combinata, statine

più fibrati, non deve essere considerata un trattamento di routine. Il primo obiettivo è sempre quello di portare a target i valori di LDL, con l'utilizzo della statina. È consigliabile prendere in considerazione l'associazione con fibrato in quei pazienti a rischio cardiovascolare elevato con valori elevati di trigliceridi e bassi di HDL, come i pazienti diabetici o con sindrome metabolica. Il fenofibrato sembra inoltre avere un effetto protettivo sulla retinopatia e sulla progressione della nefropatia nei pazienti diabetici. Ma non dimentichiamo che il fenofibrato può innalzare i valori di omocisteina e ridurre il filtrato glomerulare. Quindi, l'associazione statine-fibrati può essere un utile mezzo terapeutico da utilizzare in categorie ben precise di pazienti che, come raccomanda ATPIII, vanno attentamente monitorati.

Bibliografia essenziale

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106: 3143-421.
2. Keech A, et al. Effect of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366: 1849-61.
3. Ginsberg HN, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362: 1563-74.
4. Mohiuddin SM, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2009, 157: 195-203.
5. Goldberg AC, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with atorvastatin in patients with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2009, 103: 515-22.
6. Jones PH, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 study. *Atherosclerosis* 2009, 204: 208-15.

Conclusions

Paolo Limone

Aula 3

*Hypertension in adolescents*CardioVascular risk factors
for hypertension in pediatric age**Empar Lurbe**Endo-metabolic issues in children
and adolescents with hypertension**Silvano Bertelloni**

Cardiologic assessment in hypertensive adolescents

Francesco Natale, Luigi Aronne, Alessandro Siciliano, Chiara Cirillo, Maria Giovanna Russo, Raffaele Calabrò*Cardiologic Department, II°University of Naples*

Although systemic hypertension is more prevalent in adults, prospective cohort studies have shown that high blood pressure (BP) in childhood and adolescence is associated with elevated BP in the future and thus represents the early stages of primary hypertension in adulthood. The prevalence of hypertension in pediatric ages, which is increasing in parallel with that of obesity, is about 1%; it is currently exceeded only by asthma and obesity among chronic childhood diseases. The definition of hypertension in the pediatric age group is based on the normal distribution of blood pressure in healthy children. Normal BP is defined

as systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) below the 90th percentile for gender, age and height, and hypertension as SBP and/or DBP equal to or higher than the 95th percentile on at least three separate occasions. If SBP and/or DBP values are above the 90th percentile but below the 95th percentile, the child should be considered prehypertensive, a term first used in 2003 in the JNC 7. BP levels of $\geq 120/80$ mmHg but lower than the 95th percentile should be considered prehypertensive. The goal for antihypertensive treatment is to reduce BP below the 95th percentile.

Hypertrophic growth of the heart is a re-

action to ventricular wall stress, and has been associated with chronically increased hemodynamic load. Left ventricular hypertrophy (LVH) is the most commonly assessed target organ damage of hypertension among children and adolescents. While LVH is associated with significantly increased cardiac risk among adults, the future impact of LVH detected during childhood is not known. The LV mass of children with hypertension (HTN) is greater than that of children with normal blood pressure (BP). In a cross sectional study of children with primary hypertension, the prevalence of LVH was 15.5 and 41.1% based upon adult and pediatric criteria, respectively. Several recent studies have emphasized the increased risk for LVH among children with hypertension and/or obesity. Hemodynamic loading by increased pressure (afterload) or volume (preload) determines changes in LV geometry. The afterload stimulates a concentric pattern, characterized by the parallel addition of myofibrils that create LV wall thickening, the preload induces an eccentric pattern characterized by the series addition of sarcomeres, creating myofibril elongation and LV chamber enlargement. Classification of these responses, in conjunction with the evaluation of relative wall thickness (LV wall thickness to internal chamber dimension ratio), has been extensively examined for prognostic importance in the diagnosis and treatment of hypertension and its related co-morbidities. Four geometric patterns have emerged:

- normal LV geometry is characterized by normal LV mass with normal relative wall thickness (RWT);
 - concentric remodeling describes a pattern of normal LV mass in the presence of elevated RWT;
 - concentric hypertrophy is identified by LVH in the presence of elevated RWT;
 - eccentric hypertrophy displays LVH with normal RWT (dilated LV chamber).
- Daniels *et al.* reported that 47% of children with primary hypertension had LVMI > 95th percentile; within that cohort of 130 hypertensive children, 30% had eccentric hypertrophy and 17% had concentric hypertrophy, while an additional 9% displayed concentric remodeling.
- The differences observed between concentric and eccentric LVH may be a reflection of the severity of hypertension (i.e., both systolic and diastolic BP elevation) or may suggest an initial eccentric structural response preceding a concentric one that would act to normalize wall stress if HTN continues over time.

Bibliografia essenziale

1. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008, 358: 1370–80.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990, 322: 1561–6.
3. Hanevold C, Waller J, Daniels S, et al. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics* 2004, 113: 328–33.
4. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension* 2007, 50: 392–5.
5. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998, 97: 1907– 11.

Recommendations

Piernicola Garofalo

Aula 4

*Glucose sensors and insulin infusion devices**(con Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia)*

Microinfusori: il razionale d'uso

Daniela Bruttomesso*Divisione di Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera-Università di Padova*

Premessa generale. I moderni obiettivi di trattamento del diabete di tipo 1 prevedono di mantenere la quasi normoglicemia, evitando nel contempo l'ipoglicemia, al fine di ridurre le complicanze croniche e migliorare la qualità della vita del paziente. Questi obiettivi così ambiziosi derivano dai risultati dello studio DCCT e dal suo follow-up EDIC, che hanno dimostrato che la storia naturale del DMT1, e cioè di una malattia gravata da complicanze micro- e macro-vascolari dopo 10-20 anni, può cambiare, se fin dall'inizio clinico della malattia la percentuale di emoglobina glicata (A1C) è mantenuta inferiore, o attorno al valore del 7.0% (secondo un dosaggio "allineato" con la metodica usata nel DCCT).

Il problema oggi, anno 2010, non è quindi "se" trattare, ma "come" trattare i pazienti con DMT1 per raggiungere gli obiettivi della terapia intensiva: A1C 7.0%, assenza virtuale di ipoglicemia, qualità di vita non diversa da chi non ha il diabete.

La terapia insulinica multi-iniettiva (MDII) moderna, con uso di analoghi di insulina ad azione rapida e ritardo, e l'infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) sono due modalità diverse, ma entrambe efficaci nel raggiungere questi obiettivi, a patto che siano conosciute ed applicate correttamente da parte del medico diabetologo e fatte proprie dal paziente. La terapia MDII moderna prevede l'uso di un modello fisiologico: insulina basale (analogo ad azione ritardata glargine una volta al dì, o detemir 1-2 volte al dì) insieme alla somministrazione di un analogo rapido (indifferentemente lispro, aspart

o glulisina) ad ogni ingestione di carboidrati (pasti principali ed eventuali snacks). È fondamentale la titolazione dell'insulina basale, che dovrebbe risultare in una glicemia a digiuno di 90-110 mg/dl senza ipoglicemia notturna, e di quella prandiale (2 ore dal pasto < 150-180 mg/dl), in assenza di ipoglicemia (definita in modo moderno come < 70 mg/dl). Per ottenere questi ambiziosi risultati con MDII, occorre una educazione del diabetologo, del paziente, e un frequente contatto ambulatoriale e telematico fra queste due figure.

La CSII, nata alla fine degli anni '70, fin da subito è apparsa come il gold standard della terapia insulinica. Il microinfusore è, infatti, in grado di riprodurre la secrezione fisiologica del pancreas erogando insulina secondo due modalità: una continua (infusione basale), ed una "a domanda" (boli insulinici). La caratteristica fisiologica di CSII risiede nel fatto che impiega solo insulina solubile, ad azione rapida, il cui assorbimento s.c. è molto più riproducibile di qualsiasi altra insulina ad azione intermedia/lenta. Con l'infusione basale la pompa infonde insulina in modo continuo nelle 24 ore. La somministrazione è precisa ed accurata anche per piccole quantità (frazioni di unità fino a 0.01 U/h). Con CSII, i boli insulinici possono essere somministrati a domanda per coprire il fabbisogno insulinico legato ai pasti o per correggere eventuali iperglicemie. In aggiunta al bolo "standard" (erogazione di insulina nell'arco di pochi minuti), il microinfusore può erogare il bolo ad "onda quadra" o "bolo prolungato" (erogazione che può essere protratta da minuti a ore) e il bolo a "onda doppia" che combina il bolo

standard e quello prolungato. Queste funzioni sono utili in occasioni di pasti che rallentano la salita post-prandiale della glicemia, per esempio pasti ricchi in grassi e carboidrati complessi, pasti lunghi (buffet, matrimonio), o in caso di ritardata digestione come nella gastroparesi. I microinfusori moderni hanno tra le funzioni ausiliarie anche quella del “calcolatore del bolo” di insulina, che permette di guidare al calcolo del bolo prandiale o del bolo di correzione, in funzione del rapporto insulina/carboidrati, del fattore di sensibilità insulinica individuale e dell’insulina residua ancora attiva. Oggi esiste anche un modello di microinfusore integrato con un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo. È ancora presto peraltro per dare conclusioni definitive circa la sua efficacia.

Confronto tra terapia multiiniezione e CSII. Prima dell’introduzione degli analoghi dell’insulina ad azione ritardata era chiaro che la CSII consentiva di raggiungere un miglior controllo glicemico rispetto alla MDII, sia in età pediatrica, che nell’adulto (1). Questa conclusione era rimasta valida anche dopo l’introduzione degli analoghi rapidi. L’introduzione degli analoghi ad azione prolungata ha avvicinato l’efficacia di MDII a quella del microinfusore, anche se la maggioranza degli studi disponibili dimostra ancora la superiorità del microinfusore, specie nei pazienti con peggior controllo durante MDII (2). In una metaanalisi di trials che paragonavano gli effetti sui livelli di glicata del microinfusore e della terapia multiiniezione basata su NPH/Lenta (22 studi) o glargine (4 studi), Pickup e Sutton hanno confermato livelli di glicata in media dello 0.61% più bassi (IC 95% -0.47-0.76, $p < 0.01$) nei pazienti trattati con microinfusore rispetto a MDII con NPH, ma hanno anche trovato che la differenza tra i due trattamenti rimaneva significativa nella sottoanalisi di trials che confrontavano CSII e MDII con glargine (-0.63% in favore della CSII, IC 95% 0.1-1.16, $P < 0.01$) (3). Si confermava, inoltre, che la riduzione della glicata era maggiore nei pazienti con peggior controllo durante la terapia multiiniezione.

Anche per quanto riguarda la **variabilità glicemica**, le evidenze raccolte dopo l’intro-

duzione degli analoghi restano a favore del microinfusore (2). Non è ancora comparso nella letteratura un vero confronto tra microinfusore e terapia insulinica multi-iniettiva basata su analoghi lenti per quanto concerne il rischio di ipoglicemia severa, anche se Pickup, confrontando i due tipi di trattamento in pazienti particolarmente proni all’ipoglicemia, ha trovato una minore incidenza di ipoglicemie severa col microinfusore (3). Sulla base delle evidenze disponibili, si è proposto che il ripetersi di ipoglicemie gravi in un paziente in terapia MDII con analoghi ad azione ritardata è indicazione assoluta al passaggio al microinfusore. D’altro canto, pazienti in terapia MDII con NPH che presentino frequenti ipoglicemie notturne, dovrebbero provare MDII con analoghi rapidi e lenti prima di passare al microinfusore. L’impatto dell’infusione sottocutanea continua di insulina sulla qualità della vita è difficile da misurare. Peraltro, due recenti studi multicentrici, condotti su un gran numero di pazienti, hanno rilevato che nei pazienti trattati con microinfusore la qualità della vita era migliore, c’era una maggior flessibilità verso le necessità della vita quotidiana, una maggior adattabilità alla dieta, uno stile di vita più libero, una minor paura di episodi ipoglicemici, un miglior pattern di riposo notturno ed un maggior grado di soddisfazione verso la terapia.

Quando passare da MDI a CSII. Non sono al momento disponibili linee guida accettate da tutti per il reclutamento dei pazienti, tuttavia personalità eminenti, nell’ambito di associazioni quali l’American Diabetes Association, il National Institute for Clinical Excellence (NICE) (4) o l’ALFEDIAM (5), hanno indicato direttive utili per selezionare i pazienti da sottoporre a CSII.

- La CSII è indicata nei pazienti diabetici di tipo 1 che, pur seguendo un MDII ottimale (inclusi un’educazione completa, la massima attenzione alla tecnica di iniezione e di automonitoraggio e l’uso di analoghi) non ottengono un buon controllo glicemico, ma presentano HbA1c elevata e/o ipoglicemie frequenti o imprevedibili o severe, e/o un’alta variabilità glicemica. Le stesse indicazioni valgono anche nella popola-

zione pediatrica, nella quale si aggiungono come indicazioni anche l'agofobia e un pronunciato dawn phenomenon.

- La CSII è indicata anche in caso di estrema insulino-sensibilità (meno di 20 unità/die), perché il microinfusore infonde insulina con un grado di precisione che non può essere raggiunto usando siringa o penna.
- Poiché ad oggi non vi è una prova certa che la CSII sia migliore della MDII durante la gravidanza, la CSII potrebbe essere consigliata in caso di gravidanze problematiche o complicate o comunque ogniqualvolta non venga raggiunta la normoglicemia con la MDII prima dell'inizio della gravidanza. È sconsigliato iniziare la CSII nel primo trimestre di gravidanza. Al fine di ridurre il rischio di anomalie fetali e l'aborto spontaneo causato dal cattivo controllo glicemico, nelle donne con un controllo metabolico particolarmente difficile sotto MDII e che desiderano concepire, la CSII dovrebbe iniziare prima del concepimento. Poiché l'interruzione accidentale dell'infusione insulinica con microinfusore espone le donne gravide al rischio di chetoacidosi, è auspicabile che le donne che desiderino programmare una gravidanza o che sono già gravide passino a CSII solo su consiglio e sotto la cura di un team specializzato.

Per garantire il successo della terapia, oltre alle indicazioni cliniche, il paziente deve possedere indispensabilmente altri requisiti: motivazione a migliorare il controllo, attese realistiche sull'efficacia della CSII, abilità ad usare la pompa, volontà di eseguire almeno 4 controlli glicemici giornalieri, capacità di gestire il proprio diabete (calcolo dei carboidrati, aggiustamento della dose di insulina in base al contenuto in carboidrati del pasto e al fattore di sensibilità insulinica), stabilità emotiva e inoltre deve avere il sostegno della famiglia o di altre persone di riferimento.

Per il successo della terapia è inoltre indispensabile un team preparato (medico, dietista, infermiere), in grado di assicurare al paziente un'adeguata e appropriata formazione alla terapia stessa. È fondamentale che il paziente in CSII, come quello in glargine-MDII, possa raggiungere al telefono il medico-diabetologo h 24.

Bibliografia essenziale

1. Pickup J, Martin M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002, 324: 705-8.
2. Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2009, 25: 99-111.
3. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycemia and glycaemic control in type 1 diabetes; meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008, 25: 765-74.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for the treatment of diabetes mellitus. (Review of technology appraisal guidance 57). NICE technology; appraisal guidance 151. London, 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&co=7239>, accessed on september, 2010.
5. Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, et al. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM). When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. *Diabetes Metab* 2010, 36: 79-85.

Aspetti normativi e clinici per l'impianto

Eugenio Maria De Feo

Aspetti clinici ed educativi nel post-impianto

Vincenzo Di Blasi

diblasiv@alice.it

Per la gestione della quotidianità, è consigliabile strutturare un ambulatorio dedicato dove si discutono degli aspetti clinici ed educativi inerenti ai diversi aspetti.

Set Infusionali. La scelta del set infusionale va fatta nei giorni precedenti l'impianto ed è decisiva per il buon risultato terapeutico. Gli aghi più corti sono consigliati ai bambini o alle persone magre, i più lunghi a persone più grasse. Nella scelta del Set Infusionale si devono considerare i seguenti fattori: tipo di cannula, angolazione della cannula 90° o obliqua (35° - 45°), lunghezza del catetere, inserzione manuale vs. inserzione automatica, tipo di disconnessione, frequenza di cambio.

Scelta del sito d'infusione. Si consiglia di selezionare con cura il sito d'infusione ottimale: i siti raccomandati sono addome e giro vita. Si consiglia inoltre di ruotare regolarmente il sito d'infusione.

Il set di infusione deve essere cambiato:

- in presenza di iperglicemie non spiegabili;
- nel caso di alterazioni nel sito di inserzione dell'agocannula;
- in caso di occlusione del set d'infusione (segnalata dal microinfusore solo quando si genera una sufficiente pressione nel circuito, occlusioni parziali potrebbero non essere segnalate);
- ogni tre giorni.

Gestione della basale. Le modifiche del profilo basale devono essere effettuate solo dopo ripetute misurazioni glicemiche (almeno 3 giorni), devono essere eseguite in termini percentuali, con incrementi del 10-20% e gli intervalli orari sono suddivisi in blocchi che tengano conto del ritmo circadiano: 23 – 03; 03 – 06; 06 – 11; 11 – 15; 15 – 18; 18 – 23.

La basale è eccessiva:

- se la glicemia si abbassa quando viene saltato un pasto;
- se si verificano frequenti ipoglicemie notturne, prima di colazione o durante il giorno.

La basale è insufficiente:

- se la glicemia aumenta quando un pasto viene saltato;
- se si verificano frequenti iperglicemie;
- se vi è la necessità di frequenti correzioni.

Gestione dei boli. Il microinfusore offre la possibilità di avere diverse opzioni di bolo, che consentono di praticare scelte terapeutiche più opportune.

- Bolo onda quadra: è un bolo erogato in maniera uniforme e costante nel corso di un periodo variabile da 30' a 8 ore. *Es. bolo calcolato di 12 U, necessità di coprire 4 ore = 3 U/ora.* Indicazioni:
 - un pasto prolungato e continuo (una festa, un matrimonio, ecc.);
 - un pasto a base di carboidrati a lento o prolungato assorbimento (legumi);
 - gastroparesi o lento svuotamento gastrico.
- Bolo onda doppia: è un bolo erogato in maniera combinata, con una porzione erogata come bolo normale e la restante per un periodo variabile da 30 minuti ad 8 ore. *Es 12 U di bolo programmato: 7 U come bolo normale e 5 U come bolo prolungato.* Indicazioni:
 - un pasto prolungato ad elevato contenuto di grassi e carboidrati (es pizza, cucina cinese, ecc);
 - un pasto normale seguito dalla possibilità di mangiare per un periodo prolungato piccole quantità (festa che si protrae dopo cena).

Sospensione temporanea e definitiva della CSII. La "gestione" della sospensione della CSII

deve essere verificata periodicamente. Le sospensioni della CSII, almeno all'inizio, andrebbero condivise tra diabetologo e paziente, per meglio personalizzare il percorso "di uscita".

Rischio di chetoacidosi. L'interruzione volontaria o accidentale della terapia con microinfusore può determinare un più rapido sviluppo della chetoacidosi, almeno in teoria, dovuto:

- mancanza di deposito sottocutaneo d'insulina;
- utilizzo nella pompa esclusivamente di insulina ultrarapida.

Oggi in realtà la chetoacidosi rappresenta un evento raro, sia perchè le pompe di ultima generazione sono dotate di sistemi di allarme che segnalano eventuali problemi di erogazione, sia per la più accurata selezione, il miglior addestramento del paziente e la maggiore esperienza del diabetologo.

Sospensione temporanea della CSII.

Volontarie: bagno o doccia, attività sportiva, rapporti sessuali, giornata al mare. Accidentali: ostruzione del set (segnalato), perdita d'insulina (non segnalata), tunneling, distacco o piegamento dell'agocannula (non segnalata), sanguinamento (nella cannula), lipodistrofie, guasto del microinfusore (raro). Una sospensione di 1 ora della terapia con microinfusore con glicemia "buona" non prevede nessun intervento.

Gestione delle iperglicemie. Nel caso si verificano delle iperglicemie non giustificate, con valori decisamente fuori dal range abituale, si consiglia di praticare, nel dubbio, un bolo di correzione con penna/siringa e poi passare ai punti successivi: disconnettere il set per infusione e somministrare un bolo a vuoto di 6-7 UI, per verificare il funzionamento della pompa, rimuovere l'agocannula e rifare l'impianto in altra sede (molto probabilmente si è verificata un'ostruzione dell'agocannula).

Gestione delle ipoglicemie. Rare sono le ipoglicemie legate al malfunzionamento del microinfusore. Possono essere dovute a errori nell'utilizzo del microinfusore, nella programmazione del profilo basale, nella programmazione del bolo. Si consiglia di ridurre la basale

senza sospendere l'infusione per il rischio di chetoacidosi.

Programmazione attività fisica con microinfusore

- **Basale:**
 - attività fisica < 30': non modificare;
 - attività fisica > 30' modificare la basale se l'attività fisica viene svolta lontano dai pasti:
 - o prima: con attività di intensità moderata-elevata ridurre del 30% 1 ora prima;
 - o durante: ridurre dal 20% al 50% (con basale molto bassa si consiglia una riduzione del 25%);
 - o dopo: ridurre del 20% fino a 12 ore successive.

Maggiore è lo sforzo fisico, maggiore deve essere la diminuzione della basale.

- **Boli:** la variazione dipende dal momento della giornata in cui si pratica attività fisica:
 - se si svolge nelle ore dopo il pasto è consigliabile 3-4 ore dopo;
 - ridurre il bolo pasto del 25%-75% prima dell'attività fisica e ridurre del 25%-50% anche il bolo del pasto successivo per sforzi molto intensi e di lunga durata (come una maratona).

Programmazione attività fisica senza microinfusore

- Attività fisica < 1 ora: nessuna variazione
- Attività fisica > 1-4 ore: bolo pari al 25-75% della basale persa

Dopo l'attività fisica riprendere l'uso del microinfusore, praticando una diminuzione della basale di circa il 20% per almeno 12 ore.

- **Basale:**
 - prima: nessuna variazione;
 - durante: nessuna infusione;
 - dopo: ridurre del 20% per circa 12 ore.
- **Boli:**
 - prima: ridurre del 20-50%;
 - dopo: ridurre il bolo successivo del 20-50%.

Queste riduzioni vanno praticate in rapporto alla glicemia ed all'assunzione di carboidrati.

Bibliografia essenziale

1. Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore.
2. Agrusta, DiBlasi, Fresa, Di Marzo. Guida al microinfusore e dintorni.
3. Pickup JC, Viviberti GC, Bilous RW. Safety of continuous subcutaneous insulin infusion: metabolic deterioration and glycaemic auto-regulation after deliberate cessation of infusion. *Diabetologia* 1982, 22: 175-9.
4. Linee guida D.E.S.A.-A.N.I.A.D.
5. Perkins BA, Riddell MC. Type 1 diabetes and exercise, using the insulin pump to maximum advantage. *Can J Diab* 2006, 30: 72-9.

Assistenza infermieristica e terapia educativa

Donatella Gaviglio

U.O.A. Endocrinologia, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo

Il Codice Deontologico dell'Infermiere, revisione del 2009, articoli 19, 20, 21, sottolinea il ruolo educativo dell'infermiere, ponendolo in posizione attiva e responsabile rispetto alla persona a lui affidata. L'infermiere di diabetologia presta la propria assistenza alla persona portatrice di Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) e/o di sensore glicemico fin dal momento della decisione dell'impianto del dispositivo. Collabora con il medico nell'individuazione dei soggetti candidabili all'utilizzo degli strumenti, soprattutto in considerazione del fatto che i pazienti diabetici tendono ad esprimere i propri dubbi, le aspettative o le proprie emozioni proprio all'infermiere cui sono affidati.

È indispensabile che l'infermiere possieda conoscenze e competenze tecniche sul funzionamento degli strumenti che il paziente dovrà gestire in autonomia e che sia capace di gestire l'intero percorso di educazione terapeutica in collaborazione con gli altri membri del team diabetologico. Nella maggior parte dei casi il microinfusore e/o il sensore glicemico richiedono il ricovero del paziente in day hospital: l'infermiere provvede all'organizzazione delle prenotazioni, ai contatti con l'utente e con il tecnico dell'azienda produttrice che spesso provvede direttamente al training iniziale.

L'utilizzo del microinfusore pone il paziente in una condizione iniziale di parziale insicurezza, con la necessità di contattare il servizio con maggiore frequenza: l'infermiere esperto

svolge in questo contesto un'attività di counseling fondamentale e filtra le richieste e/o le domande dell'utente, chiedendo l'intervento del medico quando necessario.

È indispensabile attuare un percorso educativo strutturato, che preveda la formulazione di obiettivi educativi raggiungibili e misurabili, di interventi mirati al raggiungimento degli stessi, al fine di porre la persona con diabete in grado di gestire la propria malattia in qualsiasi momento della propria vita. A tal proposito, al paziente portatore di CSII è data la possibilità di imparare il metodo del counting dei CHO, come raccomandato dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009/2010: "I pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina pre-prandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti" (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A). Il metodo è insegnato dal team diabetologico composto da medico, dietista e infermiere, che svolgono la propria attività in collaborazione, nel limite delle proprie competenze e conoscenze. Il percorso educativo prevede incontri di gruppo, con sedute educative alimentari partecipate, l'utilizzo di giochi educativi e simulazioni di stima della porzione e del peso degli alimenti e l'avvio alla compilazione del diario alimentare. Successivamente, si effettuano uno o più incontri individuali, nei quali il paziente può esprimere i propri dubbi e il team può verificare l'apprendimento del metodo. Al termine del percorso, i componen-

ti del team compilano la scheda di valutazione del programma educativo e il paziente gestirà il metodo in autonomia fino al prossimo controllo diabetologico. Il paziente con microinfusore trae beneficio dall'utilizzo del metodo, in quanto la libertà di alimentazione non lo obbliga ad iniezioni supplementari, bensì alla pratica di boli aggiuntivi di diverso tipo, a seconda del tipo di alimento scelto. Per questo motivo è importante che egli sia ben istruito, oltre che sulla quantità di carboidrati contenuti nel cibo, anche sulla risposta glicemica conseguente all'introduzione degli stessi, per poter gestire in modo ottimale la terapia.

Nella nostra realtà i pazienti portatori di CSII sono 18. Alla domanda "La tua qualità di vita è cambiata in seguito all'utilizzo del dispositivo?" hanno risposto tutti che la loro vita è migliorata. Soltanto un paziente ha chiesto di poter tornare alla terapia multiniettiva, durante il periodo di prova, perché non disponibile a "dipendere" dallo strumento, mentre a una paziente è stato deciso di rimuovere il dispositivo da parte dell'equipe medica perché non idonea all'utilizzo, quindi non si è prestata la dovuta attenzione all'arruolamento.

Nella struttura in cui svolgo la mia attività

è in uso un holter glicemico che permette la misurazione tramite sensore sottocutaneo della glicemia ogni 5 minuti per tre giorni consecutivi, a pazienti ambulatoriali. Nel 2009 le registrazioni effettuate sono state 19, nel 2010 fino al 15 agosto sono stati 16 i pazienti che hanno usufruito dello strumento. L'infermiere si occupa del posizionamento del sensore, dell'istruzione al paziente e dell'attività di counselling, dello scarico dei dati su PC e della trasmissione degli stessi al medico, in completa autonomia. Nella mia esperienza di educatrice all'utilizzo dell'holter posso affermare che un training effettuato con metodo e valutazione dell'apprendimento, permette di ridurre al minimo le chiamate del paziente e di avere risultati ottimali al fine dell'interpretazione dei dati glicemici (più di 800 glicemie registrate in 72 ore).

Bibliografia essenziale

1. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009/2010.
2. Jean François d'Ivernois, Rémi Gagnayre. Educare il paziente. Edizioni McGraw-Hill.
3. Ferraresi A, Gaiani R, Manfredini M. Educazione terapeutica. Ed. Carrocci Faber.

Conclusioni

Edoardo Guastamacchia

Highlights

aula 5

17.30-18.30

Pituitary

Pituitary

Roberto Attanasio¹ & Renato Cozzi²

¹*Pituitary Unit, Istituto Galeazzi, Milano; Endocrinologia, Ospedali Riuniti, Bergamo*

²*Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano*

Tra quelli pubblicati nell'ultimo anno sono stati scelti alcuni lavori, seguendo il criterio della novità e dell'applicabilità clinica concreta.

Ipopituitarismo. Già da alcuni anni è emersa la prevalenza non trascurabile dei casi di ipopituitarismo come esiti di trauma cranico, ma anche di emorragia subaracnoidea e tumori intracranici anche al di fuori della regione ipotalamo-ipofisaria. Adesso una revisione sistematica (1) analizza i dati sull'associazione fra ipopituitarismo e trauma cranico ricavati da 14 studi con oltre 900 pazienti. La revisione mette in luce come vi sia un'ampia variazione fra i diversi studi: emblematica a questo riguardo quella relativa all'iposurrenalismo, la diagnosi da porre con maggiore attenzione e sicurezza per le implicazioni sulla sopravvivenza, con una variabilità che va da 0 a 60%, in relazione ai criteri impiegati per la diagnosi (cortisolemia basale o dopo stimolo con diversi test). Lo stesso vale per i deficit delle altre tropine ipofisarie, rendendo impossibile la costruzione di una metanalisi.

Due studi originali invece mettono in luce l'associazione di ipopituitarismo con altre due patologie. Uno studio prospettico greco (2) su 16 pazienti con meningite evidenzia come in almeno un terzo vi sia un deficit evidente al momento della diagnosi e come questa percentuale rimanga costante al controllo ad un anno, pur applicando criteri diagnostici più rigorosi.

Uno studio italiano (3) su 56 pazienti affetti da ictus ischemico (con rigorosa esclusione delle emorragie e di un'altra serie di possibili fattori interferenti), studiati in riabilitazione dopo l'episodio acuto e poi a 12 mesi di distanza, rileva deficit in oltre un terzo dei casi ad entrambi i controlli, anche se nella maggior parte dei casi si trattava di deficit isolato di GH.

Adenomi ipofisari. Uno studio multicentrico francese (4) su 8 pazienti con adenoma aggressivo o carcinoma ipofisario dimostra come la terapia con temozolomide (un chemioterapico utilizzabile per via orale, impiegato nei glioblastomi) possa essere efficace in alcuni di questi rari casi: l'efficacia è verificabile dopo soli 3 cicli di terapia, indipendentemente dalla necessità di eseguire studi molecolari non ampiamente disponibili. Due studi hanno rivalutato il problema della progressione del residuo tumorale post-chirurgico negli adenomi clinicamente non funzionanti trattati con GH per deficit: lo studio svedese-tedesco (5) ha studiato 2 gruppi (trattati e non con GH) di oltre 100 pazienti ciascuno, e quello inglese monocentrico (6) un gruppo omogeneo di 130 pazienti (di cui solo 23 trattati con GH). Dopo un follow-up di 5-10 anni entrambi hanno confermato come la progressione tumorale sia sovrapponibile in entrambi i gruppi, indipendentemente dalla terapia con GH.

Prolattinomi. Una metanalisi di 19 studi su oltre 700 pazienti ha valutato la possibilità di sospendere la terapia dopaminergica nei prolattinomi (7), evidenziando come in circa 1/5 dei casi non si assista a recidiva (con percentuali un po' più alte nel caso dell'iperprolattinemia non tumorale e della terapia prolungata oltre 24 mesi).

Da qualche anno è stato posto all'attenzione dei clinici il problema dell'associazione fra terapia dopaminergica e rischio di valvulopatie. Una revisione di tutta la letteratura esistente su questo fenomeno nella terapia dell'iperprolattinemia (8) ha evidenziato la necessità di avere sempre un adeguato gruppo di controllo, poiché il fenomeno non è raro nella popolazione normale, soprattutto con l'invecchiamento. Il rischio valvolare non sembra sostanzialmente aumentato, anche se rimane necessaria cautela e attento monitoraggio in quei pazienti trattati con alte dosi. Un recente studio trasversale olandese (9) su oltre 100 pazienti con iperprolattinemia o acromegalia ha confermato ulteriormente tale risultato.

Acromegalia. Già in passato era stato segnalato come l'uso di estrogeni o SERM fosse in grado di diminuire significativamente i livelli di IGF-I nelle pazienti acromegaliche. Uno studio canadese (10) su 11 pazienti con acromegalia attiva dopo intervento neurochirurgico, non controllate dalla terapia con analoghi della somatostatina, dimostra come l'associazione con estro-progestinici sia in grado di normalizzare IGF-I in oltre metà dei casi.

La terapia con pegvisomant, pur essendo molto efficace sul controllo ormonale, non ha effetto sull'ipofisi e quindi esiste il rischio teorico, confermato in passato da alcune segnalazioni, di una crescita dell'adenoma o del residuo post-chirurgico. Uno studio prospettico multicentrico tedesco (11) ha valutato 61 pazienti con controlli seriati RM in doppio cieco per 2 anni, evidenziando la crescita del residuo in 3 casi. In accordo con dati precedenti, tale crescita si è verificata sempre nel primo anno, in pazienti che erano stati trattati in precedenza con analoghi della somatostatina.

Malattia di Cushing. Una interessante revisione (12) affronta il problema della tera-

pia perioperatoria nei pazienti con adenoma ACTH-secernente. Poiché la funzione corticotropa dell'ipofisi normale è soppressa nel corso di questa patologia, esiste il rischio dell'iposurrenalismo dopo l'asportazione dell'adenoma, motivo per cui sono ampiamente impiegati gli steroidi in fase perioperatoria. Gli autori, sulla base di considerazioni fisiopatologiche relative all'emivita di ACTH e cortisolo, evitano la somministrazione routinaria di steroidi, monitorando il paziente dal punto di vista clinico e ormonale nelle 24-48 ore successive all'intervento: nei casi in cui vi siano livelli di cortisolemia < 2 µg/dL (indicativi di successo dell'intervento) o segni clinici di iposurrenalismo, somministrano steroidi; se i livelli sono > 10 µg/dL ritengono probabile un mancato successo; nella zona intermedia (2-10 µg/dL) suggeriscono un comportamento attendista.

Bibliografia

1. Kokshoorn NE, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol* 2010, 162: 11-8.
2. Tsiakalos A, et al. Pituitary insufficiency after infectious meningitis: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 3277-81.
3. Bondanelli M, et al. Predictors of pituitary dysfunction in patients surviving ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, in press.
4. Raverot G, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, in press.
5. Olsson DS, et al. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2009, 161: 663-9.
6. Arnold JR, et al. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. *Clin Endocrinol* 2009, 70: 435-8.

- Dekkers OM, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 43–51.
- Valassi E, et al. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 1025–33.
- Lafeber M, et al. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol* 2010, 162: 667–75.
- Valette S & Serri O. Oral estroprogestin: an alternative low cost therapy for women with postoperative persistent acromegaly? *Pituitary* 2010 Jun 10 Epub ahead of print.
- Buhk JH, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 552–8.
- AbdelMannan D, et al. Peri-operative management of Cushing's disease. *Rev Endocr Metab Disord* DOI 10.1007/s11154-010-9140-6.

18.30-19.30

Thyroid

Thyroid

Marco Grandi

Dipartimento Area Medica – U.O.C. di Medicina Interna - Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo - AUSL di Modena

Rapporti fra Ipertiroidismo, Coagulazione e Trombosi Venosa

Sul numero di marzo del 2010 è comparso uno Studio Caso-Controllo che ha posto all'attenzione dei Clinici l'aumentato rischio di Trombosi Venosa nei Pazienti con Ipertiroidismo verosimilmente riconducibile all'alterazione della sintesi e della secrezione del Fattore VIII inducibile dall'iperfunzione tiroidea (*Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis: a case-control study. Blood* 2010 Mar 22). Nel mese successivo questo argomento veniva arricchito da un altro report, che segnalava la possibilità di una "resistenza" al trattamento eparinico nei Pazienti con Tireotossicosi, evenienza questa di cui occorre ovviamente tener conto nel caso di una coesistente Fibrillazione Atriale e della conseguente necessità di una terapia anti-coagulante

(*Heparin management in a patient with thyroid storm. Pharmacotherapy. 2010 Apr 30*).

Controversie nell'approccio del Paziente con Tireopatie indotte dall'Amiodarone

Bogazzi et al (*Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. Controversies, Practical Problems, and Unanswered Questions. J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2529-35) hanno aggiunto agli storici lavori del loro gruppo sulle Tireopatie da Amiodarone, quest'ultimo, che focalizza l'attenzione sulle decisioni da prendere, non solo nel momento in cui compare la disfunzione tiroidea, ma anche e soprattutto nei casi in cui il farmaco debba poi essere proseguito per necessità cardiologiche. Di particolare rilievo quella di continuare la somministrazione, associando un appropriato trattamento sostitutivo, nel caso

di comparsa di Ipotiroidismo e quella di “risolvere” in maniera definitiva il problema (con la chirurgia o con il trattamento radiometabolico) nei pazienti per i quali, una volta che si sia ripristinato l'eutiroidismo, si debba comunque proseguire l'anti-aritmico.

Interferenze farmacologiche sulla funzione tiroidea

Una completa Review di Barbesino ed alcuni altri importanti reports anche di scuola italiana (*Drugs affecting thyroid function. Thyroid 2010, 20: 763. Rituximab and thyroid function. Arch Intern Med 2010, 169: June 8. Sorafenib and thyrotoxicosis. J Endocrinol Invest 2010, 33: 436. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. Thyroid 2010 Mar 20*) completano il vasto capitolo delle interferenze sulla funzione tiroidea dei nuovi e sempre più utilizzati farmaci, quali il Rituximab - Ac monoclonale chimerico anti-CD20 di utilizzo ormai corrente nei Pazienti con Artrite Reumatoide, l'Alemtuzumab - nuovo immunosoppressore impiegato nella sclerosi multipla, e gli inibitori della Tirosin-kinasi, Sorafenib indicato per l'Epatocarcinoma e Sunitinib per il Tumore Renale Metastatico. I colleghi Internisti, Reumatologi, Oncologi ed Endocrinologi devono quindi essere preparati per questa nuova evenienza iatrogenica.

Sindrome da bassa T3: trattarla o no ?

Sono note le controversie circa il significato finalistico della *Euthyroid sick syndrome* e conseguentemente sulla opportunità o meno di trattarla. Una Review su tale problematica (*Thyroid Hormone Therapy for Postoperative Nonthyroidal Illnesses: A Systematic Review and Synthesis. J Clin Endocrinol Metab 2010 Jul 28*), nel riconfermare che nei Pazienti sottoposti a chirurgia coronarica, il trattamento sia con “alte” che con “basse” dosi di L-Tiroxina non modifica né le resistenze vascolari, né la frequenza cardiaca (non determinando altresì una maggiore comparsa di fibrillazione atriale) e neppure la quantità di farmaci inotropi da utilizzare, segnala - a differenza di un'altra revisione del 2009 (*Thyroid hormone therapy for obesity and*

nonthyroidal illnesses: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2009 Oct 14) - il miglioramento degli indici di contrattilità miocardica in assenza di effetto negativo o positivo sulla mortalità, senza tuttavia sbilanciarsi sul consiglio se utilizzarlo o meno.

Il problema del trattamento dell'Ipertiroidismo in Gravidanza

Si dibatte ancora se il tireostatico “ideale” per l'Ipertiroidismo Gravidico debba essere il PTU o possa essere il Metimazolo. Un ponderoso lavoro di ricerca epidemiologica comparso nel 2010 (*Treatment of Hyperthyroidism in Pregnancy and Birth Defects. J Clin Endocrinol Metab 2010 Jul 28*) conferma sul piano statistico che il MMI è significativamente associato a embriopatie, seppur rare quali l'Atresia Coanale e l'Onfalocoele, mentre le malformazioni riscontrate nei neonati “esposti” al PTU (situs inversus, agenesia renale e difetti dell'efflusso vascolare cardiaco) non raggiungono la significatività statistica.

L'associazione fra Patologia Nodulare Benigna della Tiroide e Cancro della Mammella

Riprendendo tutta una serie di contributi che verso la fine degli anni '90 avevano prospettato che vi fosse un'associazione fra presenza di malattie nodulari della Tiroide e Cancro della Mammella, il lavoro del Luglio del ca. apparso su JEI (*High prevalence of Breast Cancer in patients with Benign Thyroid Diseases. J Endocrinol Invest 2010 Jul 1.*) la conferma in maniera consistente, soprattutto nelle donne in età climaterica o post-menopausale (7.6% vs 3.3%; p= 0.006), concludendo con un forte suggerimento per uno screening mammografico per queste Pazienti.

La Terapia con L-Tiroxina nella Patologia Nodulare della Tiroide

Argomento “scottante” e fortemente ancora dibattuto, nonostante che anche le nostre recenti LG non lo raccomandino (Grado B; BEL 1). Tuttavia sono ancora abbastanza numerosi i reports sull'argomento. Quello apparso in Luglio sull'Endocr J (*Short term effects of levothyroxine treatment in thyroid multinodular disease.*

Endocr J 2010 Jul 30) dimostrerebbe, su di una casistica peraltro poco numerosa, che la L-Tiroxina riduce sia il volume che il numero dei noduli nel GMN. Aggiuntivamente, un altro contributo (*Five-year follow-up of a randomized clinical trial of unilateral thyroid lobectomy with or without postoperative levothyroxine treatment. World J Surg 2010 Jun 11*) segnala che il trattamento è utile per prevenire la “recidiva” nodulare nell’emitiroide residua ad una precedente emitiroidectomia e conseguentemente per ridurre significativamente la necessità di

reintervento. A latere, utile per la discussione, mi è sembrato opportuno riportare quanto segnalato in ambito oncologico: la terapia soppressiva o sub-soppressiva il TSH ha un positivo impatto nel ridurre in maniera significativa l’incidenza del carcinoma papillare nei Pazienti con GMN (*L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27.914 patients. Endocr Relat Cancer 2010 Feb 18*), e anche di questo occorre tener conto.

Thyroid

Mauro Maccario

U.O. di Endocrinologia, Ospedale S. Giovanni Battista, Torino

Dal 1 gennaio al 20 agosto 2010 sono state inserite nella U.S. National Library of Medicine 1030 pubblicazioni di argomento tiroidologico (“thyroid diseases” come “MeSH Major Topic”); di queste ben 103 sono reviews, e ben 169 sono articoli pubblicati sui “core clinical journals”. In questo “mare” di pubblicazioni non è difficile trovare dati interessanti su diversi e molteplici aspetti clinici e speculativi, che coinvolgono la funzione e più in generale la patologia della tiroide, come vi ha mostrato il mio correlatore. In questa relazione ci concentremo sugli “highlights” relativi ad un unico ambito, l’ipotiroidismo subclinico (IS; TSH elevato e fT4 nel ‘range’ di norma). È questo un argomento sempre molto dibattuto ed ancora privo di definitive evidenze circa la possibile associazione dell’IS con un quadro sintomatologico significativo, un aumento di rischio cardiovascolare o con un ‘impairment’ cognitivo. L’IS è quindi una condizione in cui la necessità di trattamento sostitutivo non è condivisa.

Reviews

Jones et al. Subclinical Thyroid Disease. *Am J Med 2010, 123: 502.*

È una review narrativa, che non aggiunge molto a quanto già sappiamo sull’IS: prevalenza del 4-10%, fino al 20% nelle donne > 60 anni; 2-5% di evoluzione verso l’ipotiroidismo conclamato (AbTPO predittore di tale evoluzione), trattamento raccomandato sempre con TSH > 10 μ U/ml, controverso tra 4.5 e 10 (sì al trattamento in caso di gravidanza, gozzo, colesterolo LDL elevato, depressione).

Associazione IS - rischio CV, mortalità, disturbi cognitivi

1. Razvi et al. The Incidence of Ischemic Heart Disease and Mortality in People with Subclinical Hypothyroidism: Reanalysis of the Whickham Survey Cohort. *J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 1734–40.*
2. Sathyapalan, et al. Subclinical Hypothyroidism is associated with reduced all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care 2010, 33: e37.*
3. Park, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr 2010, 50: e68.*

4. Flynn, et al. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration and Morbidity from Cardiovascular Disease and Fractures in Patients on Long-Term Thyroxine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 186.
5. Parle, et al. A Randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with Subclinical Hypothyroidism: The Birmingham Elderly Thyroid Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 3623.

È assolutamente di rilievo la pubblicazione su *JCEM* che riporta l'analisi dei dati del *Whickham Study* a distanza di 20 anni dall'inizio dello studio. La morbilità e la mortalità per cardiopatia ischemica è significativamente maggiore nei soggetti con IS ed è interessante notare che la significatività si perde nel modello di regressione multivariata senza la terapia sostitutiva con L-tiroxina. Il lavoro di *Flynn*, sempre su *JCEM*, aggiunge che valori di TSH aumentato ($> 4 \mu\text{U/ml}$) anche nei pazienti in trattamento sostitutivo con L-tiroxina si associano con un rischio significativamente aumentato di eventi cardiovascolari, aritmie e fratture da osteoporosi. A conclusioni in qualche modo opposte giungono altri due studi di associazione: quello di *Sathyapalan*, un ampio studio caso-controllo, evidenzia addirittura un effetto protettivo del IS sulla mortalità dei diabetici tipo 2, mentre quello di *Park* in ultrasessantacinquenni coreani non vede associazioni tra parametri metabolici, disturbi cognitivi e depressione con l'IS. Il Birmingham Elderly Thyroid Study (*Parle* et al. *JCEM*) è invece uno studio di intervento, che ha misurato le funzioni cognitive di ultrasessantacinquenni ipotiroidei subclinici randomizzati ad un trattamento

per un anno con L-tiroxina o placebo. Il trattamento non mostra significativa influenza sui parametri misurati.

Predittori di Ipotiroidismo

Walsh, et al. Thyrotropin and Thyroid Antibodies as Predictors of Hypothyroidism: A 13-Year, Longitudinal Study of a Community-Based Cohort Using Current Immunoassay Techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 1095–104.

Il lavoro evidenzia che dopo 13 anni di 1184 soggetti eutiroidei, 110 (9.2%) divengono ipotiroidei (42 con ipotiroidismo franco, 3.5%). Si conferma che valori di TSH $> 2.5 \mu\text{U/ml}$ e positività anticorpale predicono in modo significativo la comparsa di ipotiroidismo.

Ipotiroidismo subclinico e rischio di carcinoma tiroideo

1. Fiore, et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27914 patients. *Endocr Relat Cancer* 2010, 17: 231.
2. Gerschpacher, et al. Thyrotropin serum concentrations in patients with papillary thyroid microcancers. *Thyroid* 2010, 20: 389.

Un aspetto poco noto è la possibilità che l'ipotiroidismo subclinico possa essere una condizione di rischio di cancerogenesi tiroidea. *Fiore* pubblica uno studio retrospettivo su un'ampia casistica, in cui si dimostra l'associazione positiva tra i livelli di TSH e la frequenza di carcinoma tiroideo differenziato in pazienti con gozzo nodulare. Nel lavoro di *Gerschpacher* invece si evidenzia un trend di correlazione positiva tra dimensione dei nodi e livelli di carcinoma papillare della tiroide.



Sabato 6 novembre 2010

Meet the Experts

8.00 - 9.00

Aula 1

Management of Graves' orbitopathy

Management of Graves' orbitopathy

Luigi Bartalena

Cattedra di Endocrinologia, Università dell'Insubria, Varese

L'orbitopatia (o oftalmopatia) basedowiana (OB) è la principale manifestazione extra-tiroidea del morbo di Basedow. Circa la metà dei pazienti basedowiani non ha apparenti segni di coinvolgimento oculare. Nel rimanente 50% l'OB è lieve o moderatamente severa; solo nel 3-5% la malattia può essere così grave da mettere in pericolo la vista.

La patogenesi dell'OB è autoimmune. L'ipotesi più accreditata è che la malattia derivi da reazioni autoimmuni verso uno o più antigeni condivisi da tiroide ed orbita. Questo spiegherebbe la stretta connessione tra orbitopatia e tireopatia. La natura degli antigeni responsabili è ancora da chiarire, anche se tra i possibili "colpevoli" i più accreditati sembrano essere il recettore del TSH e il recettore dell'IGF-1.

L'OB passa attraverso una fase di **attività** (infiammazione florida), una di stabilizzazione (plateau) e una finale di inattivazione (*burnt-out phase*). Concomitantemente all'attività della malattia, compaiono le manifestazioni cliniche che ne determinano la **gravità**. Questi due parametri (attività e gravità) sono essenziali per un corretto approccio terapeutico.

I **segni** principali dell'OB sono: l'esoftalmo, il coinvolgimento dei tessuti molli (edema peri-orbitario, iperemia palpebrale) e della congiuntiva (iperemia congiuntivale, chemosi, edema della caruncola), la disfunzione dei muscoli extra-oculari, le alterazioni corneali (dalla disepitelizzazione fino alle ulcere e alla perforazione),

il (raro) coinvolgimento del nervo ottico (neuropatia ottica distiroidea o DON) da compressione del nervo. La DON è la manifestazione più grave della OB insieme all'ulcerazione della cornea e può mettere in pericolo la vista.

I **sintomi** dell'OB includono: lacrimazione, sensazione di corpo estraneo o di granello di sabbia negli occhi, dolore spontaneo o nei movimenti, arrossamento degli occhi, diplopia di diversa gravità, calo del visus e della percezione dei colori (sintomi di allarme per la presenza di una DON).

Il **trattamento** dell'OB dipende dalla gravità e dall'attività della malattia.

Nelle **forme lievi** è per lo più sufficiente una strategia di attesa e di controllo delle lievi manifestazioni oculari con trattamenti topici (lacrime artificiali, gel oftalmici) o con lenti prismatiche (in caso di diplopia di grado lieve). Visto il ruolo che il fumo di sigaretta ha nello sviluppo dell'OB e nella sua progressione verso forme più gravi, è assolutamente necessario cercare di convincere i pazienti fumatori a smettere di fumare.

Nelle **forme gravissime** (DON) è necessario un trattamento aggressivo con glucocorticoidi per via e.v. ad alte dosi. Lo schema più comunemente impiegato è 1 g di metilprednisolone per tre giorni consecutivi, da ripetere la settimana successiva. In caso di mancata risposta nel giro di 2 settimane, il paziente deve essere sottoposto d'urgenza ad orbitotomia decompressiva.

Nelle **forme moderatamente gravi ed attive**, il trattamento steroideo per via e.v. rappresenta la prima scelta, anche se i glucocorticoidi per via orale rappresentano una valida alternativa. Nel caso di un trattamento per via orale, le dosi iniziali di prednisone sono comprese tra 50 e 100 mg, con successive graduali riduzioni del dosaggio fino alla sospensione dopo 4-6 mesi. Non c'è ancora evidenza che indichi con certezza lo schema terapeutico ottimale per il trattamento endovenoso. Il protocollo più comunemente utilizzato consiste in 12 infusioni settimanali di metilprednisolone (500 mg per le prime sei, 250 mg per le successive sei, per una dose cumulativa di 4,5 grammi). Dosi > 8 grammi per ciclo possono associarsi a rischio di gravi complicazioni, soprattutto in termini di epatotossicità. Studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che il trattamento per via endovenosa in boli settimanali è più efficace e meglio tollerato del trattamento continuativo per via orale. La terapia con glucocorticoidi (sia per via orale che per via endovenosa) richiede un trattamento gastroprotettivo con inibitori di pompa e osteoprotettivo con bisfosfonati. In caso di scarsa risposta al primo ciclo, può essere ripetuto un secondo ciclo di glucocorticoidi per via endovenosa (con dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate per il primo ciclo, ad es. 2,5-3 grammi), associando la radioterapia esterna (10-20 Gy per occhio in dosi frazionate nell'arco di 2 settimane). Una possibile alternativa (in caso di fallimento del primo trattamento) è rappresentata dagli steroidi per via orale associati alla ciclosporina. L'uso di altri farmaci, quali gli analoghi della somatostatina, le immunoglobuline per via

e.v., l'azatioprina e la ciclofosfamida non è, allo stato attuale di evidenza scientifica, giustificato. Un farmaco di potenziale interesse è il rituximab, ma i dati attualmente disponibili sono ancora troppo limitati per poterlo introdurre nella pratica clinica.

Se l'OB è **moderatamente grave, ma inattiva**, non è indicato il trattamento medico, mentre possono essere richiesti uno o più interventi chirurgici (orbitotomia decompressiva di elezione per l'esoftalmo, chirurgia muscolare per la disfunzione dei muscoli extra-oculari, chirurgia palpebrale per la retrazione palpebrale o malposizione delle palpebre).

Bibliografia essenziale

1. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol* 2010, 173: 149-52.
2. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson J, et al. Consensus statement of European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 273-85.
3. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000, 21: 168-99.
4. Bartalena L, Tanda ML. Clinical Practice: Graves' ophthalmopathy. *M Engl J Med* 2009, 360: 994-1001.
5. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2708-16.

Il trattamento chirurgico

Giulio Bonavolontà

Dipartimento di scienze oftalmologiche, Università degli Studi Federico II, Napoli

Il trattamento chirurgico dell'oftalmopatia di Graves si è modificato nel corso degli anni, sia per quello che riguarda le tecniche che per quello che riguarda il timing e, soprattutto, per le indicazioni. Si è passati infatti da una chirurgia tardiva ed aggressiva ad una chirurgia progressivamente sempre meno invasiva e precoce.

Vengono prese in particolare considerazione le attuali strategie chirurgiche sulle malposizioni palpebrali, sui deficit muscolari e sul trattamento dell'esoftalmo.

Un'attenzione particolare viene rivolta ad alcune tecniche originali proposte in letteratura dall'autore.

Aula 2

Eiaculatio precox: diagnosis and therapy

Eiaculatio precox: diagnosis and therapy

Vito Giagulli¹, Antonio Sinisi²

¹ U.O. Malattie Metaboliche ed Endocrinologia, P.O. Monopoli ASL BA, Conversano (BA); ² Cattedra di Endocrinologia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

L'eiaculazione precoce (EP), a lungo considerata un disordine psicologico o comportamentale, è in realtà una disfunzione sessuale con ben definite basi fisiopatologiche. L'eiaculazione è un processo in due fasi (**emissione** o deposizione nella parte posteriore dell'uretra delle secrezioni testicolari e delle ghiandole accessorie ed **espulsione** attraverso l'uretra dell'eiaculato), regolate da centri sovraspinali e dall'intervento di diversi neurotrasmettitori. Un ruolo chiave è svolto dalla serotonina (SR) e dai suoi recettori: il 5-HT_{1a} induce l'eiaculazione, mentre il 5-HT_{1b} e 5-HT_{1c} hanno azione inibitoria. L'alterazione dei livelli di SR nei centri sovraspinali o della sensibilità dei recettori SRergici sembra essere alla base dell'EP primaria. L'EP è la più comune disfunzione sessuale maschile, interessando dal 20 al 40% degli uomini di qualsiasi età, con conseguenze molto variabili sulla vita sessuale e sulla qualità della vita del singolo e della coppia. La mancanza di una de-

finizione della EP universalmente accettata ha contribuito a renderne controverso l'approccio. Il "Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) definisce l'EP come "la persistente e ricorrente eiaculazione che fa seguito a minime stimolazioni sessuali prima, durante o subito dopo la penetrazione e prima che lo si desideri", causando stato di stress nella coppia. Recentemente la Società Internazionale della Medicina della Sessualità (ISSM) ha definito la forma primaria della EP come "una disfunzione sessuale maschile caratterizzata da eiaculazione che si verifica spesso o molto spesso prima dell'atto di penetrazione o entro circa un minuto dalla penetrazione in vagina; l'incapacità di ritardare l'eiaculazione in tutti i casi o in quasi tutti i casi di penetrazione in vagina con conseguenze personali negative, come angoscia, noia, frustrazione e/o conseguente tendenza ad adottare comportamenti finalizzati ad evitare esperienze sessuali successive".

L'EP viene definita **primaria** quando è presente già in età giovanile e in quasi tutte le esperienze sessuali del soggetto, o **acquisita**, quando si manifesta a un certo punto della vita, in relazione a cause organiche, come malattie urologiche (flogosi delle ghiandole accessorie del tratto genitale), neurologiche (sclerosi multipla, neuropatia periferica, spina bifida, ecc) ed endocrinologiche (ipogonadismi ed ipertiroidismo), o a cause iatrogene e voluttuarie (agonisti dopaminergici, cocaina, ecc) o psicologiche.

Diagnosi. Gli elementi centrali della diagnosi di EP sono:

- riduzione del tempo di latenza tra penetrazione intra-vaginale e raggiungimento dell'eiaculazione (*intravaginal ejaculatory latency time* o **IELT**) che normalmente dovrebbe essere > 2 min;
- incapacità a ritardare volontariamente l'eiaculazione;
- esistenza di conseguenze negative del disturbo sull'uomo e sulla vita sessuale della coppia (ansia, scarsa autostima, disfunzione erettile [DE], insoddisfazione sessuale).

La diagnosi, quindi, si basa essenzialmente sull'auto-riferimento del disturbo da parte del paziente e sull'attenta raccolta della storia medica e sessuale del soggetto, mentre non è raccomandato da nessuna linea guida un test formale. Possono essere utilizzati dei questionari validati (appendice 1). È importante rilevare se la EP è presente da sempre o è acquisita, così come se vi sono difficoltà sessuali nella coppia (se possibile intervistare anche la partner). L'esame obiettivo generale e genitale deve integrare la valutazione clinica. Nel sospetto di forme secondarie vanno fatti esami specifici.

Terapia. L'EP primaria può essere trattata con un approccio psico-sessuologico, con terapie locali o con farmaci ad azione sistemica. Per le forme secondarie, la terapia deve mirare a rimuovere, ove possibile, la causa determinante.

- Approccio psicossessuologico.** Le terapie comportamentali (Squeeze Pausa, Stop-Start, ecc), proposte in passato alla coppia, sono manovre meccaniche potenzialmente disturbanti la relazione sessuale, che si sono dimostrate efficaci solo a breve termine. Ri-

mane tuttavia utile, nella pianificazione della terapia, coinvolgere la partner, quando vi sia una partner sessuale stabile. Un *counseling* psicologico può essere necessario soprattutto per i problemi secondari alla EP.

- Misure che riducono la sensibilità peniena.** L'uso del profilattico e l'applicazione di preparazioni anestetiche locali (lidocaina 2-5%, xylocaina 5% e prilocaina) hanno dato risultati variabili, solo per brevi periodi. I pazienti abbandonano spesso tali terapie per l'insorgenza di effetti collaterali locali (irritazione, riduzione della sensibilità) o di disturbi sessuali (eiaculazione ritardata, perdita dell'erezione e/o della sensibilità anche nella partner). I preparati come lidocaina-prilocaina aerosol (Tempe) o crema (Emla) da applicare 10-20 minuti prima del rapporto (associati o no al condom) sono i più usati.
- Trattamento farmacologico.** La **dapoxetina** (Prilegy, Janssen) è un inibitore della ricaptazione della SR (SSRI), con l'indicazione per il trattamento della EP, con una farmaco-cinetica che giustifica una pronta azione e l'assenza di accumulo. Va somministrata "on-demand" 1-3 ore prima del rapporto, alla dose iniziale di 30 mg, che può essere aumentata fino a 60 mg. La sua efficacia è stata documentata da trial controllati. Effetti indesiderati (nausea, cefalea, diarrea, vertigini, sensazione di testa vuota e sonnolenza) sono poco frequenti (1-5%). Controindicazioni assolute sono: cardiopatie (con o senza aritmie), epatopatie, nefropatie, coagulopatie, epilessia, depressione, schizofrenia e disturbo bipolare. È sconsigliata nei soggetti che assumono alcol o litio, inibitori delle mono-ammino-ossidasi, tioridazina, ketoconazolo, anti-HIV (ritonavir, nelfinavir e atazanavil) o facciano uso di sostanze voluttuarie (LSD, ecstasy e benzodiazepine).

Altri farmaci utilizzati off-label. Per la terapia dell'EP sono stati utilizzati *off-label* diversi farmaci anti-depressivi, come i triciclici (clomipramina) o gli SSRI ad azione prolungata (paroxetina, fluoxetina). La loro effica-

cia on demand o in cronico non è stata documentata da studi controllati su larga scala e, soprattutto, presentano effetti collaterali da accumulo. Pertanto, questi farmaci debbono essere utilizzati con molta prudenza. Altre classi di farmaci utilizzati *off-label* sono gli inibitori della 5-fosfodiesterasi (PDE-5) (indicati se coesiste DE) ed il tramadolo, un oppioide analgesico. Sull'uso di questi preparati i dati sono scarsi e, per il tramadolo, vi è il rischio di abuso/dipendenza.

Bibliografia essenziale

1. Forti G. Patologia della eiaculazione. In: Sessuologia Medica. Trattato di psicossessuologia e medicina della sessualità. Jannini EA, Lenzi A e Maggi M eds, Elsevier Masson 2007: 317-9.
2. Giuliano F, Hellstrom WJG. The pharmacological treatment of premature ejaculation. BJUI 2008, 668-75.
3. Hellstrom WJG. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on paroxetine. *Neruropsych Dis Treat* 2009: 37-46.
4. La Vignera S, Bonaffini C, Calogero AE. Terapia della eiaculazione precoce. In: Sessuologia Medica. Trattato di psicossessuologia e medicina della sessualità. Jannini EA, Lenzi A e Maggi M eds, Elsevier Masson 2007: 324-8.
5. Buvat J, Fisseha T, Rothman M, et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009, 55: 957-69.

Domanda	Risposta	Score
Quanto è difficile per te ritardare l'eiaculazione?	<ul style="list-style-type: none"> · Per niente · Un po' difficile · Moderatamente difficile · Molto difficile · Estremamente difficile 	0 1 2 3 4
Ti capita di eiaculare prima che lo desideri?	<ul style="list-style-type: none"> · Quasi mai · Meno della metà delle volte · Circa metà delle volte · Più della metà delle volte · Quasi sempre/sempre 	0 1 2 3 4
Ti capita di eiaculare ad ogni minima stimolazione?	<ul style="list-style-type: none"> · Quasi mai · Meno della metà delle volte · Circa metà delle volte · Più della metà delle volte · Quasi sempre/sempre 	0 1 2 3 4
Eiaculare prima ti fa sentire frustrato?	<ul style="list-style-type: none"> · Per niente · Leggermente · Moderatamente · Molto · Estremamente 	0 1 2 3 4
Quanto ti preoccupa che la tua velocità di eiaculazione lasci insoddisfatta la tua partner?	<ul style="list-style-type: none"> · Per niente · Leggermente · Moderatamente · Molto · Estremamente 	0 1 2 3 4

Punteggio ottenuto:

- | | | |
|---------------|----------------------|---------------------------|
| · > 8: non EP | · 9-10: EP probabile | · ≥11: EP molto probabile |
|---------------|----------------------|---------------------------|

Aula 3

*Obesity: a differential diagnosis***Obesity: a differential diagnosis****Silvia Savastano¹, Raffaele Volpe²**¹*Department of Molecular and Clinical Endocrinology & Oncology, Division of Endocrinology, Federico II University Medical School of Naples, Naples;*²*Cardarelli Hospital, Division of Endocrinology, Naples*

Obesity might be considered as a heterogeneous disorder endowed with a large number of health problems, both independently or in association with other diseases (1). However, the cardio-metabolic risk associated with obesity might vary widely depending on the location of adipose tissue (2). While there is a long-standing accord that the dimorphic distribution of the regional fat in men and women is physiologically mediated by sex hormones, the subclinical derangement of other different endocrine systems have increasingly been considered for their potential relevance in the heterogeneity of obesity-related phenotypes. A number of studies have examined the metabolic status of subjects with varying stages of obesity. However, the evaluation of cardio-metabolic risk according to severity of obesity is still debatable and yet unknown factors have been suggested to occur. The heterogeneity in body composition among equally obese subjects is so strictly involved in their different metabolic phenotype that a new definition of metabolically 'healthy' and 'unhealthy' obese individuals has also been proposed (3).

Several endocrine dysfunctions, such as Cushing's syndrome (CS), adult growth hormone (GH) deficiency (GHD), primary hyperaldosteronism (PA), polycystic ovary syndrome (PCOS), and male hypogonadism, are associated with obesity, namely visceral obesity, insulin resistance (IR), metabolic syndrome (MS), and increased cardio-metabolic risk. Indeed, glucocorticoids, GH/insulin-like growth factor (IGF)-1 axis, the renin-angiotensin sys-

tem (RAS), and sex hormones are known to exert profound effects on metabolism and body composition.

In particular, in CS the chronic activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) results in a characteristic visceral adipose tissue accumulation and MS as well (4), while adult patients with GHD have a metabolic syndrome-like phenotype, with both visceral obesity and characteristic metabolic alterations (5). In this context, it has been reported that the severity and the distribution of perturbations in body composition was significantly different in adult GHD and active CS patients, the latter evidencing higher truncal fat mass (FM) and lower limb lean mass than adult GHD patients (6). Moreover, either GH treatment of GHD patients or surgical and medical therapy of CS have been proved to be effective in reducing visceral adiposity. Similarly, a prevalence of IR as high as 50% has been reported in patients with PA, while surgically or medically treatment of PA restores a normal insulin sensitivity (7). Obesity is also observed in 30-60% cases of women with PCOS, where the hyperandrogenic, hyperinsulinemic environment has been considered responsible for the development of a state of IR, with an increased cardio-metabolic risk profile (8). Finally, clinical evidence shows that male hypogonadism is associated to visceral obesity and supports the hypothesis that both male hypogonadism and erectile dysfunction could be considered surrogate markers of incident cardiovascular diseases (9).

On the other hand, multiple endocrine

abnormalities are reported in obesity, although the vast majority of these are considered to be consequences of obesity (10). However, it is conceivable that these endocrine perturbations might act as contributing and amplifying factors to the different cardio-metabolic risk profile in obese individuals.

Obese subjects often present an activation of HPA axis, and visceral obesity is one of the main features of pseudo-Cushing's states. Thus, a hypothetical pathogenetic role of glucocorticoids has been suggested in human obesity due to several clinical, metabolic, and cardiovascular similarities between the visceral obesity phenotype and syndromes of endogenous or exogenous hypercortisolism (11). In particular, HPA activation might be associated with increased cortisol and reduced C¹⁹ adrenal steroid levels, namely dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), where DHEA-S and cortisol have been proposed to act as agonist-antagonist pair in the control of body composition. In this context, previous data from our group reported that in pre-menopausal severely obese women there was a significant positive correlation between the cortisol/DHEA-S molar ratio and BMI or FM, associated with an inverse correlation with fat-free mass (FFM) (12).

Obesity exerts a negative impact on somatotrophic axis status, generally reversible after sustained weight loss (13). We also reported that about 1/3 severely obese subjects exhibited a low GH/IGF-1 status without any evidence of organic pituitary disease and had a different phenotype presentation compared with the normal GH counterpart, with the highest values of BMI, waist circumference, and FM, and the lowest FFM (14). Moreover, GHD obese patients presented an increased prevalence of MS than obese subjects with normal GH secretion (15). Finally, loss in body weight and FM were higher in patients who normalized their GH/IGF-1 axis after bariatric surgery than in those who did not (16). Corticotrophic and somatotrophic axis alterations might also be simultaneously present in obese subjects, and the lowest FFM was found in subjects who had either criteria for GHD and high cortisol/

DHEAS ratio compared with subjects with no or only one alteration, with IGF-1 as the major determinant of FFM (17). In line with this hypothesis, low plasma IGF-1 levels have been recently accounted as one of the possible determinants of early atherosclerosis observed in metabolically healthy but obese women (18).

RAS, most well-known for its critical roles in the regulation of cardiovascular function and hydromineral balance, is largely present in adipose tissue. RAS has been recently proposed to have a role in body weight regulation and to serve as a causal link among obesity and several co-morbidities (7). In particular, an association between aldosterone production and IR has been reported in obese individuals, consistent with the hypothesis that aldosterone contributes to IR (19). Thus, apart from arterial hypertension, RAS could be also involved in the pathogenesis of different complications of obesity.

PCOS-like abnormalities are frequently observed in obese women (20). It is also well-known that obesity increases the risk of metabolic comorbidities associated with PCOS, and insulin-sensitizing agents are considered an effective therapeutic option in PCOS management. The high prevalence of obesity and body composition alterations among PCOS women suggests a vicious circle of visceral obesity, IR, cardio-metabolic risk, and hyperandrogenism. Finally, the significant improvement of multiple clinical problems related to PCOS with weight loss and after bariatric surgery further supports these bidirectional relationships (21). Similarly, male gonadal dysfunctions occur commonly in men with severe obesity and type 2 diabetes (22). On the other hand, androgen replacement therapy has been proven to be effective in reducing remarkably a number of cardiovascular risk factors in hypogonadal men with MS, but without determining significant hematological and prostate adverse events (23).

In summary, a causal role of HPA dysregulation, functional GHD status, RAS derangement, or sex-hormones dysfunctions could be hypothesized as an example of multiple maladaptive mechanisms involved in the pathogenesis of obesity and cardio-metabolic alterations.

The complex relationships between endocrine axes and metabolic alterations in the setting of obesity is a new and attractive evidence that needs to be further evaluated, taking also into account the epidemic proportion of obesity and its contribution to the global burden of chronic disease and disability observed in the last decades. As obesity-related endocrine alterations are likely involved in the metabolic phenotype heterogeneity in obesity, it is conceivable that the training of endocrinologists with specific endocrine and metabolic competences is getting more and more necessary. Moreover, a well structured endocrine evaluation might be warranted in obese subjects in the clinical evaluation of their cardio-metabolic risk profile. Finally, a more detailed knowledge of endocrine perturbations in obesity represents the logic basis for the implementation of new therapeutic approaches in the management of obesity.

Bibliografia essenziale

1. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010, 87: 407-16.
2. Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med* 2009, 122 (1 Suppl): S26-37.
3. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001, 50: 1499-504.
4. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008, 37: 135-49.
5. Colao A, Di Somma C, Savanelli MC, et al. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. *Growth Horm IGF Res* 2006, (Suppl A): S41-8.
6. Burt MG, Gibney J, Ho KK. Characterization of the metabolic phenotypes of Cushing's syndrome and growth hormone deficiency: a study of body composition and energy metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 64: 436-43.
7. Ronconi V, Turchi F, Rilli S, et al. Metabolic syndrome in primary aldosteronism and essential hypertension: relationship to adiponectin gene variants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, 20: 93-100.
8. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2038-49.
9. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J* 2009, 276: 5755-67.
10. Burman KD, Ousman YH, Devdhar MR. Endocrine function in obesity. In: Tschoep M (Ed). *Obesity*. Chapter 12 - <http://www.endotext.org>.
11. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1083: 111-28.
12. Savastano S, Belfiore A, Guida B, et al. Role of dehydroepiandrosterone sulfate levels on body composition after laparoscopic adjustable gastric banding in premenopausal morbidly obese women. *J Endocrinol Invest* 2005, 28: 509-15.
13. Franco C, Bengtsson BA, Johannsson G. Visceral obesity and the role of the somatotropic axis in the development of metabolic complications. *Growth Horm IGF Res* 2001, 11 Suppl A: S97-102.
14. Savastano S, Di Somma C, Belfiore A, et al. Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition. *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 536-43.
15. Di Somma C, Pivonello R, Pizza G, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in moderately-severely obese subjects with and without growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 2010, 33: 171-7.
16. Di Somma C, Angrisani L, Rota F, et al. GH and IGF-I deficiency are associated with reduced loss of fat mass after laparoscopic-adjustable silicone gastric banding. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69: 393-9.

17. Savastano S, Di Somma C, Pizza G, et al. Influenza delle alterazioni endocrine sulla variabilità fenotipica dell'obesità. SIO 5° Congresso Nazionale, Roma 15-17 aprile 2010.
18. Colao A, Di Somma C, Cascella T, et al. Relationships between serum IGF-1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol* 2008, 59: 389-97.
19. de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010, 100: 525-34.
20. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006, 113: 1148-59.
21. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: treatment strategies and management. *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9: 2995-3008.
22. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The Metabolic Syndrome and Male Infertility. *J Androl* 2008, 29: 251-9.
23. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010 Jul 14 [Epub ahead of print].

Highlights

aula 5

8.00-9.00

Diabetes

Diabetes

Paolo Moghetti & Alessandro Scorsone

9.00-10.00

Female gonad

Female gonad

Agostino Paoletta & Vincenzo Toscano

Simposio

9.00 - 10.30

Aula 1

*A comparison of the therapeutic algorithms for type 2 Diabetes Mellitus
(con American Association of Clinical Endocrinologists)*

THE AACE ALGORITHM for Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Helena W. Rodbard

Rockville, MD, USA

The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and the American College of Endocrinology (ACE) recently published a new algorithm for management of patients with type 2 diabetes (1). This algorithm was developed by a panel of 14 clinical endocrinologists with extensive experience who provide ongoing care to patients with type 2 diabetes. The AACE/ACE algorithm was motivated by serious concerns regarding the limitations of the ADA/EASD algorithm. We would like to point out some of the most important differences between the AACE/ACE and the ADA/EASD algorithms.

1) The ADA/EASD algorithm considers as 'first tier' only four regimens: metformin, metformin + sulfonylurea, metformin + basal insulin, and metformin + intensive insulin. It considers three more regimens as a 'second tier': metformin + thiazolidinedione (pioglitazone), metformin + GLP-1 receptor agonist, and metformin + pioglitazone + sulfonylurea. In contrast, the AACE/ACE algorithm includes 10 classes of medications¹ in more than 20 combina-

tions of mono-, dual-, and triple therapy, and additional combinations of four types of insulin therapy with other agents;

- 2) The AACE/ACE algorithm emphasizes safety and efficacy rather than cost and years of commercial availability of medications;
- 3) Total cost of care is emphasized over the cost of medications per se, e.g., minimizing risk of hypoglycemia and its associated hospital visits, and minimizing weight gain and complications are both associated with significant cost savings;
- 4) Increased emphasis on incretin based therapies including DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, in view of their efficacy, safety (markedly reduced risk of hypoglycemia), and weight loss (with GLP-1 agonists) or weight neutrality (DPP-4 inhibitors). The ADA/EASD concerns that these agents are new and relatively untested are no longer applicable: both exenatide and sitagliptin have been available and extensively utilized for several years, with millions of patients receiving these medications;
- 5) The AACE/ACE algorithm places a much lower priority on use of sulfonylureas. Although sulfonylureas are inexpensive and have been available for decades, they are associated with significant risks of hypogly-

1 Metformin, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, several types of insulin therapy (basal, prandial, biphasic, multiple daily injections or basal bolus), thiazolidinediones, sulfonylureas, glinides, alpha-glucosidase inhibitors, and colesvelam.

cemia (especially in the elderly) and weight gain, and are effective for only a short period of time as clearly demonstrated in the UKPDS;

- 6) AACE/ACE provides a lower priority for use of thiazolidinediones due to the issues of weight gain, fluid retention, increased risk of congestive heart failure, and elevated risk of fractures in both men and women including premenopausal women;
- 7) Choice of therapy in the AACE/ACE algorithm is stratified by A1C depending on the degree of hyperglycemia when the patient presents for therapy:
 - a. If the initial A1C is < 7.5%, then monotherapy may be sufficient to achieve a goal of 6.5%². Metformin is the preferred agent in the absence of contraindications and if well tolerated. Several other options are provided, including the use of the GLP-1 agonist exenatide³;
 - b. If the initial A1C is between 7.5 and 9.0%, AACE/ACE recommends moving directly to dual therapy since it is unlikely that any monotherapy could achieve the goal of 6.5% (1). The highest priority is placed on combinations of metformin and incretin-based therapies, with a preference for GLP-1 agonists in view of their greater efficacy. In this range of A1C, sulfonylureas

are given greater priority than glinides in view of their greater efficacy and lower risk for hypoglycemia in this A1C range. Alpha-glucosidase inhibitors and colesevelam are not recommended in this range in view of their lower efficacy;

- c. For patients with A1C above 9.0%, the AACE/ACE algorithm recommends initiating treatment with dual- or triple therapy. If the patient represents a 'treatment failure', or is symptomatic, the algorithm recommends moving directly to insulin therapy.

The AACE/ACE algorithm recommends use of rapid acting- and long acting-insulin analogs rather than regular human insulin or NPH when possible to reduce risk of hypoglycemic reactions. It is essential to monitor therapy closely at 2 – 3 month intervals. If the patient has not achieved the desired goals for glycemic control, therapy should be advanced – either in terms of dosage or in terms of change of regimen. The AACE/ACE algorithm, available at <http://www.aace.com/pub>, provides a flowchart or treatment path that is simple, clear, and provides more specific guidance than alternative algorithms. The AACE/ACE algorithm is intended primarily for use by primary care physicians although it may be used by other medical specialists.

Duality of Interest. Dr. Rodbard has received consultant honoraria from Abbott Laboratories, AstraZeneca Pharmaceuticals, Biondiel, GlaxoSmithKline, MannKind Corporation, Merck & Co, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis US, and Takeda Pharmaceuticals America; speaker honoraria from Amylin Pharmaceuticals, AstraZeneca Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb Company, GlaxoSmithKline, Eli Lilly and Company, Merck & Co, Novo Nordisk, and Sanofi-Aventis US; and research grant support from Biondiel, MacroGenics, Novo Nordisk, and Sanofi-Aventis US.

2 The AACE/ACE algorithm notes that the A1C goal must be individualized, especially for patients with hypoglycemia or those with long duration of diabetes.

3 The AACE/ACE algorithm was initially published in Sept/Oct 2009 (1). An update ("correction") was published in Endocrine Practice in the Nov/Dec. issue, immediately after FDA approval of the GLP-1 receptor agonist exenatide for use as monotherapy. The updated/corrected version is available at www.aace.com/pub. Subsequently, the US FDA has provided approval for combination therapy involving insulin and the DPP-4 inhibitor sitagliptin, and the GLP-1 receptor agonist liraglutide has been approved for combination therapy.

Bibliografia essenziale

1. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *Endocr Pract* 2009, 15: 540–59. Revised: *Endocr Pract* 2009, 15: 768-70. Available online: <http://www.aace.com/pub/pdf/GlycemicControlAlgorithm.pdf> (Accessed August 10, 2010)
2. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007, 13 Suppl 1: 1-68. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelines2007.pdf> (Accessed August 10, 2010)

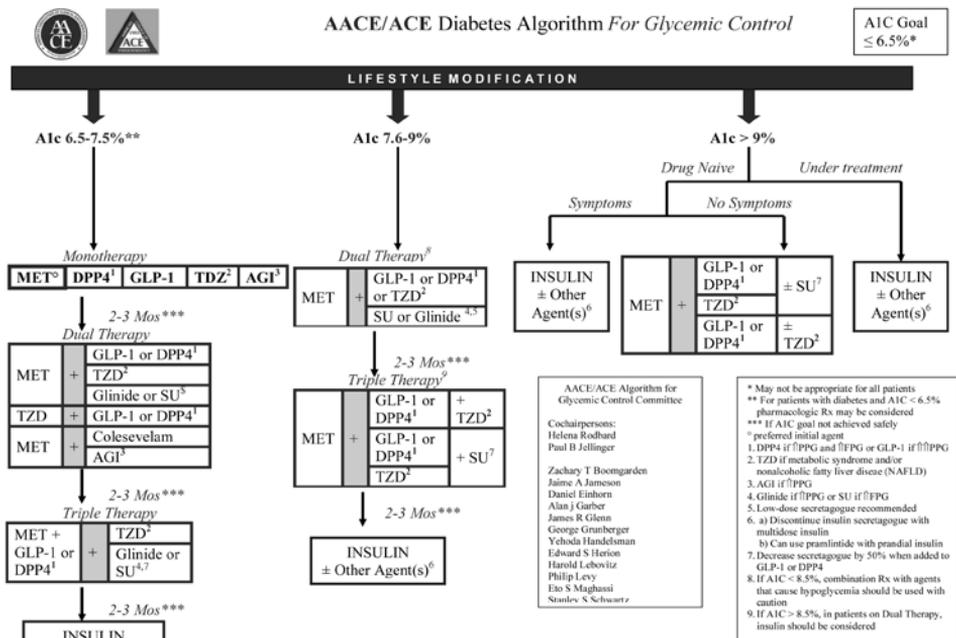


Figure 1. AAACE/ACE Algorithm. Rodbard HW and Jellinger PS et al. <http://www.aace.com/pub>

MEDICATIONS*										
	Metformin (MET)	DPP4 Inhibitor	GLP-1 Agonist (Incretin Mimetic)	Sulfonylurea (SU)	Glinide **	Thiazolidinedione (TZD)	Colesevelam	Alpha-glucosidase inhibitor (AGI)	Insulin	Pramlintide
BENEFITS										
Post-prandial glucose (PPG) - lowering	Mild	Moderate	Moderate to Marked	Moderate	Moderate	Mild	Mild	Moderate	Moderate to Marked	Moderate to Marked
Fasting Glucose (FPG) - lowering	Moderate	Mild	Mild	Moderate	Mild	Moderate	Mild	Neutral	Moderate to Marked	Mild
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Mild	Neutral	Mild	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
RISKS										
Hypoglycemia	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Mild	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
Gastrointestinal Symptoms	Moderate	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Moderate	Neutral	Moderate
Risk of use with renal insufficiency	Severe	Reduce dosage	Moderate	Moderate	Neutral	Mild	Neutral	Neutral	Moderate	Unknown
Contraindicated in Liver Failure or Predisposition to Lactic Acidosis	Severe	Neutral	Neutral	Moderate	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
Heart Failure/Edema	Use with caution in CHF	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Mild/Moderate Contraindicated in Class 3/4 CHF	Neutral	Neutral	Neutral unless with TZD	Neutral
Weight Gain	Benefit	Neutral	Benefit	Mild	Mild	Moderate	Neutral	Neutral	Mild to Moderate	Benefit
Fractures	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
Drug-Drug Interactions	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

* The abbreviations used here correspond to those used in the algorithm (fig 1)

** The term "glinide" includes both repaglinide and nateglinide

Table 1. Benefits and Risks of Medications for Management of Type 2 Diabetes (1).

The Italian standards of care

Giorgio Borretta

U.O.A. Endocrinologia, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo

Nel 2007 AMD e SID hanno pubblicato la prima edizione degli **Standard italiani per la cura del diabete mellito**; il documento, che costituisce un importante strumento culturale di lavoro per gli operatori in diabetologia, stabilisce gli obiettivi clinici da raggiungere nella cura e formula, con opportuni adattamenti alla realtà italiana, specifiche raccomandazioni basate sulle evidenze della letteratura scientifica. La nuova edizione 2009-2010, di recente pubblicazione, è nata dalla necessità di adeguare i percorsi diagnostico-terapeutici all'evoluzione delle co-

noscenze nel campo della diabetologia clinica. La sezione dedicata in generale alla cura del diabete è stata ampliata ed aggiornata in misura rilevante, anche nei capitoli relativi agli obiettivi di compenso ed ai vari tipi di trattamento; parallelamente il numero delle raccomandazioni è cresciuto da 90 alle attuali 108 (+ 20%).

La versione aggiornata degli Standard conferma il ruolo fondamentale del dosaggio di HbA1c nella valutazione del controllo glicemico e propone l'adozione del nuovo sistema di riferimento IFCC per la misurazione diretta

dell'emoglobina glicata, con l'introduzione di nuove unità di misura (mmol/mol). Le raccomandazioni relative agli obiettivi glicemici ribadiscono l'importanza di modulare il target di HbA1c, più o meno stringente, in base alle caratteristiche del paziente, alla durata di malattia e soprattutto alle eventuali comorbidità; il fatto nuovo è l'obiettivo < 7% per la prevenzione delle complicanze macro- oltre che micro-vascolari. L'educazione terapeutica al momento della diagnosi, con rinforzi successivi, resta un elemento cardine della cura, meglio se pianificata ed organizzata per piccoli gruppi di pazienti. I nuovi Standard confermano le precedenti indicazioni sul ruolo terapeutico dell'attività fisica ed introducono, rispetto al 2007, alcune nuove raccomandazioni di terapia nutrizionale riguardanti soprattutto l'apporto di lipidi nella dieta (senza peraltro commentare le basi scientifiche di tale orientamento).

La sezione dedicata alla terapia farmacologica del diabete tipo 2 è stata estesamente aggiornata sulla base di nuove evidenze scientifiche ed ampliata con l'introduzione di una flow-chart sulla progressione della terapia ipoglicemizzante. Il documento rinnova la raccomandazione di uno stretto controllo glicemico, al fine di ridurre il rischio di insorgenza/progressione delle complicanze micro-vascolari, ma aggiunge, sulla base dei nuovi risultati a lungo termine dello studio UKPDS, di perseguire il medesimo obiettivo sin dalla diagnosi, allo scopo di ridurre le complicanze macro-vascolari a lungo termine. È, tuttavia, sottolineata la potenziale pericolosità del trattamento intensivo in prevenzione secondaria, nei pazienti con lunga durata di malattia e/o comorbidità, come emerso dai risultati di recenti trial multicentrici. Il maggior rischio è probabilmente da imputare alla frequenza più elevata di ipoglicemia nei pazienti sottoposti a uno stretto controllo glicemico; quest'ultimo si associa a lungo termine anche ad aumento di peso, più marcato nei pazienti insulino-trattati. I nuovi Standard estendono il ruolo della metformina quale farmaco di prima scelta anche ai pazienti normopeso e assegnano all'insulina un'efficacia nel ridurre HbA1c superiore ad altri farmaci,

tra loro equivalenti, come metformina, glitazoni, sulfaniluree (SU), glinidi, DPP-IV inibitori e in cretino-mimetici. Inoltre, il documento pone in forte risalto le nuove evidenze relative ai singoli farmaci ipoglicemizzanti.

La **metformina** deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina; nello studio HOME infatti, l'associazione con insulina, confrontata con solo insulina, ha determinato a lungo termine minore incremento ponderale, riduzione maggiore di HbA1c, del fabbisogno insulinico e degli eventi cardiovascolari. La metformina resta controindicata, per il rischio di acidosi lattica, nell'insufficienza renale cronica (eGFR < 60 ml/min), ma può essere utilizzata con cautela fino a eGFR di 30 ml/min in casi selezionati, purchè siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale.

Risultano altresì meglio specificate le evidenze di efficacia dell'**acarbosio**, in particolare se aggiunto a metformina; uno studio ne ha inoltre dimostrato l'efficacia in monoterapia paragonabile a vildagliptin. Infine l'acarbosio può essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica o renale (fino a eGFR > 25 ml/min).

Ampio spazio è riservato ai **glitazoni**, in particolare al loro profilo di sicurezza. Rispetto alla versione 2007, gli standard attuali pongono in maggiore evidenza i seguenti aspetti: ulteriore aumento del rischio di scompenso cardiaco nei pazienti insulino-trattati; effetto benefico su colesterolo HDL; mancanza di prove che i glitazoni siano in grado di ridurre le complicanze micro-vascolari; modesta efficacia di pioglitazone nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. È anche segnalata la maggiore incidenza di fratture distali, soprattutto nel sesso femminile, comune a entrambi i glitazoni disponibili. I risultati controversi delle varie metanalisi che hanno valutato il possibile impatto sfavorevole di rosiglitazone sul rischio di IMA, considerati non conclusivi, non consentono l'estrapolazione di questa preoccupazione alla pratica clinica.

Circa i secretagoghi "tradizionali", **SU e glinidi**, è confermata la sostanziale equivalenza in termini di efficacia fra le varie molecole; sono

inoltre segnalati un maggior rischio di ipoglicemia con glibenclamide, una minore incidenza di ipoglicemia con gliclazide e la possibilità di impiego della repaglinide nell'insufficienza renale cronica (eGFR >20-30 ml/min).

Particolarmente dettagliata è la descrizione degli effetti dei “nuovi” secretagoghi, le **incretine**, che comprendono gli analoghi di GLP-1 e gli inibitori dell'enzima DPP-IV o gliptine. Almeno a breve termine, l'efficacia di queste nuove molecole pare paragonabile a quella di metformina, secretagoghi “tradizionali” e glitazoni, senza rischio di ipoglicemia o con un rischio minimo di ipoglicemia iatrogena legato al farmaco cui sono associati. È segnalato un possibile rischio, per il momento non dimostrato, di pancreatite con exenatide. Per vildagliptin è riportata l'efficacia anche in associazione a insulina (non autorizzata in Italia) e una minore *durability* rispetto a rosiglitazone. La recente segnalazione dell'FDA su casi di pancreatite in pazienti trattati con sitagliptin non è al momento suffragata da studi che confermano, o negano, il possibile aumento del rischio di tale patologia. Infine, sono riportati dati sull'efficacia di una nuova gliptina, il saxagliptin, la cui introduzione nel mercato è stata recentemente approvata dall'EMA.

L'ampio aggiornamento del paragrafo sull'**insulina** sottolinea in primo luogo che è la terapia più efficace nel ridurre HbA1c. Inoltre, è evidenziata la superiorità di detemir rispetto a NPH nel ridurre il rischio di ipoglicemia notturna e la minor variabilità di azione rispetto a glargine, senza il tipico aumento di peso che spesso accompagna il miglioramento del controllo glicemico (le cause di tale differenza non sono note). È inoltre segnalata la recente disponibilità, come insulina basale, di un analogo lispro protaminato (NPH), dotato di effetti sovrapponibili all'insulina NPH umana; l'esperienza clinica con tale insulina è tuttavia al momento limitata. L'approccio iniziale alla terapia insulinica con aggiunta di glargine comporta un minor rischio di ipoglicemie rispetto all'aggiunta del solo analogo rapido ai pasti. Inoltre, nello studio HEART 2, in diabetici tipo 2 e recente

IMA, il controllo glicemico post-prandiale con analogo rapido, confrontato con l'impiego della sola insulina basale, non ha dimostrato vantaggi in termini di HbA1c e di complicanze cardiovascolari. Infine, riguardo ai timori suscitati da recenti studi osservazionali sulla possibile relazione tra l'uso di glargine e il rischio di insorgenza di cancro, AMD e SID, in sintonia con le principali società internazionali di diabetologia e EMA, raccomandano, in attesa di ulteriori studi, di non modificare in alcun modo l'attuale approccio terapeutico. Le raccomandazioni sulle modalità del trattamento insulinico ricalcano lo schema proposto nel 2007: lo schema basal bolus, indipendentemente dall'approccio iniziale con insulina basale o con analogo rapido ai pasti, è da preferire all'impiego di insuline premiscelate, salvo in presenza di gravi problemi di compliance. Sono inoltre segnalati il maggior pericolo di ritenzione di liquidi dell'associazione con glitazoni e la non prescrivibilità in associazione a exenatide o gliptine.

Infine, la versione attuale degli Standard propone una **flow-chart** sulla progressione terapeutica nel diabete tipo 2, che ricalca, a grandi linee, le raccomandazioni enunciate nel 2007 ed ispirate principalmente all'algoritmo proposto da ADA e EASD; tuttavia, il nuovo algoritmo introduce alcune importanti innovazioni nel metodo e riguardo alla scelta del farmaco. La finalità dello strumento è invariata: in presenza di valori di HbA1c superiori all'obiettivo, occorre attuare tempestivamente le opportune variazioni terapeutiche, farmacologiche e non, allo scopo di raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico. L'approccio prevede una progressione delle cure *step by step*, con aggiunta di volta in volta di ulteriore farmaco, e/o rinforzo della dose, fino al raggiungimento del valore desiderato di HbA1c. Gli interventi sullo stile di vita restano il primo gradino della scala terapeutica e la metformina il farmaco di prima scelta. La verifica del raggiungimento dell'obiettivo terapeutico è attuata con la misurazione di HbA1c ogni 2-6 mesi. Le maggiori novità della flow-chart sono: l'inclusione dei nuovi secretagoghi,

exenatide e gliptine, in associazione duplice o triplice con altre molecole, nelle combinazioni autorizzate da AIFA; la possibilità di utilizzare in prima battuta un'associazione di due farmaci quando si ritiene che il valore iniziale di HbA1c sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico. Infine, il nuovo algoritmo consiglia di valutare ad ogni passaggio la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.

Per quanto riguarda la chirurgia bariatrica ed altri aspetti della cura del diabete tipo 2 si rimanda al documento ufficiale.

Bibliografia essenziale

1. Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2007. Edizioni Infomedica.
2. Associazione Medici diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica.

Final recommendations

Riccardo Vigneri

Simposi

12.00 - 13.30

Aula 1

Informed consensus and professional responsibility

(con Organizzazioni dei Pazienti)

Il consenso informato e la responsabilità professionale in endocrinologia: l'agoaspirato tiroideo

Dominique VanDoorne*, **Flora Cesario¹**, **Roberto Castello²**, **Rinaldo Guglielmi³**, **Gianfranco Iadecola⁴**

*ATTA Lazio; ¹U.O.A. Endocrinologia, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo;

²Div. di Endocrinologia, Ospedale Civile Borgo Trento, Verona;

³UO Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale;

⁴Scuola di Specializzazione di Medicina Legale, Università Cattolica, Roma

Il consenso informato è un atto orientato a salvaguardare il diritto alla salute del paziente ed in particolare il diritto alla scelta consapevole, in relazione agli eventuali danni che possono derivare da una specifica terapia o procedura diagnostica. Si tratta, pertanto, di un atto necessario in caso di esami diagnostico-terapeutici di particolare complessità. Nell'ambito delle procedure diagnostiche che coinvolgono l'endocrinologo clinico, l'agoaspirato tiroideo, a causa della notevole diffusione della patologia nodulare della ghiandola, rappresenta la manovra interventistica che più frequentemente viene prescritta e che maggiormente influenza la gestione della patologia che ne motiva l'esecuzione. La procedura è largamente diffusa, è eseguibile in tutti gli ambulatori di endocrinologia, ma può presentare complicanze, seppur non particolarmente gravi, e difficoltà interpretative del risultato. Ne consegue un grado di responsabilità professionale non trascurabile e la necessità di ottenere dal paziente il consenso informato alla procedura.

Visto l'interessamento della quasi totalità degli endocrinologi a questa problematica, il

pannello di relatori che la Commissione Scientifica del 10th AME National Meeting ha individuato, con il supporto di un esperto (il giudice Iadecola) esporrà nel corso della sessione i punti critici dei consensi attualmente in uso e cercherà di individuare le caratteristiche indispensabili del consenso-tipo all'esame.

In particolare verranno discussi i seguenti punti.

- Quale medico deve far firmare il consenso? Quello che prescrive l'agoaspirato o quello che lo effettua?
- Ci sono diverse responsabilità, a seconda della metodica di agoaspirazione effettuata?
- Quali sono le precauzioni da usare per evitare un potenziale rischio di contagio infettivo?
- Qualora si verifici una emorragia dopo la procedura, il medico esecutore è responsabile se il medico richiedente non aveva programmato la sospensione della terapia anti-aggregante o anti-coagulante?
- Quali le conseguenze medico-legali della citologia indeterminata (Tir 3)? È coinvolto lo specialista che gestisce clinicamente il paziente e/o il citologo?

- È opportuno dare un opuscolo con tutte le informazioni sulla tecnica e le complicanze prima dell'esame?

Qui di seguito riportiamo le raccomandazioni generiche per un consenso informato corretto e completo.

Il consenso è **valido soltanto quando presenta tutti i seguenti requisiti; altrimenti** è da considerarsi **viziato**:

- la persona che dà il consenso, deve essere titolare del diritto;
- la persona alla quale viene richiesto il consenso, deve possedere la capacità di intendere e di volere;
- la persona alla quale viene richiesto il consenso, deve ricevere informazioni chiare e comprensibili sia sulla sua malattia sia sulle indicazioni terapeutiche;
- in caso di indicazione chirurgica o di necessità di esami diagnostici, la persona alla quale viene richiesto il consenso, deve essere esaurientemente informata sulla caratteristica della prestazione, in rapporto naturalmente alla propria capacità di apprendimento;
- la persona che deve dare il consenso, deve essere messa a conoscenza delle eventuali alternative diagnostiche o terapeutiche;
- la persona che deve dare il consenso, deve essere portata a conoscenza sui rischi connessi e sulla loro percentuale di incidenza, nonché sui rischi derivanti dalla mancata effettuazione della prestazione;
- la persona che deve dare il consenso, deve essere informata sulle capacità della Struttura sanitaria di intervenire in caso di manifestazione del rischio temuto;
- il consenso deve essere scritto e controfirmato dal Paziente e dal Medico.

Il pannello cercherà di analizzare se è sufficiente applicare alla lettera le raccomandazioni suddette. Nel corso della sessione sarà inoltre definita la costituzione di un gruppo AME per la valutazione dei consensi informati più frequentemente usati in Endocrinologia, al fine di individuare un consenso-tipo condiviso per ciascuna manovra diagnostica-terapeutica.

Aula 2

The diabetic patient in hospital

The diabetic patient in hospital

Silvio Settembrini

Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL Napoli 1 Centro - Ds 26

L'utilità di un riesame dell'attuale pratica clinica nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è confermata dai risultati di numerosi studi, che hanno dimostrato come il mantenimento di valori glicemici il più possibile entro i limiti della norma prevenga e riduca la gravità e l'incidenza delle complicanze del diabete.

Compito del clinico che ha in cura il paziente affetto da DMT2 è dunque quello di trattarlo il più precocemente possibile, in maniera aggressiva, cercando di mantenere un compenso glicemico duraturo e continuativo. Questi nuovi orientamenti contrastano con l'approccio, tuttora molto diffuso nel DMT2, ben illustrato dal termine "inerzia clinica". Nu-

merosi studi hanno dimostrato che il periodo medio di tempo durante il quale vengono mantenuti valori di HbA_{1c} elevati è spesso misurabile in anni piuttosto che in settimane o mesi e che, dal momento della diagnosi all'inizio della terapia insulinica, spesso il paziente trascorre approssimativamente 5 anni con $HbA_{1c} > 8\%$ e almeno 10 anni con $HbA_{1c} > 7\%$. Tale realtà è assolutamente inaccettabile.

Al momento della diagnosi di DMT2, circa il 50% della funzionalità della funzione beta-cellulare risulta perduta. Più precoce e intensivo il trattamento, migliore è il ripristino di tale funzionalità e maggiore è la riduzione delle complicanze. Ovviamente, in assenza di un buon compenso glicemico e/o in presenza di segni catabolici e/o di sintomi e/o di particolari condizioni intercorrenti (infarto miocardico, scompenso cardiaco congestizio, sepsi, interventi chirurgici, insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, ecc.) è necessario avviare la terapia insulinica senza esitazione.

La terapia di combinazione con farmaci ipoglicemizzanti orali e insulina può essere ritenuta una prima scelta efficace per compensare la progressiva compromissione funzionale della beta-cellula. Per fugare ogni dubbio su come e quando sia più vantaggioso trattare i pazienti, se mirare alle concentrazioni postprandiali della glicemia con somministrazione di insulina prandiale ai pasti o controllare la glicemia basale a digiuno, ADA (American Diabetes Association) ed EASD (European Association for the Study of Diabetes) hanno proposto un algoritmo di consenso, aggiornato nel 2008, per il trattamento del DMT2 che indirizza il clinico ad un uso precoce della terapia insulinica basale già in una seconda fase del trattamento, dopo il fallimento dell'intervento sullo stile di vita più metformina (non raggiungimento del target di $HbA_{1c} < 7\%$).

Il nuovo approccio al trattamento si basa su due concetti fondamentali: individuare gli obiettivi, perché ogni paziente è diverso dagli altri, rispettare le scadenze terapeutiche stabilite.

Anche le Società Endocrino-Metaboliche Italiane, propongono un aggiornamento dei percorsi diagnostici e terapeutici con un algo-

ritmo sovrapponibile a quello delle Società internazionali.

L'insulina basale è un preparato senza picco d'azione, in grado di imitare il profilo insulinemico basale del soggetto non diabetico, e mostra riproducibilità nell'assorbimento dopo iniezione sottocutanea.

Le preparazioni di insulina ad azione intermedia (NPH) hanno lo svantaggio di avere un netto picco d'azione, una breve durata e un variabile profilo di assorbimento, fattori che contribuiscono alla variabilità della glicemia, con ampie fluttuazioni tra valori ipoglicemici (soprattutto di notte) ed iperglicemici (soprattutto di giorno).

L'insulina Glargine, analogo dell'insulina con un profilo di attività nelle 24 ore in assenza di picco d'azione, può rendere l'avvio della terapia insulinica più semplice ed efficace rispetto alle insuline ad azione intermedia, poiché risulta associata ad un effetto ipoglicemizzante prevedibile e costante, mantiene livelli glicemici a digiuno e preprandiali inferiori a quelli delle altre insuline, con significativa riduzione degli episodi ipoglicemici.

Obiettivo finale è quello di ridurre la glicemia a digiuno a circa 100 mg/dl in assenza di episodi ipoglicemici per almeno 2-3 mesi, dopo i quali si può procedere alla misurazione dei valori di HbA_{1c} . In questa fase si raccomanda di controllare la glicemia a digiuno giornalmente e poi di aggiustare il dosaggio di insulina di 3-4 o di 1-2 unità, a seconda della glicemia media ottenuta dalla misurazione nel corso dei tre giorni consecutivi. Successivamente, l'aggiustamento del dosaggio può essere attuato ogni 5-6 giorni, con correzioni non superiori a 1 unità per volta, al fine di cercare di raggiungere con cautela il target di 100 mg/dl e in generale non incorrere in episodi di ipoglicemia.

Una volta raggiunti i valori prefissati di glicemia a digiuno, la decisione di aggiungere insulina ai pasti si basa su due considerazioni: la persistenza o meno di valori di HbA_{1c} ancora $> 7\%$ nonostante una glicemia a digiuno normale e il riscontro di un unico o di tutti i valori della glicemia preprandiale elevati.

In effetti il 30-40% dei pazienti che inizia-

no la terapia con un'insulina basale non raggiunge il target di HbA_{1c} del 7%, probabilmente perché gli incrementi glicemici postprandiali contribuiscono significativamente all'iperglicemia globale, anche quando la glicemia a digiuno è al target di 100 mg/dl. Ulteriori aumenti di dosaggio dell'insulina basale possono solo accrescere il rischio di ipoglicemia, senza fornire ulteriori vantaggi nel controllo dell'iperglicemia postprandiale. Deve essere altresì evitato l'eccessivo incremento ponderale da azione anabolica dell'insulina, riduzione delle glicosuria e aumentato introito calorico in relazione al trattamento delle ipoglicemie.

Per affrontare queste situazioni si raccomanda di aggiungere insulina umana regolare o analogo ad azione rapida prima del pasto o dei due pasti associati a valori glicemici elevati (schema basal plus). Una sola iniezione è sufficiente nella maggior parte dei casi, soprattutto se viene consumato un solo pasto importante nel corso della giornata, ma possono essere necessarie ulteriori iniezioni, sino ad arrivare allo schema basal bolus (insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida ai pasti).

Sono idonei a questo scopo gli analoghi ad azione rapida dell'insulina lispro, aspart e glulisina che, in seguito a modifiche della porzione C-terminale della catena β , hanno una ridotta capacità di formare dimeri ed esameri e sono prontamente rilasciati dopo l'iniezione nel sottocute.

Lo studio OPAL e lo studio ELEONOR costituiscono importanti tappe nello sviluppo della strategia basal plus. Entrambi hanno valutato i vantaggi dell'aggiunta, in corrispondenza del pasto principale, di una singola dose di insulina ad azione rapida (glulisina) ad una terapia con insulina basale (glargine) + ipoglicemizzanti orali in pazienti in compenso inadeguato.

Il miglioramento del controllo glicemico e il raggiungimento del target di HbA_{1c} in un'ampia popolazione di pazienti, con un basso rischio d'ipoglicemie gravi, confermano che questa strategia d'intensificazione della terapia insulinica, definita basal plus, consente di ottenere un controllo significativamente migliore del diabete, con uno sforzo aggiuntivo minimo per i pazienti.

Bibliografia

- 1) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al: "Medical Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes". *Diabetes Care* 2008; 31:1-11
- 2) Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. Torino: Infomedica Ed. 2010
- 3) Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. "Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother 2010 Aug; 11(12): 2027-35
- 4) Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA.: "Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs". *Diabetes Obes Metab.* 2008 Dec;10(12):1178-85.
- 5) Del Prato S., Nicolucci A., Vespasiani G.: "Optimising basal plus insulin therapy in type 2 diabetes by telecare assistance for self-monitoring of blood glucose" – the Eleonor study: 44th Annual Meeting of EASD"

Aula 3

Non functioning pituitary adenomas

Work-up

Pietro Maffei

Clinica Medica 3[^], Azienda Ospedaliera Padova, e-mail: pietromaffei@libero.it

Un paziente giunge alla nostra osservazione per il recente riscontro di una massa sellare. Cosa fare nel sospetto di un adenoma ipofisario non funzionante (NFPA)?

Di cosa si tratta? La **definizione** di adenoma ipofisario non funzionante (NFPA) è prevalentemente clinica e il termine fa riferimento all'assenza di sintomi e segni secondari all'ipersecrezione ormonale da parte di una neoplasia dell'ipofisi anteriore.

È importante il contesto clinico in cui viene individuata la massa? Sì. I NFPA costituiscono circa un terzo di tutti gli adenomi ipofisari. L'età media dei pazienti alla diagnosi è di 50-55 anni, con una lieve maggiore prevalenza nella popolazione maschile. L'incidenza e la **prevalenza**, nonché le dimensioni dell'adenoma, sono molto **influenzate dalla metodologia di indagine e dal contesto clinico** iniziale:

- negli studi autoptici, ad esempio, si rileva un'elevata prevalenza (10-15%) di adenomi ipofisari, di cui circa il 40% sono NFPA;
- negli studi epidemiologici la prevalenza varia da 70 a 90 casi per milione/abitanti, mentre l'incidenza varia da 7 a 16 casi per milione/abitanti/anno;
- nelle casistiche chirurgiche la prevalenza è ancora superiore, pari a circa il 50% degli adenomi ipofisari.

Per ovvie ragioni i macroadenomi sono relativamente frequenti nelle serie chirurgiche o cliniche e rarissimi negli studi autoptici. Ne deriva quindi che 1) i NFPA sono piuttosto frequenti e 2) la maggior parte di essi non aumenta di dimensioni.

I NFPA costituiscono un gruppo omogeneo di neoplasie? No. I NFPA si presentano prevalentemente in **forma sporadica**. Più raramente si osservano invece **forme familiari** nell'ambito di:

- MEN 1;
- adenoma ipofisario idiopatico familiare (FIPA), sia di tipo omogeneo (solo NFPA) che in associazione con adenomi GH- o PRL-secernenti in altri membri.

I NFPA sono classificabili in adenomi:

- **gonadotropi** (immunoistochimica positiva per β -FSH e/o β -LH e/o α -subunità);
- **silenti** (immunoistochimica positiva per un singolo ormone: GH, PRL, β -TSH/ α -subunità, ACTH);
- **null cell** (immunoistochimica negativa);
- **silenti sottotipo 3** (immunoistochimica positiva per più ormoni ipofisari);
- **oncocitomi** (citoplasma ricco di mitocondri).

Gli adenomi gonadotropi e null cell costituiscono circa l'85% dei NFPA, mentre i silenti circa il 15% (di cui la maggior parte esprime solo ACTH). Ad ulteriore supporto classificativo il fattore di trascrizione *Pit-1* è presente nelle forme silenti esprimenti GH, PRL o TSH, mentre il *Tpit* in quelle positive per ACTH.

Questa classificazione presenta delle implicazioni cliniche, poiché l'**adenoma silente ACTH-positivo e il sottotipo 3** sembrano avere un **comportamento più aggressivo** e una maggiore invasività nel seno cavernoso.

Quali sono i sintomi e i segni clinici? La maggior parte dei NFPA giungono all'os-

servazione per gli effetti espansivi della massa ipofisaria. Tuttavia, circa il 9% dei casi viene diagnosticato accidentalmente, in pazienti asintomatici, a causa del sempre più vasto utilizzo delle metodiche di imaging cerebrale per altre patologie. La clinica è influenzata dai seguenti fattori.

Effetto massa. Cefalea isolata o apoplezia ipofisaria. I disturbi del campo visivo legati a compressione del chiasma ottico (emianopsia bitemporale) sono presenti nel 30-70% dei pazienti. In alcuni pazienti possono essere documentate strumentalmente alterazioni del campo visivo anche in assenza di sintomatologia specifica. In circa un terzo dei pazienti oltre al disturbo del campo visivo è presente una riduzione dell'acuità visiva. L'estensione laterale nel seno cavernoso può determinare deficit del 3°, 4°, 6° nervo cranico (ptosi, oftalmoplegia, diplopia). Le forme extrasellari o giganti (> 4 cm) possono determinare molto raramente: epilessia temporale, idrocefalo, compressioni sul tronco encefalico. Erosioni del pavimento sellare possono produrre rinoliquorrea.

Ipopituitarismo. Considerare sintomi e segni del deficit di GH e dell'ipogonadismo (frequenti), ipotiroidismo e iposurrenalismo (meno frequenti ma potenzialmente gravi). È probabile la presenza di deficit ipofisari multipli. Talora l'amenorrea è determinata dagli elevati livelli di PRL per compressione del peduncolo ipofisario.

Ipersecrezione di gonadotropine. Raramente si può riscontrare elevazione di FSH con iperstimolazione ovarica o testicolare.

È utile fare una diagnosi differenziale? Sì sempre. Le patologie in diagnosi differenziale sono molteplici, ma riguardano meno del 10% dei casi: craniofaringioma, cisti della tasca di Rathke, cordoma, glioma, meningioma, tumore a cellule germinali, malattie granulomatose (sarcoidosi, TBC, linfomi, Wegener, istiocitosi X), ipofisite, metastasi (mammella, polmone, tratto gastro-intestinale, melanomi), aneurismi della carotide interna, amartoma, mucocoele, aree infartuali, ascessi. Ricordare che l'ipertrofia ghiandolare può costituire una variante della norma

(pubertà nelle donne, gravidanza). Anamnesi ed esame obiettivo, indagini biochimiche e strumentali consentono nella maggior parte dei casi di formulare una diagnosi corretta.

Come fare una diagnosi di NFPA?

Anamnesi ed esame obiettivo. Il diabete insipido fa molto raramente parte del quadro clinico dell'adenoma ipofisario. Ricordare la diagnosi differenziale.

Esami di funzione ipofisaria.

- 1) **PRL:** valori > 100-200 ng/ml suggeriscono un prolattinoma e inferiori una compressione del peduncolo.
- 2) **Escludere la presenza di adenomi iperfunzionanti.** Considerare sempre in fase diagnostica iniziale la possibilità che il paziente possa presentare una forma ancora clinicamente silente di acromegalia (random GH, IGF-I) o di malattia di Cushing (test con 1 mg di desametasone, cortisolo libero urinario, cortisolo salivare a mezzanotte).
- 3) **Ricerca i deficit funzionali secondari,** in particolare valutare la funzione surrenalica e tiroidea; la presenza di cicli mestruali regolari può rendere superfluo il dosaggio delle gonadotropine.
- 4) **Gonadotropine:** raramente FSH ed LH risultano elevati; α -subunità, β -FSH e β -LH possono risultare aumentati (dosaggi alla portata di pochi laboratori); i test dinamici (TRH) sono di difficile interpretazione e potenzialmente dannosi.

RMN. Metodica di scelta (con mdc) sia per la diagnosi iniziale che nel follow-up (dimensioni). In fase iniziale (1° anno) e in relazione all'approccio terapeutico (conservativo vs NCH) l'indagine può essere ripetuta con intervalli variabili: 3, 6 o 12 mesi. Secondo alcuni autori nell'arco di 36 mesi è generalmente riconoscibile la propensione alla crescita nella maggior parte dei NFPA. L'intervallo minimo nel lungo termine non dovrebbe superare i 3-3.5 anni.

TC. Talora utile per la diagnosi differenziale o nei pazienti in cui l'RMN è controindicata.

Valutazione oftalmologica. L'emianopsia bitemporale rappresenta il quadro tipico delle masse ipofisarie. La perimetria va fatta anche

nei pazienti asintomatici e risulta positiva soprattutto nei macroadenomi. L'acuità visiva può risultare anch'essa ridotta. La tipologia del deficit campimetrico può orientare nella diagnosi differenziale. Ad esempio, in caso di massa sellare non-ipofisaria sono più frequentemente riscontrabili: perdita sintomatica visus in giovane età, pallore monolaterale del disco ottico, perdita completa del visus. L'intervallo delle valutazioni dipende soprattutto dalla vicinanza dell'adenoma al chiasma ottico e dalla compromissione del campo visivo.

Esame istologico. L'esame microscopico e l'immunoistochimica sono obbligatori e permettono una diagnosi accurata nella maggior parte dei casi operati.

Indagini genetiche. Nei casi sospetti permettono di porre diagnosi di MEN1 (gene MEN1) o FIPA (gene AIP).

Esistono linee guida sui NFPA? Non esistono linee guida sulla gestione dei NFPA.

Conclusioni. Ricordare i seguenti punti:

- 1) iniziare sempre con anamnesi ed esame obiettivo del paziente;
- 2) per confermare la diagnosi di sospetto NFPA:
 - a. diagnosi differenziale;

- b. esami di funzione ipofisaria;
- c. RMN (TC in casi selezionati);
- d. valutazione oftalmologica
- e. istologia (indagini genetiche in casi selezionati).

Bibliografia

- Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 625-38.
- Molitch M. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 667-75.
- Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res* 2009, 71(suppl 2): 123-30.
- Dekkers OM, et al. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3717-26.
- Jaffe C. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* 2006, 9: 317-21.
- Sam S, Molitch M. The Pituitary Mass: Diagnosis and Management. *Rev Endocr Metab Dis* 2005, 6: 55-62.

When and how to treat

Roberto Attanasio

*Pituitary Unit, Istituto Galeazzi, Milano; Endocrinologia, Ospedali Riuniti, Bergamo.
e-mail: roberto.serena@libero.it*

La strategia terapeutica per gli NFPA non può prescindere dalla conoscenza sulla storia naturale della patologia. È esperienza clinica comune che si tratti di patologia estremamente eterogenea dal punto di vista biologico e clinico, che comprende lesioni di riscontro incidentale assolutamente quiescenti e forme estremamente aggressive nonostante trattamenti multimodali anche aggressivi. Uno studio tedesco (1) ha dimostrato con complessi modelli matematici che il tempo di raddoppiamento del volume tumorale varia da 8 mesi a 27 anni e diversi studi clinici (2, 3) che una progressione avviene in circa metà dei casi, soprattutto nei

macroadenomi, mentre i micro rimangono stabili in gran parte dei casi. Sarebbe quindi utile avere a disposizione qualche strumento non invasivo che consenta di distinguere le forme evolutive da quelle stabili, per poter trattare selettivamente le prime.

Parlando di trattamenti consolidati (non sperimentali), abbiamo a disposizione solo la **neurochirurgia**. Nella stragrande maggioranza dei casi questa viene praticata con approccio transfenoidale e in mani esperte i risultati delle metodiche microscopica ed endoscopica non sono sostanzialmente diversi. La neurochirurgia ottiene la normalizzazione o il miglio-

ramento della funzione visiva compromessa nella stragrande maggioranza dei casi (rispettivamente 40% e 50-60%)(4), ma il ripristino della funzione ipofisaria solo in una minoranza (10-20%)(2), sicuramente in relazione a via di accesso, esperienza del neurochirurgo ed epoca di insorgenza del deficit (oltre che criteri impiegati per la diagnosi). Per quanto riguarda la massa (2, 5), l'asportazione spesso non può essere radicale, con permanenza di un residuo da $\frac{1}{4}$ a $\frac{3}{4}$ dei casi, e il trattamento della massa residua è tuttora fonte di acceso dibattito.

Il ruolo della **terapia farmacologica** con i farmaci attualmente disponibili sembra assolutamente secondario, quanto meno in fase pre-operatoria (6). I farmaci più impiegati sono stati i dopaminergici: i risultati con le varie molecole dimostrano un controllo della crescita tumorale (cioè stabilità o miglioramento, valutato come campimetria e RM) in oltre l'80% dei casi (tabella). È però stato fallimentare il tentativo di utilizzare tecniche non invasive, quali la scintigrafia recettoriale (che comunque sarebbe stata gravata da alti costi e scarsa diffusione), per predire l'efficacia del trattamento. Anche gli analoghi commerciali della somatostatina sono stati impiegati con successo parziale in alcuni casi: l'apparente dissociazione fra la diminuzione del volume tumorale e il miglioramento del campo visivo (più frequente) è probabilmente dovuto all'azione diretta degli SA sulla retina. La combinazione delle 2 classi di farmaci (SA + DA), riportata aneddoticamente, non ha dato risultati migliori. Infine, vista la biologia di questi tumori, in passato sono stati impiegati in pochi casi i superagonisti di GnRH, con risultati assolutamente deludenti.

In **conclusione**, trattandosi di patologia eterogenea, è fondamentale un approccio individualizzato, che tenga conto delle modalità di presentazione, del volume tumorale, della compromissione funzionale e della disponibilità di presidi terapeutici adeguati. Non tutti i pazienti necessitano quindi di trattamento neurochirurgico, ma questo va senz'altro indicato (inviando il paziente ad un operatore esperto) quando la massa sia in accrescimento o vi sia compressione sulle vie ottiche.

Bibliografia essenziale

1. Honegger J, et al. Growth modelling of non-functioning pituitary adenomas in patients referred for surgery. *Eur J Endocrinol* 2008, 158, 287-94.
2. Dekkers OM, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 217-24.
3. Karavitaki N, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 67: 938-43.
4. Greenman Y, et al. How should a nonfunctioning pituitary macroadenoma be monitored after debulking surgery? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 70: 829-32.
5. Losa M, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg* 2008, 108: 525-32.
6. Colao A, et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2008, 15: 905-15.
7. Dekkers OM, et al. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3717-26.

Efficacia dei farmaci nel trattamento primario (pre-operatorio) dei pazienti con NFPA
(modificato da 6)

	Campo visivo			Adenoma		
	migliorato	invariato	peggiolato	migliorato	invariato	peggiolato
DA	16/107 (15%)	77/107 (72%)	14/107 (13%)	36/180 (20%)	133/180 (74%)	11/180 (6%)
SA	27/84 (32%)	50/84 (60%)	7/84 (8%)	11/154 (7%)	130/154 (84%)	12/154 (9%)

What to do after surgery

Maria Rosaria Ambrosio

Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapia Avanzate, Università degli Studi di Ferrara

Dopo l'intervento devono essere valutate la funzione visiva e quella ipofisaria e deve essere confermato o iniziato il trattamento sostitutivo per un eventuale ipopituitarismo. A differenza degli effetti benefici della chirurgia sulla funzione visiva, la **funzione ipofisaria** spesso non è ripristinata dall'asportazione della massa: il deficit di GH è riportato nel 83%, quello di LH/FSH nel 60% e quello di TSH e ACTH nel 30% dei casi.

La completa rimozione del tumore va valutata con **RMN** dopo tre mesi dall'intervento, essendo un esame più precoce non accurato per gli artefatti indotti dalla chirurgia. La RMN ipofisaria va poi ripetuta ogni anno per 5 anni per valutare l'eventuale evoluzione e poi meno frequentemente, se non vi è evidenza di residuo o progressione del tumore.

Il **trattamento ottimale di un residuo tumorale** è ancora controverso. Gli studi che hanno valutato il tasso di recidiva degli NFPA dopo chirurgia sono nella maggior parte dei casi retrospettivi, comprendono casistiche differenti (pazienti con piccolo residuo tumorale per i quali si è avuto un approccio conservativo, pazienti irradiati per la presenza di tumori più aggressivi o con masse tumorali residue più voluminose) e presentano fattori confondenti, quali differenti definizioni di residuo. Con queste premesse, il tasso di **recidiva** è stimato intorno al 17% per i pazienti con residuo minimo, mentre è del 43% nel caso di persistenza di un grosso residuo. La progressione o recidiva del tumore sembra associarsi a giovane età, invasione del seno cavernoso, estensione soprasellare del residuo tumorale, durata del follow-up. Alcuni studi indicano una maggiore aggressività per gli adenomi con immunistochimica positiva per ACTH, sebbene un aumento delle recidive non sia stato mostrato da tutti gli autori. Per quanto riguarda i marcatori di proliferazione, i dati relativi al Ki-67

non sono definitivi in termini di predizione della recidiva o progressione del tumore: è stato riportato un aumento della frequenza di recidive/progressione nei casi con Ki-67 > 1.5%, ma è stato documentato che anche il 36% di tumori con Ki-67 = 0.5% aumentano di volume.

Mancando fattori predittivi di crescita e non essendoci in letteratura studi randomizzati e controllati sull'uso della radioterapia, la pratica clinica si orienta senza dati consolidati dalla letteratura. L'uso routinario della **radioterapia** dopo chirurgia può associarsi ad una sopravvivenza libera da recidive nel 90% dei casi dopo un'osservazione di 10 anni, a fronte di importanti rischi, quali ipopituitarismo, malattie cerebrovascolari, alterazioni del visus, alterazioni cognitive, secondo tumore cerebrale, con associato aumento di mortalità. Inoltre, ulteriori studi hanno dimostrato che la radioterapia non previene la ricrescita in tutti i pazienti. La radioterapia dovrebbe dunque essere **riservata a:**

- tumori più aggressivi;
- residui post-chirurgici significativi;
- tumori che crescono durante il follow-up.

In caso di masse tumorali voluminose può essere indicato il **reintervento** oppure la radioterapia stereotassica, mentre per piccole lesioni lontane almeno 5 mm dai nervi ottici può trovare applicazione la radiocirurgia.

Alternativamente può essere utilizzata la **terapia medica**. Gli NFPA esprimono sulla membrana cellulare recettori per dopamina (D_2R) e somatostatina ($SSTR_1$, $SSTR_2$, $SSTR_3$), in quantità variabile. È stato documentato che in corso di trattamento con dopaminergici (**DA**) il volume tumorale si riduce nel 27.6%, rimane stabile nel 63.8%, aumenta nell'8.5% dei casi. I difetti del campo visivo migliorano nel 22% dei pazienti. La somatostatina nativa, come anche gli agonisti selettivi per $SSTR_1$ e $SSTR_2$ riducono in vitro la proliferazione delle cellule di NFPA. In vivo il trattamento con

analoghi della somatostatina (**SA**) in 100 pazienti con NFPA per una durata media di 6 mesi si è associato a stabilizzazione del tumore nell'83%, crescita nel 12% e riduzione nel 5% dei casi. La terapia combinata con DA e SA è stata proposta sulla base della dimostrazione in vitro che l'eterodimerizzazione dei recettori D_2R e $SSTR_5$ ne aumenta l'attività. Il trattamento combinato con SA e DA in 10 pazienti con NFA per 6 mesi ha indotto una riduzione del tumore nel 60% dei casi.

La **temozolomide**, un citostatico alchilante, si è dimostrato efficace nel ridurre il volume tumorale in un piccolo numero di casi di NFPA aggressivi.

Di recente è stato dimostrato che in vitro **everolimus**, un derivato della rapamicina, riduce la vitalità cellulare di NFPA inducendo apoptosi, suggerendone un possibile uso per il trattamento di NFPA aggressivi o recidivanti.

L'efficacia della terapia medica deve tuttavia essere confermata da studi controllati.

Bibliografia essenziale

- Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 625–38.
- Dekkers OM, Pereira A, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically non functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3717–26.
- Dekkers OM, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 217–24.
- Colao A, et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2008, 15: 905–15.
- Zatelli MC, et al. Effect of everolimus on cell viability in non functioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 968–76.

Recommendations

Gaetano Lombardi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

Gli NFPA sono una patologia eterogenea dal punto di vista biologico e clinico, che richiede un **approccio individualizzato**.

Per la **diagnosi** valutare:

- la possibile iperfunzione: dosare PRL, IGF-I, cortisolemia dopo test di Nugent;
- il possibile danno ipofisario: dosare cortisolemia e FT4; per l'asse gonadotropo dosare testosterone nel maschio e verificare la presenza di cicli nella donna in età fertile (o dosare FSH dopo la menopausa);
- i danni locali: consulenza oftalmologica;
- l'evoluitività: ripetere RM dopo alcuni mesi (intervallo tanto più ravvicinato quanto più grande è la massa, ma solitamente non < 3 mesi);

- il contesto: lesione isolata sporadica o suggestiva per neoplasia multipla o patologia familiare?

Per la **scelta terapeutica di prima linea** valutare:

- contesto clinico: riscontro incidentale o sintomatico?
- dimensioni:
 - o microadenoma o lesione stabile a distanza di sicurezza dalle vie ottiche: osservazione;
 - o lesione in crescita o vicina alle vie ottiche: asportazione chirurgica (fare riferimento a chirurghi esperti).

Dopo l'intervento, stratificare il rischio in base ad alcuni parametri dimostratisi predittivi:

- età del paziente (maggiore attenzione nel giovane);
- presenza e localizzazione di residuo tumorale;
- caratteristiche molecolari (anche se i dati sono contraddittori): positività immunohistochimica per uno o più ormoni diversi dalle gonadotropine, indice proliferativo, indice mitotico.

Nei pazienti a **rischio maggiore**, il **follow-up** clinico e neuroradiologico deve essere **più stretto**.

La **terapia radiante** (visti i rischi noti e in parte inevitabili di effetti collaterali, anche a lunga distanza) va riservata ai casi a maggior

rischio o con dimostrata crescita del residuo. La tecnica da scegliere dipende dalle dimensioni del bersaglio e dalla sua distanza dalle strutture più radiosensibili quali le vie ottiche:

- radiocirurgia per i residui piccoli ad almeno 3 mm dalle vie ottiche;
- frazionata per i residui più grandi o più vicini alle vie ottiche (valutando l'opportunità di un eventuale reintervento preliminare).

La **terapia farmacologica** deve essere per ora riservata a protocolli sperimentali, soprattutto come prima linea, anche se i dopaminergici vengono talvolta impiegati (off-label) dopo la chirurgia.

Aula 4

Thyroid lymphoma: a multidisciplinary management

Clinical presentation

Nadia Cremonini

U.O.C. di Endocrinologia – Ospedale Maggiore – Azienda USL di Bologna

Introduzione. I linfomi interessano raramente la tiroide, e comprendono:

- forme primarie, linfoma primario della tiroide (LPT);
- prima manifestazione clinica di linfoma disseminato;
- raramente forme secondarie di linfoma noto.

Il linfoma tiroideo rappresenta l'1-5% di tutte le neoplasie tiroidee (incidenza annuale analoga a quella del carcinoma anaplastico della tiroide), l'1-2.5% di tutti i linfomi, e il 3-7% dei linfomi extra-linfonodali, con un rapporto femmine/maschi di 3:1, insorgenza tra i 50 e gli 80 anni con picco di incidenza tra i 60 e i 70 anni.

I sottotipi istologici più comuni di LPT comprendono il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) (60-85% dei casi), il linfoma MALT (tessuto linfoide mucosa-associato) (10-20%), il linfoma follicolare (~ 10%). Il 90%

circa dei pazienti con LPT giunge all'osservazione clinica con malattia in stadio I-E (malattia localizzata alla tiroide) o II-E (interessamento anche dei linfonodi di collo e/o mediastino), con prognosi più favorevole rispetto ai pazienti con malattia in stadio III-E (interessamento linfonodale anche sotto-diaframmatico) e IV-E (metastasi diffuse).

Clinica. Un'elevata percentuale di pazienti riferisce rapido incremento volumetrico di una massa in sede anteriore del collo (spesso in un tempo < 5 mesi), il 20-30% dei pazienti presenta sintomatologia da compressione, quale dispnea, disfagia e/o disfonia, mentre il dolore è infrequente; il 10% dei pazienti affetti da DLBCL manifesta anche febbre, sudorazione notturna, prurito, decremento ponderale. Sotto il profilo obiettivo, la lesione, o un lobo tiroideo, o tutta la ghiandola, è di con-

sistenza aumentata, fissa. Per quanto concerne lo stato funzionale tiroideo, la maggior parte dei pazienti è in eutiroidismo, discreta la percentuale di ipotiroidismo per lo più subclinico, rara l'iperfunzione tiroidea. L'associazione con tiroidite cronica autoimmune è variabile dal 27 al 100% nelle diverse casistiche (spesso comunque > 50%); in una casistica coreana, è stata riscontrata una prevalente associazione tra tiroidite di Hashimoto e la forma MALT. Un incremento di LDH si osserva in circa il 25% dei pazienti.

Diagnosi. Il carattere ecografico principale del LPT è rappresentato da intensa ipoecogenicità, con pattern variabile:

- nodulare, con interessamento usualmente di un solo lobo tiroideo, margini della lesione mammellonati o lineari e distinzione definita tra tessuto linfomatoso e tessuto ghiandolare normale;
- diffuso, con interessamento di entrambi i lobi;
- misto, caratterizzato da lesioni multiple, con carattere nodulare e diffuso.

In tutte le forme è presente un significativo incremento di ecogenicità posteriore alle lesioni.

Particolare attenzione deve essere posta nei pazienti con tiroidite cronica autoimmune, quando presentano incremento volumetrico ghiandolare e marcata alterazione ultrasonografica della tiroide.

Lo step diagnostico successivo è costituito dalla citologia del materiale agoaspirato mediante FNA: data la bassa accuratezza di tale indagine, per confermare la diagnosi si rende necessaria la biopsia "core needle" o la biopsia chirurgica.

Sotto il profilo biochimico devono essere determinati TSH, AbTG, AbTPO, emocromo completo, LDH, β_2 microglobulina, funzione renale ed epatica, sierologia per HIV, HBV, HCV.

Una volta posta diagnosi di LPT, è necessario stadiare il paziente e comunemente si fa ricorso alla tomografia computerizzata (TC) total body; più di recente è stata introdotta anche la ^{18}F -FDG-PET per la stadiazione o ristadiazione di questa patologia. In particolare la sensibilità di questa metodica di imaging sembra superiore alla CT per la forma DLBCL, soprattutto per una precoce rilevazione di re-

cidiva, mentre l'utilità clinica di tale indagine diagnostica è più limitata nella forma MALT per il suo ridotto metabolismo cellulare.

Considerazioni. Nonostante la sua rarità, il LPT va sempre considerato in diagnosi differenziale in presenza di gozzo o nodulo in rapido accrescimento, soprattutto se in presenza di tiroidite di Hashimoto. Importante per l'endocrinologo, che spesso è il primo specialista che valuta questi pazienti data la localizzazione della patologia, porre grande attenzione a caratteri clinici, modalità di presentazione clinica, caratteri ecografici, e, quando esegue l'esame agoaspirato, trasmettere questi dati all'anatomo-patologo. Il linfoma primario della tiroide in genere ha una prognosi favorevole, ma in alcuni casi può presentare un accrescimento talmente rapido da mettere a rischio la vita del paziente per asfissia da stenosi tracheale. Pertanto una diagnosi rapida è essenziale per trattare il paziente in fase precoce.

Bibliografia essenziale

1. Graff-Baker A, Sosa JA, Roman SA. Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment. *Curr Opin Oncol* 2010, 22: 17-22.
2. Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC, et al. Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathological predictors of survival in 1.408 cases. *Surgery* 2009, 146: 1105-15.
3. Hwang YC, Kim TY, Kim WB, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. *Endocr J* 2009, 56: 399-405.
4. Ota H, Ito Y, Matsuzuka F, et al. Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. *Thyroid* 2006, 16: 983-7.
5. Basu S, Li G, Bural G, Alavi A. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) and PET/computer tomography imaging characteristics of thyroid lymphoma and their potential clinical utility. *Acta Radiol* 2009, 50: 201-4.

Citologia dei linfomi primari della tiroide

Giovanni Savoia

Laboratorio di citologia tiroidea - Istituto Clinico Locorotondo - Palermo

Mentre nella patologia tiroidea la citologia da aspirazione con ago sottile (FNAC) è ormai largamente accettata come la metodica diagnostica a basso costo più sensibile nel distinguere le lesioni tiroidee benigne da quelle maligne e, in seno a queste, distinguere in una buona percentuale di casi i diversi isotipi, la stessa FNAC è considerata con grande scetticismo da molti patologi nella diagnostica dei linfomi, rispetto all'istologia da prelievo biptico, sia per la diagnosi che, soprattutto, per la tipizzazione. Il linfoma primario della tiroide (LPT) è certamente considerato una patologia di relativamente scarsa prevalenza tra le neoplasie tiroidee e i lavori presenti nella letteratura scientifica sulla citologia da aspirazione del LPT riguardano sempre pochi casi. Tuttavia, se sono veritieri i dati riportati da più autori, circa l'incremento del rischio di sviluppare il linfoma in pazienti con tiroidite linfocitaria presente da molti anni, alla luce dell'aumentata prevalenza delle tiroiditi autoimmuni, il LPT potrebbe verosimilmente aumentare nel tempo la sua prevalenza.

Premesso che nella tiroide l'approccio ecografico e la conseguente FNAC sono una pratica diagnostica ormai consolidata, l'approfondimento della citologia dei linfomi tiroidei può avere una discreta importanza nella gestione iniziale della malattia e in questa patologia, più che in altre citologie da aspirazione, *a nostro parere*, la correlazione con il quadro ecografico e clinico è di grande importanza, almeno nell'avanzare il sospetto della patologia linfomatosa. Le diagnosi differenziali riguardano LPT e tumori anaplastici a piccole cellule o LPT e tiroiditi linfocitarie.

Le forme più frequenti sono quelle non-Hodgkin ed in particolare, in ordine di frequenza, quello a cellule B, quello di tipo MALT (spesso associato alla tiroidite) ed il raro linfoma a cellule T.

Il background citologico è dato general-

mente da elementi linfoidi monomorfi piccoli, non coesi fra di loro, o da grandi cellule con cromatina a grossolana tessitura. Si osservano spesso plasmacellule, centri germinativi, forme cellulari "blastiche". È frequente osservare cellule follicolari e oncociti. Un ulteriore aiuto nel distinguere sul preparato citologico le linee cellulari di origine linfoide può essere dato dalle colorazioni immunocitochimiche CD45 e CD30.

Bibliografia

1. Das DK. Value and limitations of fine-needle aspiration cytology in diagnosis and classification of lymphomas: A review. *Diagn Cytopathol* 1999, 21: 240-9.
2. Gupta N, et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *CytoJournal* 2005, 2: 21.
3. Kaba S, et al. Cytologic findings of primary thyroid MALT lymphoma with extreme plasma cell differentiation: FNA cytology of two cases. *Diagn Cytopathol* 2009, 37: 815-9.
4. Aozasa K. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of thyroid lymphoma. *Acta Pathol Jpn* 1990, 40: 459-68.
5. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, et al. Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases. *Cytopathology* 2001, 12: 257-63.
6. Kossev P, Li Volsi V. Lymphoid lesions of the thyroid: Review in light of the revised European-American Lymphoma Classification and upcoming WHO classification. *Thyroid* 1999, 9: 1273-80.

Treatment

Felicetto Ferrara

U.O.C. di Ematologia con trapianto di midollo osseo – Ospedale A. Cardarelli – Napoli

La terapia dei linfomi primitivi della tiroide rimane a tutt'oggi controversa, anche se i risultati clinici dimostrano che è possibile un controllo della malattia a lungo termine in oltre il 70% dei pazienti (1). La rarità della patologia rappresenta, ovviamente, un ostacolo all'esecuzione di studi clinici prospettici su ampie casistiche, per cui i dati disponibili derivano per lo più da indagini retrospettive. I fattori prognostici che influenzano l'outcome sono l'età, i sintomi B (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne), il coinvolgimento linfonodale e la massa iniziale del tumore. Inoltre, la possibilità di somministrare terapia combinata (chemioterapia + radioterapia) rappresenta un ulteriore fattore di prognosi favorevole (2).

Il ruolo della chirurgia, fino a qualche tempo fa considerato irrinunciabile, appare oggi limitato alla biopsia, anche per la possibilità di complicanze severe, quali sanguinamento, danno alle paratiroidi e lesioni del nervo ricorrente (3).

Per quanto concerne la chemioterapia, essa va adattata in base alle caratteristiche istologiche del linfoma (indolente, aggressivo, Hodgkin) e non è differente da qualunque altro linfoma extra-nodale. Nelle forme più frequenti (linfomi a cellule B), è oggi ritenuta indispensabile la combinazione di chemioterapia + anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab), che ha significativamente migliorato la prognosi in termini di sopravvivenza globale e

sopravvivenza libera da malattia, sia nelle forme aggressive che indolenti (4).

Infine, diversi studi hanno dimostrato che la radioterapia "involved fields" è in grado di indurre ulteriore miglioramento dei risultati clinici, per cui lo standard terapeutico attuale è da considerarsi la combinazione chemio-immunoterapia + radioterapia (5).

Bibliografia essenziale

1. Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC, et al. Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *Surgey* 2009, 146: 1105-15.
2. Straus DJ. Primary thyroid lymphoma, a rare disease with a good treatment outcome. *J Surg Oncol* 2010, 101: 543-4.
3. Sakorafas GH. What's the role of surgery in the management of primary thyroid lymphoma? *Acta Oncol* 2010 Jul 29 [Epub ahead of print].
4. Niitsu N. Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas. *Int J Hematol* 2010, 92: 231-7.
5. Onal C, Li YX, Miller RC, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a Rare Cancer Network study. *Ann Oncol* 2010 Jun 29 [Epub ahead of print].

Recommendations

Francesco Merli

S.C. di Ematologia – Arcispedale S.Maria Nuova – Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Introduzione. Il linfoma primitivo della tiroide (LPT) è una neoplasia molto rara e rappresenta l'1-5% dei tumori della tiroide e il 2% dei linfomi extra-nodali. La maggior parte dei LPT è costituita da linfomi non-Hodgkin a cellule B e gli istotipi maggiormente rappresentati sono il linfoma diffuso a grandi cellule B (60-85%) e il linfoma della zona marginale (15-40%). Il LPT di tipo MALT rappresenta in genere una forma evolutiva della tiroidite di Hashimoto e può evolvere in una forma più aggressiva di linfoma a grandi cellule. Altri istotipi di linfoma sono eccezionalmente rari e comprendono i linfomi di Hodgkin e i linfomi a cellule T, questi ultimi più frequenti in Asia.

Clinica. La tipica presentazione clinica è rappresentata dalla comparsa di una massa tiroidea in rapido accrescimento, generalmente non dolente, ma spesso accompagnata da sintomi compressivi a carico delle alte vie respiratorie e digestive.

Diagnosi. La diagnosi differenziale va posta tra un LPT ed una localizzazione tiroidea di linfoma sistemico, e tra le altre formazioni neoplastiche della tiroide in particolare con il carcinoma anaplastico. Se il linfoma rientra nelle ipotesi diagnostiche formulate per un nodulo tiroideo, è necessario procedere con una valutazione istologica e non solo citologica della lesione. Vista la rarità della malattia, non esistono raccomandazioni specifiche per le procedure di stadiazione e per la successiva decisione terapeutica.

Stadiazione. In presenza di una diagnosi di LPT, il paziente deve essere sottoposto a tutti gli esami di stadiazione previsti per altri linfomi maligni, ovvero a TC total body con mdc, biopsia osteomidollare ed esami di laboratorio. Questi ultimi devono includere l'esecuzione di emocromo completo, valutazione della funzionalità epatica e renale, LDH, beta₂-microglobulina e sierologia per HIV, HBV e HCV. Non vi

sono attualmente dati per supportare l'indicazione all'uso della PET nella stadiazione della malattia, ma questa può essere utilizzata, limitatamente ai casi ad istologia aggressiva, per individuare ulteriori localizzazioni della malattia e, soprattutto, per consentire una definizione più precisa della risposta ai trattamenti, soprattutto nel caso di presenza di una massa particolarmente voluminosa. In presenza di un LPT a basso grado è inoltre necessario estendere le indagini di stadiazione al distretto ORL e allo stomaco, per escludere la possibilità, non rara, di un linfoma di tipo MALT con multiple localizzazioni extra-nodali. Una volta completata la stadiazione, la definizione di LPT dovrebbe essere limitata ai casi classificati in stadio IE e IIE, purchè, in quest'ultimo caso, l'interessamento della tiroide prevalga su quello linfonodale e i linfonodi interessati siano contigui alla tiroide (latero-cervicali, sovraclaveari, mediastinici superiori). In tutti gli altri casi si dovrebbe parlare più correttamente di linfoma sistemico con interessamento tiroideo.

Terapia. La decisione terapeutica per i pazienti con LPT dipende dall'istotipo del linfoma, dallo stadio della malattia e dalla presenza di malattia bulky. Nel trattamento iniziale non dovrebbe più essere considerata la chirurgia, che dovrebbe avere la sola finalità diagnostica. Anche in caso di sintomi o segni di compressione della vie aerodigestive superiori, la chemioterapia è in grado di ottenere un rapidissimo debulking senza le possibili complicanze secondarie alla chirurgia. Nei LPT a basso grado di malignità si sono ottenuti risultati ottimali con la sola radioterapia, impiegata con tecnica IF-RT e con la somministrazione di dosi comprese tra 30 e 35 Gy. Qualora la radioterapia non fosse praticabile, per le condizioni del paziente o per l'eccessiva estensione dei campi, il trattamento radiante può essere sostituito o preceduto da chemioterapia sistemica. Il farmaco

più utilizzato è il clorambucile, che può essere somministrato con diverse modalità. Trattandosi di un linfoma a cellule B, pur non esistendo dati specifici, può essere considerato l'impiego dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab). Nei LPT ad istologia aggressiva, il trattamento non è diverso dalla terapia di altri linfomi localizzati, con o senza coinvolgimento extranodale. La terapia standard dovrebbe prevedere la somministrazione di 3-4 cicli di chemioterapia R-CHOP, seguiti da radioterapia sui campi interessati alla dose di 30-35 Gy.

Follow-up. Una volta completato il trattamento, il paziente dovrà essere rivalutato periodicamente con esame clinico ed esami strumentali. Nella gestione dei controlli di follow-up, è necessario ricordare che nelle forme a bassa aggressività sono possibili recidive a distanza di anni dalla diagnosi iniziale, mentre questo rischio è in genere assente nelle forme aggressive.

Clinical cases discussion

aula 5

12.00-13.00

Metabolism

Metabolism

Alberto Mormile, Marlene Dall'Alda, Maria Rita Perego

13.00-14.00

Diabetes

Un insolito caso di diabete gravemente scompensato: quando l'insulina non è sufficiente

Irene Misisci, R Rinaldi, L Petrucci, Filomena Graziano, Marco Chianelli, Rinaldo Guglielmi e Enrico Papini

*Dipartimento di Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Digestive.
Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale*

Nei pazienti diabetici ospedalizzati è frequente il deterioramento del compenso metabolico. Questa condizione, definita “stress iperglicemico”, è generalmente attribuita all'aumento dei fattori contro-regolatori con conseguente insulino-resistenza.

L'iperglicemia, inoltre, può essere aggravata da farmaci di comune impiego in ambito ospedaliero, come i glucocorticoidi, e, a sua volta, l'iperglicemia può auto-mantenersi, riducendo la secrezione di insulina attraverso un effetto tossico diretto sulle cellule β -insulari. A tutto questo consegue un aumento della posologia dell'insulina (2). La chetoacidosi diabetica (DKA) è una complicanza metabolica acuta del diabete. La maggior parte dei pazienti con DKA è affetta da diabete autoimmune tipo 1; tuttavia, anche pazienti con diabete di tipo 2 possono essere a rischio di sviluppare DKA in caso di malattie acute, traumi severi, interventi di chirurgia maggiore o sepsi (1).

Presentiamo il caso clinico di un uomo di 46 anni, nato nelle Mauritius, giunto al Pronto Soccorso del nostro Ospedale, in stato di agitazione, con tachipnea e tachicardia, severa iperglicemia (HGT 597 mg/dl) e chetonuria positiva (+++). Il paziente, diabetico dall'età di 30 anni e trattato con ipoglicemizzanti orali fino a 4 anni fa, al momento praticava terapia insulinica. Da 8 anni diagnosi di rettocolite ulcerosa in terapia con salazopirina e Asacol clismi (6 mesi prima del ricovero sospensione del

cortisone per via rettale - Clipper). Nei 5 mesi precedenti il ricovero, peggioramento del compenso metabolico, al quale seguiva impianto di microinfusore con progressivo aumento del dosaggio di insulina (250 UI/die) ed aggiunta di metformina. Quattro giorni prima del ricovero, il paziente decideva, spontaneamente, di ritornare alla terapia insulinica multi-iniettiva (Glulisina 60 + 60 + 60 UI - Glargine 70 UI).

Terapia iniziale in PS: sospensione della metformina, idratazione (SF 500 cc x 2) e bolo correttivo di insulina s.c. 7 UI. Nelle 4 ore successive condizioni cliniche in peggioramento, fino alla perdita di coscienza (mancata risposta agli stimoli verbali e scarsa reattività alla stimolazione dolorosa profonda, pupille normoreagenti), glicemia 612 mg/dl, sodiemia 130 mEq/L, potassio 5.7 mEq/L, osmolarità plasmatica 354 mOsm/L. L'EGA mostra un quadro di severa acidosi metabolica (pH 7.18, PO_2 133, pCO_2 7, $HCO_3^- < 3$). L'endocrinologo, telefonicamente, imposta la terapia standard della chetoacidosi (SF 0.9% 15-20 ml/kg di peso corporeo/h, insulina pronta 0.1 UI/Kg in bolo, infusione di 0.1 UI/kg/h (3)). Dopo 2 ore aumento della glicemia (741 mg/dl) e peggioramento dell'acidosi (pH 6.96), per cui viene chiamato l'endocrinologo. Al suo arrivo in Ospedale, le condizioni cliniche sono gravissime: ipotensione severa, glicemia 764 mg/dl, pH 6.8. Terapia praticata con l'assistenza anestesiológica: 8 UI in bolo di insulina, rad-

doppio della dose insulinica e dei liquidi infusi mediante pompa (0.2 UI/h di insulina pronta + 1000 cc di SF 0.9%), infusione di bicarbonati (NaHCO_3 150 mEq e.v + NaHCO_3 8.4% in 250 cc di SF in infusione continua). Nelle 4 ore successive incremento progressivo della dose di insulina (0.4 UI/kg/h → 0.8 UI/kg/h), dei liquidi (2000/h) e dei bicarbonati (40 fiale di bicarbonati 8.4%), che permettono la ripresa della coscienza ed il miglioramento dei parametri vitali (glicemia 698 mg/dl, pH 7.2). Nei giorni seguenti al grave scompenso, con la scomparsa della chetoacidosi, la sospensione della terapia idratante e la ripresa dell'alimentazione orale, il fabbisogno insulinico giornaliero oscillava tra 1800-2000 UI.

Quale meccanismo ipotizzabile per questo grave scompenso metabolico? È possibile individuare un evento scatenante dalla storia del paziente? Quale terapia aggiuntiva per migliorare il fabbisogno insulinico?

Bibliografia essenziale

1. Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006, 29: 2739-48.
2. Page KA. A patient with type B insulin resistance syndrome, responsive to immune therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007, 3: 835-40.
3. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Joslin's Diabetes Mellitus. 13th ed. Kahn CR, Weir GC (Eds), Lea & Febiger, Philadelphia 1994: p. 738.

15.00-16.00

Female gonads

Caso clinico: Amenorrea in una spensierata teenager

Irene Alemanno

Endocrinologia, Dpt. Scienze Cliniche, Università La Sapienza, Roma

A. C., di 17 anni, si rivolge presso il nostro centro di Endocrinologia, inviata dal proprio medico curante, per amenorrea da circa 2 anni, cefalea, hot flushing. In anamnesi fisiologica: nullipara, menarca a 13 anni, normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Non fumatrice. Attività fisica moderata. Dall'anamnesi familiare risultava: un fratello affetto da morbo celiaco, assenza di malattie endocrine e gonadiche. Al momento della visita si riscontravano buone condizioni cliniche, peso 53 kg, altezza 163 cm, PA 110/70 mmHg, FC 80 bpm.

Assenza di galattorrea spontanea e provocata. Apparato pilifero normodistribuito. Assenza di acne. Tiroide non palpabile. Gli esami ematochimici portati in visione mostravano: FSH 59 mUI/ml, LH 46 mUI/ml, 17beta-estradiolo 20 pg/ml, Progesterone 0.13 ng/ml, PRL 52 ng/ml. Esami ormonali tiroidei nei limiti, con pattern anticorpale organo-specifico negativo, ecografia tiroidea nei limiti. Dalla valutazione funzionale ed autoimmunitaria relativa alle altre ghiandole endocrine non emergeva nulla di patologico.

Quale iter diagnostico riterreste più opportuno?

- β -hCG, dosaggio seriato della PRL?
- Ripetizione gonadotropine e riserva ovarica?
- Ecografia pelvica?
- RMN ipofisi?

Alla paziente veniva richiesto: LH, FSH, 17β -estradiolo, dosaggio seriato di PRL, inibina B, visita ginecologica con ecografia pelvica trans-vaginale.

Alla seconda valutazione gli esami mostravano: PRL basale 32 ng/ml, PRL a 15' 27 ng/ml, PRL a 30' 30 ng/ml, inibina B 14 ng/L, FSH 61 mUI/ml, LH 46 mUI/ml, 17β -estradiolo 18 pg/ml. Ecografia pelvica: utero ipoplastico, ovaie ridotte di volume, assenza di attività follicolare. A tal punto veniva eseguita, pur con poche indicazioni, la RMN ipofisaria che mostrava: "... dopo somministrazione di mezzo di contrasto piccola area rotondeggiante di mancata impregnazione contrastografica nel contesto del parenchima ghiandolare in sede mediana posteriore. Tale area misura circa 1 mm e può essere riferita alla presenza di microprolattinoma oppure a cisti della tasca di Rathke".

Si procede con le indagini. Cariotipo: 46 XX, normale; counseling genetico: negativo. Anticorpi anti-21 idrossilasi, anti-17alfa-idrossilasi: assenti.

Qual è la diagnosi con cui dimettereste la giovane paziente? Nel caso di diagnosi di insufficienza ovarica prematura, quale decisione terapeutica prendereste?

- Terapia estroprogestinica?
- Osservazione clinica?
- Cabergolina?
- Gonadotropine ipofisarie?
- Altro?

La paziente viene dimessa, dopo un'adeguata informazione circa la patologia in questione, con una terapia sostitutiva e la richiesta di una consulenza psicologica.

Conclusioni. L'amenorrea è una situazione clinica complessa, pertanto è sempre obbligatoria un'adeguata informazione alle pazienti. La terapia dovrebbe mirare all'estrogenizzazione per il miglioramento dei sintomi e la protezione dell'osso, ma deve essere posta un'attenzione

particolare agli aspetti psicologici, sessuologici e riproduttivi, che richiedono una collaborazione multidisciplinare.

Letteratura. L'età media della menopausa fisiologica nelle donne caucasiche è di 50 ± 1 anni, tuttavia circa l'1% delle donne di età < 40 anni e lo 0.1% di età < 30 anni vanno incontro ad una menopausa precoce (1). Si definisce insufficienza ovarica prematura (POF) la scomparsa dei cicli mestruali prima dei 40 anni, in donne con normale pubertà ed un periodo variabile di cicli mestruali, seguito da oligomenorrea ed amenorrea, per almeno 4-6 mesi, associata a livelli elevati di FSH (> 30 UI/L) (2). I livelli di FSH devono essere ripetuti in diverse occasioni, per escludere un'attività ovarica intermittente, come causa degli elevati livelli gonadotropinici. I livelli di estradiolo sono tipicamente bassi, con valori < 50 pg/ml. Molte donne non lamentano specifici segni o sintomi che precedono l'amenorrea; spesso si tratta di donne che si rivolgono allo specialista in seguito alla mancata ricomparsa dei sanguinamenti mestruali, dopo la cessazione di una terapia estroprogestinica oppure dopo una gravidanza.

L'eziologia della POF è eterogenea, includendo alterazioni cromosomiche, genetiche, autoimmuni, metaboliche, infettive e fattori iatrogeni. I difetti del cromosoma X giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo della POF: tra questi la monosomia dell'X (sindrome di Turner) e la trisomia, oltre a difetti strutturali come delezioni e traslocazioni. Numerosi altri geni sono stati correlati alla POF: gene del FSH-R, mutato in alcune famiglie finniche (566C>T) (3); gene dell'inibina (INHA G769A) (4); FMR1, responsabile della sindrome dell'X fragile (5). Sebbene nel 20-25% dei casi di POF la mutazione venga identificata, in più del 50% dei casi la causa rimane ancora sconosciuta. Per tale ragione è auspicabile eseguire un counseling genetico in donne con familiarità per menopausa precoce, al fine di permettere alle donne portatrici di programmare un concepimento prima che vi sia l'insufficienza gonadica.

Le conseguenze principali della POF, oltre

all'infertilità, sono legate all'ipoestrogenismo, con conseguente danno agli organi bersaglio degli estrogeni, da cui deriva un aumentato rischio di osteoporosi e malattie cardiovascolari. Per correggere l'ipoestrogenismo, si deve instaurare una terapia ormonale sostitutiva, fino all'età media della menopausa fisiologica, che normalmente è considerata 50 anni.

Bibliografia essenziale

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986, 67: 604-6.
2. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009, 113: 1355-63. Review.
3. Aittomaki K, Lucerna JL, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995, 82: 959-68.
4. Marozzi A, Porta C, Vegetti W, et al. Mutation analysis of the inhibin alpha gene in a cohort of Italian women affected by ovarian failure. *Hum Reprod* 2002, 17: 1741-5.
5. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007, 87: 456-65.

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOs): dal caso clinico alla letteratura

Francesca Cecoli

Cattedra di Scienze Endocrinologiche e Mediche, Università di Genova

Caso clinico. Una giovane donna di 17 anni lamenta irsutismo, oligomenorrea dal menarca (14 anni), ed area di cute più "spessa e scura" a livello della regione posteriore del collo. Esame obiettivo: PA 130/80 mmHg; BMI 29 kg/m²; irsutismo al volto, linea alba e radici delle cosce (8 punti alla scala di Ferriman Gallway), acanthosis nigricans, restante obiettività negativa.

Quali sono le ipotesi diagnostiche? Con la sola clinica è possibile porre diagnosi di PCOs o sono necessari ulteriori accertamenti?

Esami di laboratorio: glicemia 98 mg/dl, insulinemia 33 mU/l (2-25), testosterone totale 0.9 ng/ml, SHBG 36 nmol/l (13-71), DHEAS 3894 µg/l (350-4300), delta4-androstenedione 3.3 µg/l (0.3-3.3), LH 8.4 mU/l, FSH 7.6 mU/l, rapporto LH/FSH 1.12.

Ritenete necessaria la valutazione di tutti questi parametri? Richiedereste ulteriori indagini di laboratorio?

Ecografia transaddominale: utero normo-

verso, di normali dimensioni (diametro cervico-fundico 7 cm) e struttura; entrambe le ovaie appaiono di dimensioni modicamente aumentate (circa 8 ml), prive di evidenti formazioni spazio-occupanti cistiche.

Ritenete l'esito dell'ecografia compatibile con diagnosi di PCOs? Richiedereste ulteriori indagini strumentali?

La paziente è stata sottoposta a sola dieta ipocalorica ed ha iniziato un'attività fisica regolare.

Ritenete questo approccio troppo "blando"? Avreste avviato una terapia farmacologica? Se sì, quale?

Rivalutazione a distanza di circa 6 mesi: calo ponderale di circa 5 Kg (BMI 28 kg/m²), persistenza di oligomenorrea ed irsutismo. Gli esami ematochimici effettuati evidenziavano un lieve riduzione dell'insulino-resistenza (IR) e della PA (120/80 mmHg). Terapia: metformina (2 g/die). Dopo altri 6 mesi la paziente riferiva comparsa di 2 cicli mestruali (intervallo

di 32 giorni), ulteriore calo ponderale di circa 3 Kg (BMI 27 kg/m²). Persistenza di irsutismo.

Concordate con la terapia avviata? Quali le ulteriori strategie terapeutiche avreste scelto per contrastare l'irsutismo?

Letteratura. La definizione di PCOs attualmente accettata è quella emergente dalla PCOs Consensus Workshop Group di Rotterdam del 2003 (1), tra ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) e ASRM (American Society of Reproductive Medicine). Il documento definisce che la diagnosi di PCOs è corretta in presenza di almeno due dei seguenti elementi: oligo-anovulazione, iperandrogenismo (segni clinici o laboratoristici) ed ovaio policistico. I criteri di Rotterdam, dunque, includono il rilievo ecografico di policistosi ovarica. Tuttavia, secondo un altro recente consensus del 2009 (2), la sola presenza di ovaie policistiche all'ecografia non dovrebbe essere considerata una *conditio sine qua non* per la diagnosi di PCOs, in quanto reperito comune nelle giovani donne. La corretta diagnosi di PCOs è molto importante, in quanto è un'importante patologia endocrina della donna in età fertile (prevalenza 6-8%) e può essere complicata da infertilità, sindrome metabolica, aumentato rischio cardiovascolare e carcinoma endometriale (3). Nell'eziopatogenesi l'IR gioca un ruolo fondamentale, causando un aumento della produzione degli androgeni e contribuendo alle sequele metaboliche della sindrome. Nella maggior parte dei casi (60-75%), le irregolarità mestruali iniziano al menarca e consistono in oligomenorrea, associata ad oligo-anovulazione. Tuttavia, anche nelle pazienti che si presentano con apparente eumenorrea, ma segni clinici di iperandrogenismo, è necessario escludere una possibile anovulazione. Il più comune segno clinico è rappresentato dall'irsutismo, presente nel 65-75% delle donne, mentre meno frequente è la presenza di acne o alopecia isolate. L'ovaio policistico è riscontrato nel 75-90% delle donne con PCOs ed è definito come la presenza, all'esame ecografico, di un volume ovarico aumentato (> 10mL) e/o la presenza di almeno 10 follicoli con diametro di 2-9 mm. Il 70% delle donne

con PCOs presenta aumento dei livelli di f-T, tuttavia il dosaggio degli androgeni dovrebbe essere utilizzato solo come strumento aggiuntivo nella diagnosi e non come unico criterio. Un elevato rapporto LH/FSH rappresenta un criterio con alta specificità ma bassa sensibilità (meno del 50% delle donne con PCOs ha un valore > 2), pertanto il dosaggio di gonadotropine viene considerato di secondo livello. La diagnosi differenziale della PCOs prevede l'esclusione di altre patologie, quali sindrome di Cushing, neoplasie secernenti androgeni, disordini tiroidei, iperprolattinemia, iperplasia cortico-surrenalica congenita non classica. Il trattamento di prima linea si avvale della metformina, efficace nel migliorare l'aspetto metabolico, ridurre l'IR, i livelli di androgeni circolanti, favorire l'ovulazione, aumentando il tasso di gravidanze, mentre l'utilizzo di altri insulino-sensibilizzanti, quali i tiazolidinedioni, è ancora discusso. Il trattamento di prima scelta nell'indurre l'ovulazione rimane il clomifene citrato. L'estro-progestinico è efficace nel regolarizzare il ciclo mestruale e nel ridurre l'irsutismo e l'acne, grazie all'effetto di progestinici ad attività anti-androgena, quali il drospirenone e il ciproterone acetato. Altro farmaco usato per la sua attività anti-androgena è lo spironolattone, che, tuttavia, può causare ipotensione ed iperkaliemia. Nel trattamento dell'irsutismo svolgono un ruolo importante anche i trattamenti estetici, quali la laser-terapia e l'efornitina topica, soprattutto se utilizzati in associazione. Modifiche dello stile di vita hanno mostrato un'efficacia analoga al trattamento farmacologico nel ridurre il rischio di diabete mellito ed il rischio cardiovascolare primario. In conclusione, nel trattamento della PCOs è necessario correggere non solo i sintomi (irsutismo, oligomenorrea), ma anche riconoscere e trattare i fattori di rischio cardiovascolari: IR, obesità, ipertensione arteriosa e dislipidemia.

Bibliografia essenziale

1. ESHRE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004, 81: 19-25.

2. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009, 91: 456-88.
3. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2038-49.

16.00-17.00

Thyroid

La proliferazione follicolare

Filomena Graziano

Dpt. Malattie Endocrine, Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale

Le “neoplasie follicolari” (categoria diagnostica TIR 3 secondo SIAPEC-IAP 2007) rappresentano il principale limite dell’esame citologico da agoaspirato tiroideo. In questa categoria, infatti, non è possibile discriminare citologicamente i noduli maligni (carcinoma follicolare, variante follicolare del carcinoma papillifero, carcinoma midollare, carcinoma a cellule di Hurthle) dai noduli benigni (adenoma follicolare, iperplasia nodulare, adenoma a cellule di Hurthle, ecc.). Pertanto, un reperto citologico di TIR 3 necessita di intervento chirurgico per la verifica istologica, che nella maggior parte dei casi (85%) è benigna. La letteratura dibatte tuttora sull’utilità di diversi possibili marcatori (clinici, ecografici, molecolari) in grado di individuare i noduli maligni.

Viene discusso in questa sessione il caso di una donna di 50 anni, con familiarità positiva per tireopatia nodulare, che presenta da circa 2 mesi irritabilità, insonnia, senso di compressione a livello della regione anteriore del collo. Non fattori anamnestici di rischio per neoplasie tiroidee.

L’esame obiettivo del collo rileva a carico del lobo destro tumefazione di circa 2.5 cm,

di consistenza aumentata, mobile, non dolente. Assenza di adenopatia apprezzabile.

Il profilo ormonale e l’assetto auto-anticorpale tiroideo sono nei limiti (TSH 0.9 μ UI/ml, FT3 3.5 pg/ml, FT4 14.2 pg/ml, TgAb 15 UI/ml, TPOAb 8 UI/ml), la tireoglobulina (20 ng/ml) e la calcitonina nella norma (5 pg/ml).

Lecografia tiroidea conferma formazione nodulare a carico del lobo destro, di 23x12x18 mm (vol 2.5 cc), solida, ipoecogena, a margini regolari, con vascularizzazione peri e intranodulare; il lobo sinistro è esente da formazioni nodulari.

La scintigrafia tiroidea mostra una grossolana lacuna di captazione al terzo inferiore del lobo destro.

L’esame citologico da agoaspirato della lesione depone per una proliferazione follicolare (categoria diagnostica TIR 3 secondo SIAPEC-IAP 2007).

Spunti di discussione

- Nei pazienti con la suddetta diagnosi citologica può essere utile la ripetizione dell’agoaspirato ed eventualmente l’esecuzione di taluni marcatori per migliorare l’accuratezza diagnostica dell’FNA?

- Esistono caratteristiche cliniche e/o ecografiche in grado di predire la malignità della lesione?
 - Il riscontro di cellule di Hurthle incrementa il rischio di malignità?
 - L'esecuzione della scintigrafia è necessaria o da riservare solo a casi selezionati?
 - Qual è l'intervento chirurgico da suggerire al paziente in prima istanza?
 - L'esame istologico intra-operatorio consente di limitare la radicalità dell'intervento?
2. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol* 2007, 60: 244-50.
 3. Pu RT, et al. Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagnost Cytopathol* 2005, 34: 330-4.
 4. Bartolazzi A, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multi-centre study. *Lancet Oncol* 2008, 9: 543-9.
 5. Trimboli P, et al. Analysis of clinical, ultrasound and colour flow-Doppler characteristics in predicting malignancy in follicular thyroid neoplasms. *Clin Endocrinol* 2008, 69: 342-4.

Bibliografia essenziale

1. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 65-102.

Gestione del carcinoma midollare

Francesca Zambotti

Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

M.D., donna di 64 anni, senza familiarità per tireopatie o neoplasie. Si segnala menopausa fisiologica a 50 anni e dislipidemia moderata nota da alcuni anni. Nel 2008 la paziente subisce un intervento di tiroidectomia totale con svuotamento linfonodale in seguito al riscontro ecografico di 2 noduli tiroidei confluenti e di un linfonodo omolaterale, positivi all'esame citologico per neoplasia di verosimile origine epiteliale. La calcitonina preoperatoria era francamente aumentata (1940 ng/L). L'esame istologico conferma la presenza di un carcinoma midollare. Dopo l'intervento, i controlli ematochimici mostrano calcitonina ancora dosabile a livelli elevati (172 ng/L) e la tendenza al progressivo incremento nel tempo. Le tradizionali tecniche di imaging (ecografia del collo, TC collo e torace, RMN collo e torace) ripetute più volte non individuano alcun residuo locale o recidiva a distanza, lasciando dubbi sulla strada da seguire.

In particolare ci si confronterà su quale sia la corretta tempistica dei controlli post-intervento, cosa valutare nel follow-up e quali metodiche di imaging usare in presenza di persistenza biochimica di malattia. A fare da punto di riferimento sarà la recente letteratura in merito, in particolare le linee guida dell'ATA pubblicate nel 2009.

Bibliografia essenziale

1. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, 19: 565-612.
2. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 2029-34.

3. Fugazzola L, Pinchera A, Luchetti F, et al. Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers* 1994, 9: 21–4.
4. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4185–90.
5. Meijer, JAA, le Cassie S, van den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times are prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2010, 72: 534-42.

17.00-18.00

Autoimmune disorders

Autoimmune disorders

Arianna Ardito¹, Giovanni Pinna²

¹*Clinica medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano – Torino*

²*Endocrinologia, Nuova Casa di Cura, Cagliari*

Le sindromi polighiandolari autoimmuni (APS) sono caratterizzate dall'associazione fra due o più malattie autoimmuni organo-specifiche. La APS-I (nota anche come APECED, Autoimmune Poly-Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy), conseguente ad un difetto del gene immuno-regolatore *AIRE* sul cromosoma 21, è molto rara e caratterizzata dall'associazione fra candidiasi muco-cutanea, morbo di Addison e ipoparatiroidismo. Le altre forme di APS, pur riconoscendo una forte associazione con il sistema HLA, non hanno eziopatogenesi monogenica come nel caso delle APS-I. Si differenziano in alcuni sottogruppi a seconda delle possibili associazioni cliniche:

- APS-II: m. di Addison e diabete mellito di tipo 1 e/o tiroidite di Hashimoto;
 - APS-III: tiroidite di Hashimoto con altra manifestazione, diversa dal morbo di Addison;
 - APS-IV: associazione fra due o più altre malattie autoimmuni organo-specifiche non comprese nelle precedenti associazioni.
- Verrà presentato il caso clinico di una gio-

vane donna (37 anni), che si sottopone a consulto endocrinologico nel post-partum. Ha eseguito alcuni accertamenti per familiarità per tiroidite autoimmune. Alla prima visita porta in visione: TSH > 75 mU/L, FT4 0.4 ng/dL. Durante la gravidanza terapia intermittente con levo-tiroxina per ipotiroidismo subclinico (TSH max 9.7 mU/L), poi interrotto dopo il parto per il riscontro di TSH soppresso. All'esame obiettivo: bradicardia e PA 80/45 mmHg; inoltre, la paziente lamenta astenia importante. Si imposta la terapia ormonale sostitutiva e si richiedono gli accertamenti di controllo ai 2 mesi, con screening biochimico per autoimmunità possibilmente associata. Alla II visita porta in visione esami richiesti: TSH 18.6 mU/L (in terapia con 350 µg/settimana di levo-tiroxina), ACTH 662 pg/mL, cortisolo 13 ng/mL, ANA 1:80, Ab-GAD65 positivi, Ab anti-surrene positivi ad alto titolo. La paziente viene poi sottoposta ad ulteriore valutazione per inquadramento diagnostico e terapeutico.

Nei pazienti affetti da HCV, la terapia

con interferone alfa e ribavirina, condotta solitamente per 24-48 settimane, ha lo scopo di ridurre la carica virale o determinare l'eliminazione del virus, cosa che avviene nell'80% dei casi con genotipo 2 o 3. Tale terapia interferisce con il funzionamento della tiroide fino al 20% dei pazienti trattati, potendo indurre un ipotiroidismo nel 20% dei casi o un ipertiroidismo nel 3% dei casi.

Verrà successivamente presentato il caso di una paziente di 45 anni, affetta da HCV, sottoposta a terapia con interferone alfa e ribavirina. Alla X settimana di questo trattamento, comparsa di un quadro di tireotossicosi marcata, per il quale la paziente viene indirizzata a consulto endocrinologico. La paziente si presenta clinicamente in evidente stato di tireotossicosi, con i seguenti valori ematochimici: TSH < 0.001 mU/L, FT3 23.8, FT4 25. Si eseguono ulteriori approfondimenti diagnostici: ecografia tiroidea con color-Doppler (diffusa disomogeneità ed ipoecogenicità del parenchima tiroideo, con due lesioni nodulari ipoecogene e vascolarizzate del lobo destro, di 11 e 23 mm; rimanente parenchima extra-nodulare normovascolarizzato) e valutazione degli autoanti-

corpi (positività di AbTg ed AbTPO, mentre i TRAb erano negativi). La valutazione mediconucleare evidenzia una captazione al 20% ed una disomogenea distribuzione del tecnezio nel parenchima ghiandolare. La valutazione clinica successiva ha consentito di stabilire la terapia adeguata ed impostare la migliore strategia dei controlli.

Bibliografia essenziale

1. Betterle C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Medica* 2003, 74: 9-23.
2. Michels AW, et al. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010, 6: 270-7.
3. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocr* 2009, 161: 11-20.
4. Roti E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996, 101: 482-7.
5. Tomer Y, et al. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36: 1051-66.

18.00-19.00

Pituitary

Difficoltà diagnostiche nell'ipercortisolismo ACTH-dipendente: presentazione di un caso

Massimiliano Andrioli¹, Chiara Carzaniga¹, Ernesto De Menis²

¹*Cattedra di Endocrinologia, Università degli Studi di Milano, Istituto Auxologico Italiano, Milano*

²*Dipartimento Medicina Clinica, Ospedale Generale, Montebelluna (TV)*

Introduzione. La sindrome di Cushing ACTH-dipendente pone in diagnosi differenziale, talora assai ardua, la malattia di Cushing e la sindrome da secrezione ectopica di ACTH.

Le difficoltà diagnostiche sono accentuate dalla rarità di quest'ultima patologia e dal possibile riscontro di lesioni ipofisarie incidentali. L'iter diagnostico si avvale quindi del test al CRH,

del test di soppressione con alte dosi di desametasone (HDDST) e del cateterismo dei seni petrosi (IPSS).

Caso clinico. Una paziente di 43 anni riferiva la comparsa, negli ultimi due anni, di segni e sintomi suggestivi di ipercortisolismo, i.e. incremento ponderale, ipertensione arteriosa, irsutismo, amenorrea secondaria, ipokaliemia. L'insieme degli esami ormonali (cortisolo libero urinario 416 - 884 - 757 $\mu\text{g}/24\text{h}$, cortisolo dopo inibizione con 1 mg di desametasone 27 $\mu\text{g}/\text{dl}$) confermavano la diagnosi di ipercortisolismo.

Quali accertamenti richiedere? Il valore dosabile di ACTH (141 pg/ml) e la RMN ipofisaria (adenoma paramediano sinistro di 7 mm) indirizzavano verso una diagnosi di malattia di Cushing.

Come procedere? Veniva, pertanto, veniva posta indicazione chirurgica. Tuttavia, prima di sottoporsi all'intervento per via trans-nasofenoidale che le era stato consigliato, la paziente richiedeva un'ulteriore valutazione presso il nostro Istituto.

Quali accertamenti eseguire? Confermata la diagnosi di ipercortisolismo ACTH-dipendente, la mancata risposta al test al CRH (ACTH: da 157 a 185 pg/ml , delta +18%; cortisolo da 34 a 41 $\mu\text{g}/\text{dl}$, delta +23%) e la mancata inibizione dopo HDDST (cortisolo da 32 a 29 $\mu\text{g}/\text{dl}$, delta -10% del basale) facevano prospettare un'origine extra-ipofisaria della secrezione di ACTH.

Il cateterismo dei seni petrosi confermava questa ipotesi, non riscontrando un gradiente

significativo di ACTH tra centro/periferia sia prima (1.3) che dopo stimolo con CRH.

Quali esami eseguire? Pertanto, una TC del torace eseguita a questo punto evidenziava un nodulo parenchimale (8x11 mm), definito aspecifico, nello sfondato costofrenico posteriore destro. Tale formazione, tuttavia, non era evidenziata né dall'Octreoscan con $^{11}\text{Indio}$ -octreotide né alla PET-TC con ^{18}F -FDG, che peraltro non evidenziavano altre lesioni sospette.

Come comportarsi alla luce dei dati ottenuti? Affidandosi soprattutto all'esito dei test dinamici, si optava per l'asportazione chirurgica della lesione polmonare, che risultò essere un carcinoma tipico con immunistochemical positiva per ACTH. L'origine ectopica dell'ipercortisolismo veniva quindi confermata dall'ipossurrenalismo secondario sviluppatosi dopo l'intervento e dalla normalizzazione dei parametri ormonali (cortisolo libero urinario 55 - 40 - 32 $\mu\text{g}/24\text{h}$, cortisolo plasmatico 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$, ACTH 34 pg/ml). A 3 mesi dall'intervento, la RMN ipofisaria confermava la presenza del microadenoma, mentre gli esami ormonali dimostravano la persistenza dell'ipocorticosurrenalismo.

Conclusioni. La presenza di un adenoma ipofisario in un paziente con sindrome di Cushing ACTH-dipendente non rappresenta necessariamente la causa dell'ipercortisolismo. Mentre le indagini strumentali possono essere non dirimenti (v. Octreoscan e PET-TC) o addirittura fuorvianti (v. RMN ipofisaria), la concordanza di più test dinamici consente, spesso, la diagnosi di sindrome da secrezione ectopica di ACTH.

Simposi

14.30 – 16.00

Aula 1

Adult onset Type 1 Diabetes Mellitus

What is the prevalence?

Angela Napoli

How to identify it?

Alessandra Sforza

Natural history

Aurora Grassi

Diabetologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino

In questi ultimi anni si è assistito ad una continua ridefinizione di tale patologia: inizialmente era stato definito come diabete latente autoimmune dell'adulto, successivamente e più recentemente è stato proposto il termine di diabete autoimmune non insulino-richiedente, ancor oggi molti lo definiscono volgarmente come “diabete mellito tipo 1 e mezzo”, date le caratteristiche intermedie tra tipo 1 e 2. L'incertezza nella definizione scaturisce dall'incompleta conoscenza della storia naturale della ma-

lattia che a sua volta porta ad un atteggiamento terapeutico tutt'altro che ben definito.

Il quesito fondamentale è capire se si tratti di una patologia con una propria identità genetica e clinica o se invece sia una variante a lenta evoluzione del diabete mellito tipo 1 autoimmune. È noto ormai come il diabete mellito autoimmune sia in realtà una malattia di tutte le età, con più del 40% delle diagnosi poste in soggetti di età > 30 anni. La caratteristica principale rimane, comunque, la presenza

di auto-anticorpi specifici d'organo, in questo caso anti-GAD e/o ICA, che ne determinano la diagnosi, accompagnati o meno da altri auto-anticorpi e/o da un corredo genetico specifico. La determinazione di tali anticorpi e la loro titolazione sono in grado verosimilmente di offrire la chiave di lettura della storia naturale del processo auto-immune, potendo predire la futura insulino-dipendenza. Nello studio NIRA-AD italiano, condotto su 4250 diabetici, il 4.5% risultava portatore di tali auto-anticorpi. Questo studio ha permesso di riconoscere una distribuzione bimodale degli anticorpi anti-GAD, con una popolazione ad alto titolo, il cui il processo autoimmune è presumibilmente così forte da determinare l'insorgenza di diabete senza bisogno di altri fattori concomitanti, mentre nel gruppo a basso titolo di anti-GAD, con processo autoimmune meno intenso, sono evidenti altre caratteristiche di insulino-resistenza. L'eterogeneità dei titoli anti-GAD è supportata dall'indagine genetica, essendo più frequenti i tipi DRB1*03-DQB1*0201 nei soggetti ad alto titolo.

Queste osservazioni ed altre ancora offrono nuove prove dell'eterogeneità dell'auto-immunità nel diabete dell'adulto e del possibile ruolo dell'auto-immunità e dell'insulino-resistenza

quali determinanti patogenetici coesistenti. In altre parole, l'auto-immunità e l'insulino-resistenza potrebbero contribuire alla patogenesi del diabete dell'adulto con un sinergismo variabile, espresso dal titolo degli anti-GAD.

Bibliografia essenziale

1. Bozzetti R, Capizzi M, Tuccinardi D. Il diabete autoimmune dell'adulto (LADA): stato attuale delle conoscenze. *G It Diabetol Metab* 2007, 27: 23-8.
2. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis: definition, characterization and potential prevention. *Diabetes Care* 2001, 24: 1460-7.
3. Genovese S, Bazzigaluppi E, Pozzilli P. Clinical phenotype and cell autoimmunity in Italian patients with adult-onset diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 441-7.
4. Furlanos S, Dotta F, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults should be less latent. *Diabetologia* 2005, 48: 2206-12.
5. Turner R, Stratton I, Holman R. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997, 350: 1288-93.

What is the best management?

Francesco Calcaterra

UOT Diabetologia-Endocrinologia, ULSS 4 Regione Veneto

La storia naturale del LADA non è ancora ben conosciuta, è quindi difficile stabilire quale possa essere l'intervento terapeutico migliore. Anche per questi pazienti, tuttavia, l'opzione terapeutica deve mirare al miglior controllo metabolico ed alla prevenzione delle complicanze croniche. Un appropriato approccio terapeutico deve tener conto della patogenesi del LADA, che coinvolge due processi: una progressiva riduzione della secrezione insulinica, dovuta alla distruzione auto-immune β -cellulare e,

anche se in misura inferiore al diabete di tipo 2, l'insulino-resistenza. È necessario, inoltre, sottolineare che per i pazienti LADA, rispetto a quelli di tipo 2, l'iperglicemia è il maggior fattore di rischio cardiovascolare, perché la prevalenza della sindrome metabolica è più bassa. Fondamentale diventa, quindi, la conoscenza dell'età di diagnosi dell'iperglicemia ed il tempo trascorso tra la diagnosi di diabete e quella di LADA. L'obiettivo primario è la protezione della β -cellula, come suggerisce uno studio sul

T1DM, in cui si è trovato che gli individui con riserva pancreatica conservata avevano un livello minore di HbA1c e di complicanze microvascolari (proteinuria e retinopatia).

Prendendo in considerazione le tre maggiori classi di farmaci ipoglicemizzanti a disposizione (insulino-secretagoghi, insulino-sensibilizzanti e insulina), tutte presentano potenziali vantaggi e svantaggi.

Gli insulino-secretagoghi stimolano la secrezione di insulina e consentono di controllare la glicemia, ma possono favorire un esaurimento precoce della funzione della β -cellula, a causa della cronica stimolazione della secrezione insulinica. Inoltre, possono aumentare l'esposizione di particolari auto-antigeni, che rappresentano il bersaglio dell'attacco auto-immune.

Alla famiglia degli insulino-sensibilizzanti appartengono la metformina ed i glitazonici. La metformina non interferisce con il processo patogenetico che sfocia nella distruzione delle β -cellula. Anzi, controllando i livelli glicemici, la protegge dalla continua iperstimolazione della secrezione insulinica. I glitazonici esplicano il loro effetto sull'azione periferica dell'insulina. Hanno la potenzialità di preservare la riserva secretoria dell'insulina e, come nel caso della metformina, la mancanza di qualsiasi effetto diretto sulla stimolazione della secrezione insulinica è molto utile.

Per quanto riguarda l'insulina, la sua precoce utilizzazione può avere effetti protettivi sulla β -cellula e il suo razionale è rappresentato dalla messa a riposo di queste cellule e dalla riduzione dell'esposizione agli antigeni associati con la produzione di insulina e, quindi, una teorica riduzione della distruzione della distruzione auto-immune β -cellulare. Tuttavia,

l'approccio con insulina usato nel Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes (DPT-1) per la prevenzione secondaria del diabete di tipo 1 non ha mostrato efficacia. Inoltre, alcuni fattori potrebbero limitare l'utilizzo dell'insulina nella prevenzione: per esempio, la compliance all'utilizzo dell'insulina è sicuramente inferiore rispetto alle altre due classi di farmaci. Tuttavia, per esercitare una funzione di protezione nei confronti delle β -cellule, la somministrazione di insulina dovrebbe iniziare prima della massiva distruzione β -cellulare.

In conclusione, al momento risulta difficile affermare quale è l'atteggiamento terapeutico migliore. Sono necessari ulteriori studi che ci consentano di chiarire meglio i meccanismi patogenetici e quindi quale sia la terapia migliore.

Bibliografia essenziale

1. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adults): definition, characterisation, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001, 24: 1460-7.
2. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokio study): preliminary report. *Ann NY Acad Sci* 2003, 1005: 362-9.
3. Diabetes Prevention Trial –Type 1 Diabetes Study group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002, 346: 1685-91.
4. Buzzetti R, Capizzi M, Tuccinardi D. Il diabete autoimmune dell'adulto (LADA): stato attuale delle conoscenze. *G It Diabetol Metab* 2007, 27: 23-8.

Aula 2

The initial approach to differentiated thyroid carcinoma

Surgery: what extension?

Andrea FrasoldatiUOC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova – Reggio Emilia. andrea.frasoldati@asmn.re.it

Le principali linee guida dedicate alla gestione del carcinoma tiroideo differenziato sono concordi nell'affermare che la tiroidectomia totale costituisce il trattamento chirurgico standard delle neoplasie di diametro > 1 cm. Nei tumori di diametro < 1cm, unifocali e senza evidenza clinico-strumentale o intra-operatoria di estensione extra-capsulare o secondarietà linfonodali, la lobectomia con istmectomia può essere ritenuta sufficiente.

Per quanto concerne la linfoadenectomia del compartimento centrale del collo, tale procedura è:

- sempre raccomandata in caso di evidenza pre- o intra-chirurgica di metastasi linfonodali;
- consigliata ma opzionale in presenza di neoplasie con estensione extra-capsulare (pT3), quando non vi sia evidenza di metastasi linfonodali;
- non indicata in presenza di neoplasie di piccole dimensioni, ben differenziate e senza caratteri invasivi (pT1).

Tuttavia, se dalla rassicurante linearità che connota le linee-guida ci trasferiamo alla pratica clinica, emergono alcuni aspetti controversi. In particolare, concentreremo le nostre riflessioni su due rilevanti “zone grigie”:

1. L'approccio chirurgico al microcarcinoma tiroideo papillare (microPTC);
2. Le indicazioni alla linfoadenectomia del compartimento centrale.

L'approccio chirurgico al microcarcinoma tiroideo papillare (micro PTC). I microPTC, cioè i carcinomi papillari di diametro

≤ 1cm corrispondono ad una quota significativa (~ 50%) dei PTC di nuova diagnosi. Mentre un tempo essi costituivano un riscontro istologico incidentale, oggi sono in maggioranza (~85%) diagnosticati pre-operatoriamente mediante esame citologico ecoguidato. Poiché sempre più spesso siamo chiamati a formulare l'indicazione chirurgica in pazienti con evidenza ecografica e citologica di microPTC, dobbiamo domandarci quale intervento sia preferibile e quali siano i criteri che devono guidare la nostra scelta. Un approccio razionale a tale interrogativo deve tenere conto dei seguenti fattori:

- la probabilità che il microPTC corrisponda ad una malattia multifocale bilaterale, che la neoplasia si estenda oltre la capsula tiroidea (= pT3) e/o che presenti metastasi linfonodali (N1). Tutti questi elementi suggeriscono, infatti, una maggiore aggressività della neoplasia e giustificano una chirurgia più estensiva;
- la possibilità di una corretta valutazione di tali aspetti in fase prechirurgica.

Dalla revisione delle principali serie di microPTC pubblicate negli ultimi anni, si ricava che la frequenza dei casi pT3 è mediamente del 25% (17-29%), analogamente a quanto avviene per i casi pN1 (15-30%), mentre le forme multifocali hanno una frequenza di poco superiore (23-35%), con un 15% (12-19%) di focalità bilaterale. Complessivamente, i pazienti con stadiazione pT1N0 costituiscono il gruppo prevalente (57-82%). Pertanto, l'esecuzione sistematica della tiroidectomia totale in tutti i

pazienti con microPTC può costituire un *overtreatment* non scevro da morbilità in una quota di pazienti non < 50%.

La possibilità di riconoscere correttamente in fase pre-chirurgica i pazienti con microPTC aggressivi è in primo luogo affidata all'ecografia (US). Gli studi sull'accuratezza di tale metodica nella stadiazione pre-operatoria del carcinoma tiroideo sono ancora limitati; viene comunque descritta una sensibilità rispettivamente pari a 80%, 75% e 83.5% nell'individuazione dell'estensione extra-capsulare (T3), delle metastasi linfonodali (N1) e della bilateralità. Pertanto, qualora nei pazienti con microPTC privo di caratteri ecografici di aggressività si opti per una chirurgia più conservativa (emitiroidectomia), il rischio che essa si riveli a posteriori un *undertreatment* della neoplasia è pari al 20% circa. Inoltre, una quota dei casi N1 non riconosciuti dall'ecografia può essere svelata nel corso dell'esplorazione chirurgica del compartimento centrale, quando eseguita (v. paragrafo successivo). Né deve essere dimenticato che, quando l'esame istologico indichi una aggressività delle neoplasia maggiore di quanto sospettato in fase pre-chirurgica (estensione extra-tiroidea e/o varianti istologiche prognosticamente sfavorevoli), esiste sempre la possibilità della tiroidectomia di completamento.

Dall'ampia casistica di microPTC (900 pazienti) operati e seguiti presso la Mayo Clinic di Rochester, si ricava che il rischio di recidiva loco-regionale di malattia valutato a 10 e 20 anni non presenta una differenza significativa nei pazienti trattati con chirurgia monolaterale rispetto a quelli sottoposti a tiroidectomia totale o quasi-totale. Tale dato è analogo a quanto osservato in istituzioni giapponesi, in cui da diversi anni l'emitiroidectomia rappresenta l'approccio preferenziale nei microcarcinomi papillari. È, inoltre, disponibile una crescente evidenza scientifica circa l'efficacia delle scelte chirurgiche guidate dall'ecografia pre-operatoria.

La chirurgia di N nel compartimento centrale (CND = central neck dissection). Secondo le principali linee-guida, la linfonectomia del compartimento centrale è raccomandata nel caso di interessamento linfonodale

evidente sul piano clinico e/o ecografico in fase pre- o intra-operatoria. È, invece, controversa l'opportunità di eseguire sistematicamente la chirurgia profilattica del compartimento centrale (mono o bilaterale).

Gli elementi a favore della CND profilattica possono essere così riassunti:

- possibilità di una più accurata stadiazione della neoplasia (la CND profilattica determina una modificazione del pTNM, con una conseguente indicazione al trattamento radio-ablativo nel 30% dei pazienti);
- impatto prognostico sfavorevole delle metastasi linfonodali sulla comparsa di recidive loco-regionali di malattia, e secondo alcuni studi, sulla sopravvivenza;
- conseguimento di livelli di tireoglobulina significativamente più bassi nei pazienti sottoposti a CND;
- in mani esperte, la CND profilattica non determina un incremento della morbilità chirurgica.

Tuttavia, quando non eseguita in centri specializzati, la CND comporta un rischio aumentato di ipoparatiroidismo e danno ricorrente, a fronte di un beneficio non da tutti ritenuto certo.

Un efficace compromesso tra i rischi connessi alla maggiore morbilità della CND bilaterale profilattica e il rischio di sottostadiazione della malattia associato alla non esecuzione della CND, è costituito dalla CND monolaterale, condotta sul solo compartimento centrale ipsilaterale rispetto al lobo tiroideo coinvolto dalla malattia. Infatti, in tumori di diametro < 1-2 cm, apparentemente limitati a un unico lobo e senza evidenza pre- o intra-chirurgica di metastasi ipsilaterali, la probabilità di metastasi controlaterali appare decisamente ridotta. Inoltre, alcuni studi riportano che la morbilità operatoria, in particolare l'ipocalcemia del post-operatorio, è significativamente più contenuta in caso di CND monolaterale.

È, comunque, necessario discutere con il paziente pro e contro di un approccio più o meno aggressivo. Particolare riguardo deve essere dedicato all'aumentato rischio di complicanze chirurgiche nel primo caso e, nel se-

condo, alla possibilità di un reintervento per radicalizzazione ed alla minore efficacia del monitoraggio della tireoglobulina nel tempo. È, infine, probabile che in un prossimo futuro l'uso di marcatori molecolari, quali il BRAF, possa essere di aiuto nella scelta della intensità terapeutica nelle aree grigie delle neoplasie tiroidee.

Bibliografia essenziale

1. Bernet V. Approach to patient with incidental papillary microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 3586-92.
2. Sugitani I, Fujimoto Y. Management of low-risk papillary thyroid carcinoma: unique conventional policy in Japan and our efforts to improve the level of evidence. *Surg Today* 2010, 40: 199-215.
3. Carling T, Long III WD, Udelsman R. Controversy surrounding the role for routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2010, 22: 30-4.
4. Zeiger MA. Evolution in the surgical management of well differentiated thyroid cancer or not: to dissect or not dissect the central lymph node compartment. *J Surg Oncol* 2010, 101: 101-2.

Role of TNM and molecular markers

Anna Crescenzi

Anatomia Patologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale

La prima fase di inquadramento dei carcinomi tiroidei si basa sulla morfologia cellulare rilevata mediante agoaspirato, che permette di distinguere in modo attendibile le forme differenziate da quelle scarsamente differenziate, dal carcinoma midollare e dall'anaplastico.

Una volta esciso il tumore primitivo, una serie di fattori possono condizionare la prognosi ed il follow-up. Gli elementi principali nella valutazione post operatoria sono:

- l'istotipo (papillare, follicolare, insulare);
- le dimensioni del tumore;
- la uni o multifocalità;
- l'invasività locale (capsulare e/o vascolare);
- la presenza di metastasi nei linfonodi loco-regionali;
- la presenza di metastasi a distanza;
- l'età del paziente.

Su queste caratteristiche si basa il sistema di classificazione estesamente utilizzato per la stratificazione per stadi di rischio, proposto dalla UICC e dalla AJCC. Tale classificazione, denominata TNM (*Tumor, Node, Metastasis*), analizza i singoli parametri e li combina tra loro

per la definizione degli stadi di rischio. Il sistema di valutazione è stato più volte rivisto sulla scorta delle metaanalisi pubblicate sul rischio di mortalità per carcinoma tiroideo e il suo potere predittivo si è, pertanto, affinato nelle varie edizioni. Un esempio della maggiore accuratezza nella valutazione della estensione locale è dato dalla rivalutazione del T1:

Thyroid cancer	
TNM 2002	T1: tumour 2 cm or less, limited to the thyroid
TNM 2010	T1: tumour 2 cm or less, limited to the thyroid T1a: tumour 1 cm or less in greatest dimension, limited to the thyroid T1b: tumour more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid

Il limite del sistema TNM sta principalmente nel fatto che stratifica i pazienti per rischio di morte e non offre dirette informazioni sulle probabilità di recidiva della malattia.

Inoltre, poiché la stadiazione viene eseguita essenzialmente su parametri istologici, questa è fatta a posteriori dell'intervento chirurgico e pertanto non può guidare la scelta del tipo di approccio iniziale.

Studi recenti sull'oncogenesi tiroidea hanno fornito elementi di conoscenza dei meccanismi molecolari che si verificano nella trasformazione neoplastica e nella progressione verso una malattia maggiormente aggressiva, che hanno permesso di identificare nuovi parametri di valore prognostico. Per questi parametri, costituiti da alterazioni del patrimonio genetico cellulare, gli studi scientifici cominciano ad avviarsi alla fase traslazionale nella diagnostica. Inoltre, poiché si tratta di valutazioni su cellule e non su tessuto è possibile la loro applicazione alla citologia da agoaspirato, con evidente impatto sull'inquadramento pre-operatorio.

Tali parametri, indicati come marcatori molecolari, offrono vantaggi in campo:

- prognostico, come la mutazione V600E di BRAF, di cui è ben dimostrata la correlazione con aggressività locale e rischio di recidiva;
- diagnostico (BRAF, RET, RAS, Pax8) per migliorare l'accuratezza nella definizione delle lesioni follicolari;
- terapeutico, in quanto sono in sviluppo farmaci a bersaglio molecolare per le specifiche mutazioni rilevate.

La determinazione dei marcatori molecolari, specialmente su materiale citologico, richiede conoscenze tecniche sofisticate, ma i risultati hanno una specificità altissima.

Prima dei marcatori molecolari il tentativo di inquadrare correttamente e stratificare per rischio i pazienti con tumore tiroideo in

fase pre-operatoria era stato affrontato con i marcatori immunoistochimici: sistemi di valutazione dell'espressione cellulare di proteine la cui comparsa è associata alla trasformazione neoplastica. Il metodo immunoistochimico è a costo contenuto e di facile accessibilità. Esso tuttavia si è rivelato sensibile ma poco specifico, poiché positivo anche in condizioni di benignità, tanto da non entrare mai nelle indicazioni delle linee guida per la routine diagnostica.

Ad oggi l'alta specificità dei test molecolari comincia ad essere considerata un valido supporto della diagnostica citologica per la certezza di informazione fornita, sebbene la sensibilità, stante la limitata prevalenza, sia inferiore all'immunoistochimica. La valutazione pre-operatoria potrebbe, pertanto, giovare di un pannello di test includente sia marcatori molecolari che immunoistochimici, scelto in base alle caratteristiche morfologiche della citologia. Benché tale approccio si scontri con i costi della metodica, è certamente tempo di guardare alla diagnostica isto-citologica con il valore aggiunto che un dato accurato fornisce all'ottimizzazione della gestione terapeutica del paziente. Un intervento chirurgico evitato risparmia costi immediati e costi di terapie sostitutive. Un intervento condotto con la giusta estensione, valutata in base alla prevista aggressività della neoplasia, riduce i rischi di reintervento e di recidive e previene la possibilità di inutili complicanze.

Bibliografia essenziale

1. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, 2010.
2. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, et al. Correlation between the BRAF V600E

Alterazioni genetiche nei carcinomi tiroidei	
Mutazione attivante BRAF (V600E)	in circa il 45% dei carcinomi papilliferi
Riarrangiamento RET/PTC	in circa il 20% dei carcinomi papilliferi sporadici (50-70% insorti in pazienti esposti a radiazioni)
Riarrangiamento PAX8/PPAR γ	in circa il 30-40% dei carcinomi follicolari
Mutazioni puntiformi dei geni RAS	nel 40% dei carcinomi follicolari e nei 10% dei papilliferi
Alterazioni del gene BRAF non coesistono con mutazioni del RAS o riarrangiamento di RET/PTC	

- mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 201, 95: 4197-205.
3. Couto JP, Prazeres H, Castro P, et al. How molecular pathology is changing and will change the therapeutics of patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Pathol* 2009, 62: 414-21.
 4. Eszlinger M, Paschke R. Molecular fine-needle aspiration biopsy diagnosis of thyroid nodules by tumor specific mutations and gene expression patterns. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 322: 29-37.
 5. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010, 16: 468-75.
 6. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4085-90.
 7. Mekel M, Nucera C, Hodin RA, Parangi S. Surgical implications of B-RafV600E mutation in fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Am J Surg* 2010, 200:136-43.
 8. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19: 1351-61.
 9. Sapio MR, Guerra A, Posca D, et al. Combined analysis of galectin-3 and BRAFV600E improves the accuracy of fine-needle aspiration biopsy with cytological findings suspicious for papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2007, 14: 1089-97.
 10. Volante M, Rapa I, Gandhi M, et al. RAS mutations are the predominant molecular alteration in poorly differentiated thyroid carcinomas and bear prognostic impact. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 4735-41.

Radioiodine ablation: when and how?

Luca Giovanella, Sergio Suriano

Department of Nuclear Medicine and PET-CT Centre - Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona (Switzerland)

Il termine radioiodioablazione identifica la somministrazione di attività terapeutiche di iodio-131 a completamento/integrazione della chirurgia (i.e. tiroidectomia) in pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato (DTC).

Obiettivi

- eliminazione del tessuto tiroideo residuo (iodio-captante e Tg-secerne) e successivo follow-up mediante dosaggio della Tg (\pm scintigrafia con radioiodio)
- eliminazione di (micro)metastasi iodio-captanti (se presenti)
- stadiazione della malattia mediante scintigrafia whole-body e SPET/CT cervico-me-

diastinica, utilizzando la somministrazione di elevate attività di iodio-131.

Indicazioni (when?). L'impatto favorevole della radioiodioablazione è pienamente dimostrato nei carcinomi ad elevato rischio di recidiva. Nei cosiddetti casi a basso rischio non sono (*e difficilmente saranno*) disponibili studi prospettici e randomizzati: pertanto, l'impatto della procedura sulla prognosi non è dimostrabile in via definitiva. Sulla base di questo assunto, alcune scuole tireologiche hanno recentemente proposto un atteggiamento selettivo riguardo la radioiodioablazione, basato sulla stratificazione del rischio e sul

principio di minimizzazione dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Tuttavia:

- a. Esistono diverse classificazioni e, conseguentemente, le linee-guida disponibili lasciano ampie "aree grigie". Inoltre, l'esecuzione sistematica della dissezione del compartimento centrale (necessaria alla definizione del parametro N) viene ritenuta eccessiva da molte scuole chirurgiche ed è responsabile di un aumento della morbilità (particolarmente ipoparatiroidismo).
- b. Non vi è nessun riscontro in letteratura di danni radio-indotti per attività ablativa (1.1-4.4 GBq), in particolare il lieve incremento di carcinomi della ghiandola salivari, mammella, stomaco e prostata descritto nei pazienti affetti da DTC è risultato indipendente dalla terapia ablativa.

Sulla base di queste considerazioni e in accordo con le linee-guida EANM (EJNMMI 2009, 36: 343-6), nel nostro Centro la radioiodioablazione viene omessa nei pazienti con PTC (classico e variante follicolare) o FTC minimamente invasivo, unifocale, < 10 mm, pN0 o cN0 (i.e. US + MIBI-scan).

Modalità di trattamento (how?)

La **preparazione** del paziente al trattamento con radioiodio prevede:

- adeguato grado di stimolazione endogena o esogena del TSH;
- adozione di dieta ipoidica;
- esclusione di possibili interferenze da parte di sostanze iodate;
- esclusione di gravidanza nelle donne in età fertile.

Determinazione dell'attività terapeutica.

Vengono generalmente somministrate attività fisse di ¹³¹I. La scelta fra attività elevate (3.7 GBq), medie (3.6-1.2 GBq) o basse (1.1 GBq) non è codificata, ma, recentemente, studi condotti in pazienti preparati con *r/h*TSH hanno dimostrato la non-inferiorità dell'efficacia ablativa di attività di 1.1-1.85 GBq rispetto a quelle standard di 3.7 GBq. I metodi dosimetrici calcolano l'attività terapeutica sulla base del volume del residuo e della captazione massima di radioiodio nel tessuto-bersaglio. Tali procedure consentono, inoltre, di limitare la dose agli organi critici (*midollo emopoieticamente attivo, gonadi*) e pertanto sono sicuramente utili in caso di malattia metastatica e di trattamenti ad attività molto elevate. Non sono generalmente necessari, tuttavia, nel caso dell'ablazione del residuo post-chirurgico.

Esecuzione. La somministrazione dell'attività terapeutica avviene per via orale, in condizioni di digiuno (che deve essere mantenu-

Linee-guida sulle indicazioni alla radioiodioablazione			
	ATA 2009	ETA 2006	EANM 2009
Assolute	Stadio III e IV Stadio II > 45 anni	T3, T4 o N1 o M1 R1-2	Tutte le condizioni (eccezione vedi sotto)
Relative	Stadio II con età ≤ 45 aa Stadio I + • multifocalità • metastasi linfonodali • T1 (> 1 cm o multifocale) NO MO • invasione vascolare o extra-tiroidea • istotipo aggressivo	Tiroidectomia non totale o linfadenectomia non adeguata Età < 18 aa T1 (>1 cm o multifocale) NO MO T2 NO MO PTC a cellule alte, a cellule colonnari, o sclerosante diffuso FTC invasivo	
Ablazione non indicata	T1 unifocale <1 cm NO MO, istotipo non aggressivo, non invasione extra-tiroidea		

to anche nelle due ore successive). Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da nausea (solitamente lieve, ev premedicazione antiemetica) e dalla possibile comparsa di tiroidite attinica (terapia: FANS, steroidi nei casi maggiormente sintomatici). Un'adeguata idratazione associata a stimolazione scialogoga è efficace nel prevenire una scialoadenite attinica.

Scintigrafia post-ablativa. Allo scopo di evidenziare il maggior numero di lesioni iodo-captanti e di effettuare un'accurata stadiazione della malattia, viene eseguita una scintigrafia corporea

globale 3-7 giorni dopo la somministrazione del trattamento ablativo. Tale metodica permette di evidenziare metastasi precedentemente non diagnosticate nel 10-26% dei pazienti e permette di modificare la gestione clinica del paziente nel 9-15% dei casi. L'assenza di accumuli patologici e bassi valori di Tg pre-ablativa (< 5-10 ng/ml, a seconda del metodo di dosaggio impiegato) sono predittori di un esito a distanza favorevole. Tali performance diagnostiche e predittive sono state ulteriormente migliorate dalla recente introduzione dei tomografi SPET/CT.

Recommendations

Enrico Papini

Aula 3

Endocrine disruptors

(con la sezione italiana dell'International Society of Doctors for the Environment)

Introduction

Roberto Romizi

An overview of EDCs

Alberto Mantovani

EDCs and the endocrine system

Alfredo Pontecorvi

Interferenti endocrini e *programming* fetale: alle origini di alcune “pandemie” moderne

Ernesto Burgio

ISDE Italia

Che la vita prenatale non sia completamente protetta nel “microambiente uterino” è conoscenza acquisita da tempo. Ma solo nell’ultimo decennio sono state messe a fuoco le modalità di esposizione della madre e del prodotto del concepimento a tutta una gamma di agenti chimici (es.: *interferenti endocrini*), fisici (es.: radiazioni ionizzanti) e biologici (es.: virus), in grado di modificare l’epigenoma fetale e di alterare la programmazione di tessuti ed organi secondo modalità non di rado irreversibili e, a volte, persino trasmissibili da una generazione all’altra.

Queste conoscenze stanno trasformando radicalmente la nostra rappresentazione dei processi di sviluppo “ontogenetico”, concernenti il singolo individuo, e persino “filogenetico” concernenti l’intera specie umana. Da circa venti anni si va delineando un modello patogenetico unitario, potenzialmente valido per la gran parte delle patologie umane cronico-degenerative notoriamente in crescita in tutto il mondo industrializzato: malattie cardiovascolari ed endocrino-metaboliche (sindrome metabolica-insulino-resistenza-diabete 2); patologie immuno-mediate (asma e allergie, celiachia, malattie autoimmuni), disturbi dello sviluppo neuro-psichico e malattie neurodegenerative (autismo, ADHD, Alzheimer) e persino neoplastiche. Tale modello patogenetico è stato sinteticamente definitivo come **teoria delle origini embrio-fetali delle malattie dell’adulto** (*DOHAD: Developmental Origins of Health and Diseases*) e si basa su un meccanismo incredibilmente semplice e *universale* secondo cui tutta una serie di *informazioni* in grado di interferire con il normale processo di differenziazione cellulare, possono tradursi in patologie destinate a rivelarsi dopo decenni e persino nelle generazioni successive. È evidente come questo nuovo “paradigma” possa cambia-

re radicalmente la pediatria e la stessa medicina occidentale.

Per sintetizzare in pochi, semplici concetti questa grande rivoluzione potremmo dire che è ormai evidente come l’intero sviluppo di un organismo, e quindi la definizione e trasformazione nel tempo di un dato fenotipo (tanto fisiologico, che patologico), sia il prodotto della continua interazione tra le informazioni provenienti dall’ambiente e l’epigenoma, inteso come componente reattiva e “fluida” del genoma cellulare, le principali modifiche epigenetiche consistendo nella metilazione selettiva del DNA, che abbiamo già visto all’opera nell’*imprinting genomico*, e nelle modifiche delle code istoniche e dei network di RNA minori, che agiscono essenzialmente sulle fasi finali della trascrizione ed espressione genica. Le tappe fondamentali di questo processo sono evidentemente le prime: i nove mesi dello sviluppo ontogenetico, nei quali lo zigote, la singola cellula totipotente per definizione, si trasforma in un organismo di miliardi di cellule, dotate di identico DNA, ma estremamente differenti sul piano morfo-funzionale. È ormai universalmente accettata l’essenza per così dire *waddingtoniana* di questo processo: tutte le tappe della differenziazione cellulare sono infatti il prodotto di variazioni, in parte programmate, in parte indotte dall’ambiente, dell’assetto epigenetico e, di conseguenza, dell’espressione genica. Ed è universalmente nota (e facilmente intuibile) la particolare sensibilità dell’organismo in via di sviluppo (cioè, appunto, delle cellule in via di differenziazione) alle informazioni naturali (*morfogeni*) ed artificiali e potenzialmente dannose provenienti dall’ambiente (→ *finestre di esposizione*). Tra gli agenti epigenotossici in grado di indurre alterazioni della metilazione del DNA e, di conseguenza, alterazioni a carico dei tessuti endocrino-metabolici, i più

noti sono: alcuni metalli pesanti (in particolare l'arsenico), bisfenolo A, genisteina, metossicloro, TCDD e vinclozolin e sostanze estrogeno-simili come il dietilstilbestrolo (DES). In particolare, studi condotti con vinclozolin e TCDD hanno determinato effetti transgenerazionali in animali da laboratorio.

Dobbiamo a questo punto almeno accennare, per sommi capi, al percorso che ha condotto alcuni clinici ed epidemiologici a formulare l'ipotesi della cosiddetta *DOHAD*, che rappresenta il principale quadro di riferimento del nuovo paradigma patogenetico che si va definendo. Da numerosi studi risultarono correlazioni significative fra basso peso alla nascita (indice aspecifico di sofferenza prenatale) e aumentata incidenza, nell'adulto, di malattie cardiache, ipertensione, sindrome metabolica e diabete tipo 2 e si cercò di ricollegare tutte queste diverse situazioni a condizioni di sofferenza fetale e alterata programmazione (epigenetica) di organi e tessuti. L'attuale "epidemia" di diabete 2, sindrome metabolica, obesità sarebbe imputabile, almeno in parte, a un simile meccanismo, collettivo e potenzialmente transgenerazionale.

Quanto detto fin qui rappresenta un richiamo pressante a non sottovalutare i nuovi paradigmi patogenetici, che postulano un'origine embrio-fetale di numerose patologie cronico-degenerative (endocrino-metaboliche, cardiovascolari, immuno-mediate, neoplastiche), tutte in notevole aumento nel mondo

occidentale moderno. Paradigmi ancora, tutto sommato, poco noti e fondati su un assunto di base, quello della cosiddetta *DOHAD*, che da modello patogenetico valido per alcune patologie endocrino-metaboliche, potrebbe trasformarsi in una sorta di paradigma patogenetico "universale", in base al quale le alterazioni del microambiente uterino (legate a carenze nutrizionali, all'inquinamento progressivo dell'ambiente e delle catene alimentari o ad altre situazioni di *stress* materno-fetale) sembrerebbero produrre alterazioni dell'assetto epigenetico di vari tessuti ed organi, le cui conseguenze sarebbero destinate a evidenziarsi dopo decenni, o addirittura nelle generazioni successive.

Bibliografia essenziale

1. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004, 56: 311-7.
2. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007, 8: 253-62.
3. Morgan HD, Santos F, Green K, et al. Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Molec Genet* 2005, 14: R47-58.
4. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, 199: 142-50.
5. Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays* 2008, 30: 156-66.

Recommendations

Piernicola Garofalo

Aula 4

Multidisciplinary approach to craniopharyngioma

Work-up in the child and the adult

Marco Faustini Fustini, Mascia Anagni, C. Vezzadini, M. Zoli, Diego Mazzatenta, E. Pasquini, Giorgio Frank

Centre of Surgery for Pituitary Tumours, Bellaria Hospital, Bologna

Craniopharyngiomas (CPs) are rare tumours accounting for 2-5% of all the primary intracranial neoplasms in the general population. Nonetheless, they are the commonest tumours involving the hypothalamopituitary region in childhood (5-15% of the intracranial tumours). CPs arise along the path of the craniopharyngeal duct connecting the stomodeal ectoderm with the evaginated Rathke's pouch. However, it remains unclear whether neoplastic transformation of squamous cell rests of the craniopharyngeal duct is indeed the real origin of the tumour. In striking contrast is the hypothesis suggesting that neoplastic cells result from metaplasia of adenohypophyseal cells in the pituitary stalk or gland (pars tuberalis). Such a theory is attractive to some, but details have been scarce. Two subtypes, the *adamantinomatous*, which is predominant during the first 2 decades of life, and the *papillary*, which has been almost exclusively reported in adulthood, have been recognised histologically. Infiltration of adjacent brain tissue is usually due to dense reactive gliosis with irregular masses of granular deposits within astrocytic processes (Rosenthal fibers), mimicking true infiltrative growth. This phenomenon is more frequent in the adamantinomatous subtype than in the papillary one. Of note, calcifications are rare in the papillary variety in contrast to the adamantinomatous subtype. Both subtypes show cystic and/or solid components, thus leading to a wide variety of appearance on MRI and CT. Even though general imaging features are

usually characteristic, differentiating a CP from a Rathke's cleft cyst or other cystic lesions of the sellar/soprasellar region may be sometimes difficult also with modern imaging techniques on MR (diffusion weighted imaging, FLAIR, spectroscopy). Diabetes insipidus, hypopituitarism, visual loss and headache are the most important features at presentation. CPs are considered WHO grade I tumours, but aggressive local behaviour is not rare at all. To date, 9 sporadic cases of malignant transformation have been also described, especially in the setting of previous radiation therapy. Most CPs has both supra- and intrasellar component; purely suprasellar component is present in about 30% of cases, while purely intrasellar one is quite uncommon. Extension into anterior, middle, or posterior fossa may rarely occur, yet another reason to be cautious in the differential diagnosis of these lesions. Unequivocal evidence demonstrates that the prognosis may often be unfavourable because of a number of many adverse sequelae depending on proximity to vital structures, tumour size and variable growth potential, which is often unpredictable. Then, it is not surprising that the optimal therapeutic approach remains controversial. Furthermore, the lack of randomized controlled trials, meta-analysis, and guideline poses further difficulties in establishing an effective management protocol both in childhood and in adult life. Surgery is mandatory and remains the first line therapy. In our centre, over the last twelve years, 95 surgical procedures were carried out in 73 patients

with CPs. Of these, 18 (24.6%) aged 18 years or younger. Transsphenoidal endoscopic endonasal approach (TEEA) was performed in 48% of cases. In the remaining 52% transcranial approach (TCA) was chosen on the basis of shape, size, consistency, location, and degree of calcification. Both approaches were sometimes used in the same patient. The median follow-up was 51 months. Postoperative hypopituitarism and/or diabetes insipidus occurred in about half of cases. Visual function improved more frequently in TEEA (47%) than in TCA group (28%). On the basis of 3-month postoperative MRI, tumour removal was classified as total if no residual was shown (78% and 62% of patients in TEEA and TCA group, respectively). These results do not necessarily reflect a real supremacy of TEEA, but rather a different extension of the tumour. However, they also indicate that, in a dedicated centre, advance in surgical technique makes the extended TEEA a reliable approach in selected cases with median suprasellar extension (especially sellar/suprasellar infradiaphragmatic CPs), while the TCA remains the first choice in asymmetric suprasellar extension. Hypothalamic morbidity (psychological and behavioural problems, hyperphagia resulting in morbid obesity, adipsic diabetes insipidus with dehydration) represents a challenge also for expert surgeons.

Turning to another controversial topic, that is a less aggressive surgery combined with adjuvant radiotherapy (by means of conventional radiotherapy or radiosurgery), some advocate this approach whenever gross total removal cannot be achieved safely. Recurrence-free probability is higher in patients treated with gross total removal or gross total removal *plus* radiotherapy than in patients treated with partial removal or partial removal *plus* radiotherapy. The impact of the treatment modality on the long-term quality of life is as important as the result of the treatment itself. Of necessity, we omit to describe in detail the several

variants of adjuvant therapies combined with a less aggressive surgery. Furthermore, we cannot forget that financial resources for the cost of treatment may be sometimes relevant in the decision-making. So, primary irradiation without resection, intracystic therapies, and palliative strategies may be more appropriate than both primary gross removal and partial resection with adjuvant irradiation in the setting of countries with low level of care and without high-volume centres. Last but not least, the age of the patient is another important key point in the choice of the first treatment. Even though childhood- and adult-onset tumours generally behave similarly, individualising initial treatment is mandatory.

In 2002 James Rutka stated that: ‘There is perhaps no other primary brain tumour that evokes passion, emotion, and as a result, controversy than does the craniopharyngioma’. Rutka was perfectly aware of the difficult problems facing the management of CPs, and we agree completely.

Bibliografia essenziale

1. JT Rutka. Craniopharyngioma. *J Neurosurg* 2002, 97: 1-2.
2. Sainte-Rose C, Puget S, Wray A, et al. Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management. *Child Nerv Syst* 2005, 21: 691-5.
3. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol* 2005, 62: 397-409.
4. Rodriguez FJ, Scheithauer, Tsunoda S, et al. The spectrum of malignancy in craniopharyngioma. *Am J Surg Pathol* 2007, 31: 1020-8.
5. Gleeson H, Amin R, Maghnie M. ‘Do not harm’: management of craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol* 2008, 159: S95-9.

Neurosurgery

Pasqualino De Marinis

U. O. Neurochirurgia, A.O.R.N. "A. Cardarelli" – Napoli

I craniofaringiomi sono tumori epiteliali che derivano dalla tasca di Rathke. In relazione alla loro sede possono essere distinti in:

- intrasellari;
- sovrasellari;
- intraventricolari;
- a sviluppo combinato.

La loro localizzazione determina il coinvolgimento di strutture "critiche" vascolari e nervose: inferiormente l'ipofisi e il peduncolo ipofisario; anteriormente il chiasma, i nervi ottici, i sinifoni carotidei e le loro diramazioni; superiormente l'ipotalamo; posteriormente il mesencefalo, i nervi cranici III, IV, V e VI, il tronco basilare e le sue diramazioni.

Le possibili modalità terapeutiche sono varie:

- resezione chirurgica;
- radioterapia stereotassica;
- radioterapia intracistica;
- chemioterapia intracistica.

L'asportazione di un craniofaringioma rappresenta tuttora una grande sfida chirurgica per le aderenze fra il tumore e i tessuti perilesionali, nonostante la presenza di un piano gliotico interposto. Sono stati impiegati vari approcci chirurgici per il trattamento dei craniofaringiomi:

- sub-frontale;
- trans-corticale-trans-ventricolare;
- trans-callosa;
- sub-temporale;
- pterionale;
- trans-sfenoidale.

La scelta della via chirurgica dipende dalla localizzazione e dallo sviluppo del tumore, nonché dalle personali preferenze del chirurgo. In ogni caso, la chirurgia dei craniofaringiomi è gravata da rischi di morbilità e mortalità. Le complicanze chirurgiche di più frequente riscontro sono disfunzioni ipotalamiche, alterazioni del visus, infarcti emorragici, infe-

zioni e deficit neuropsicologici. Il decremento della mortalità è legato a 2 tappe fondamentali:

- l'impiego routinario dei glucocorticoidi (1950);
- l'introduzione del microscopio operatorio e delle tecniche microchirurgiche (1969).

Mentre in epoca pre-glucocorticoidi e pre-microscopio la mortalità era > 30%, le serie più recenti riportano una prevalenza < 5%. La percentuale di mortalità è inoltre più alta in caso di chirurgia di recidiva di craniofaringioma, che può essere motivata dalle più tenaci aderenze del tumore recidivato con le strutture vasculo-nervose perilesionali. Tali aderenze possono essere causate dalle precedenti manipolazioni chirurgiche, nonché dall'eventuale trattamento radioterapico praticato.

Ancorché controversa, appare altresì significativa la differenza di mortalità fra asportazione totale (gravata da un tasso più elevato) e asportazione sub-totale di un craniofaringioma.

Bibliografia essenziale

1. Cabezudo JM, Vaquero J, Areito E, et al. Craniopharyngiomas: a critical approach to treatment. *J Neurosurg* 1981, 55: 371.
2. Carmel PW, Antunes JL, Chany CH. Craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 1982, 11: 382.
3. Guidetti B, Fraioli B. Craniopharyngiomas. Results of surgical treatment. *Acta Neurochir* 1979, Suppl 28: 349.
4. Sweet WH. Radical surgical treatment of craniopharyngiomas. *Clin Neurosurg* 1980, 27: 206.
5. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, et al. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 1990, 73: 3.

Follow-up and adjuvant treatment

Ernesto De Menis, Francesca Sanguin, Paola Sartorato

Dipartimento Medicina Clinica, Ospedale Generale, Montebelluna (TV)

Il craniofaringioma è una neoplasia istologicamente benigna, ma gravata da una mortalità relativamente elevata e da una severa morbidità. Il tasso di mortalità rispetto alla popolazione generale è aumentato di circa 8 volte; l'eccesso di mortalità è attribuito alla massa tumorale, ma anche a cause vascolari e respiratorie.

L'asportazione radicale è il parametro più importante di ricorrenza; attualmente prevale tuttavia un atteggiamento conservativo, perché gli interventi terapeutici (chirurgici e radianti) con intenti radicali hanno spesso pesanti conseguenze nel lungo termine. Nella grande maggioranza dei casi la chirurgia è la terapia di prima linea, seguita eventualmente dalla radioterapia se l'intervento non è stato radicale; la radioterapia risulta parimenti efficace se eseguita solo in caso di crescita del residuo. Il trattamento delle ricorrenze deve essere strettamente individualizzato, coinvolgendo un team multidisciplinare esperto. Un secondo intervento chirurgico è gravato da maggior mortalità e morbidità e la radioterapia convenzionale presenta i noti effetti collaterali, importanti soprattutto in età pediatrica. La radiocirurgia ed il trattamento locale delle cisti (con infissione di radioisotopi o svuotamento ed instillazione di bleomicina) rappresentano possibilità terapeutiche in casi selezionati.

Il tumore primitivo e le terapie specifiche causano importanti conseguenze nel breve e lungo termine, che devono essere monitorate e trattate ove possibile.

Conseguenze endocrine. Sono estremamente frequenti deficit ormonali ipofisari, spesso nella forma di un panipopituitarismo. A differenza degli adenomi ipofisari, la chirurgia non determina regressione di questi deficit, ma spesso ne è essa stessa la causa.

Il trattamento sostitutivo tiroideo, surrenalico e gonadico è sovrapponibile a quello stan-

dard per i deficit secondari.

Il deficit di GH, presente nell'80-100% dei pazienti, presenta alcune caratteristiche peculiari. I pazienti con craniofaringioma e deficit di GH hanno, rispetto alle altre cause di deficit di GH, BMI più elevato, maggior prevalenza di obesità, peggior profilo lipidico. Il trattamento con rhGH impone primariamente un aspetto di sicurezza, per il rischio potenziale di accrescimento del residuo tumorale. Tale rischio rimane presente, nonostante gli studi osservazionali non abbiano dimostrato aumento del tasso di recidive. Riguardo ai benefici del trattamento con rhGH, questi sono stati dimostrati in termini di miglioramento dell'altezza, dell'aumento della massa magra e del profilo lipidico, mentre non sono stati evidenziati sicuri benefici sulla riduzione della massa grassa, a differenza di quanto si osserva in altre cause di deficit di GH.

Un altro punto rilevante è la compromissione dell'equilibrio idrico. Il diabete insipido da deficit di ADH è frequente nel craniofaringioma già all'esordio, oppure è causato dalla terapia chirurgica. In aggiunta, vi può essere la compromissione dei centri ipotalamici della sete. L'assenza del senso della sete combinata con il deficit di ADH (diabete insipido adipsogenico) rappresenta una condizione potenzialmente molto grave per il rischio di disidratazione ipertonica. Pertanto vi è necessità di terapia sostitutiva fissa con DDAVP, un controllo costante dell'apporto idrico, della diuresi e del peso corporeo, nonché una stretta relazione medico/paziente grave.

Conseguenze ipotalamiche. Il sovrappeso e l'obesità, spesso grave, sono tipici dei pazienti con craniofaringioma. Obesità all'esordio e grado di infiltrazione ipotalamica sono fattori predittivi di rischio per lo sviluppo di obesità dopo l'intervento. Tale obesità si accompagna a

sindrome metabolica, anche nei casi pediatrici. I meccanismi non sono ancora chiariti. Vi è aumento dell'intake calorico, resistenza alla leptina, aumento della secrezione insulinica, riduzione del dispendio calorico; inoltre, in questi pazienti è stata osservata una riduzione dell'attività fisica legata anche a persistente astenia e deficit della funzione visiva. La valutazione dietologica e psicologica prima e dopo l'intervento sono indispensabili; le terapie farmacologiche sono ancora agli inizi e deve essere presa in considerazione anche la chirurgia bariatrica.

In questi pazienti sono frequenti alterazioni del sonno, giustificando la sonnolenza diurna e l'astenia non riconducibile a specifici deficit ormonali; alcuni pazienti soffrono di sindrome delle apnee notturne.

Deficit neuropsicologici e qualità di vita.

I pazienti presentano frequentemente un ridotto rendimento scolastico o lavorativo; anche le relazioni familiari e sociali sono compromesse. Globalmente la qualità di vita è ridotta più severamente rispetto a quanto osservato nei pazienti con adenomi ipofisari. Questi deficit cognitivi-neuropsicologici sono frequentemente indotti o aggravati dalle terapie rivolte al controllo della massa tumorale.

Nel lungo termine si devono anche considerare il potenziale rischio cardio e cerebrovascolare (aumentato dalla obesità e sindrome metabolica e dalla radioterapia), nonché il ri-

schio di sviluppo di seconda neoplasia indotta dalla radioterapia.

In conclusione, la gestione del paziente con craniofaringioma è estremamente complessa e necessariamente multidisciplinare. È importante la valutazione psicologica e dietologica già prima dell'intervento. La presenza di un team "ipofisario" con esperienza specifica è obbligatoria per la terapia di base della neoplasia. Il follow-up della massa e delle comorbidità/complicanze deve essere molto stretto.

Bibliografia essenziale

1. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006, 27: 371-97.
2. O'Gorman CS, Simoneau-Roy J, Pencharz P, et al. Sleep-disordered breathing is increased in obese adolescents with craniopharyngioma compared with obese controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2211-8.
3. Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, et al, on behalf of the study committee of craniopharyngioma 2000/2007. Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma – Results of the multicenter prospective trial craniopharyngioma 2000 after three years of follow-up. *Horm Res Paediatr* 2010, 73: 175-80.

Recommendations

Salvatore Maria Corsello, Annapina De Rosa

UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

I craniofaringiomi sono tumori solidi o misti di natura epiteliale, che derivano da cellule squamose del residuo della tasca di Rathke nella regione della *pars tuberalis*, tra l'adeni-pofisi e la neuroipofisi. Costituiscono il 5-10% dei tumori cerebrali in età infantile e l'80-90% dei tumori che originano dalla regione ipofi-

saria. Vi è una eguale incidenza nei due sessi, con distribuzione per età bimodale, nella prima-seconda e poi nella quinta-sesta decade di vita (1). Secondo la classificazione della World Health Organization, i craniofaringiomi sono suddivisi in adamantinomatosi, più comuni in età pediatrica, e papillari, più frequenti in età

adulta (2). I due istotipi presentano numerose analogie per resecabilità, sensibilità alla terapia radiante e sopravvivenza. Le dimensioni variano da piccole lesioni solide, ben circoscritte, a masse enormi di cisti multiloculate, infiltranti la sella turcica. La trasformazione maligna è rara, con una maggiore incidenza dopo terapia radiante e nei craniofaringiomi plurirecidivi (3). I craniofaringiomi si localizzano, nel 90% dei casi, nel peduncolo ipofisario, nella regione sovrassellare adiacente al chiasma ottico; in percentuale minore sono in sede sia sovra- che intra-sellare o solo intra-sellare; molto raramente si trovano nel III ventricolo, nel rinofaringe o nello sfenoide.

I sintomi sono molteplici e strettamente collegati alla posizione della massa tumorale e al suo rapporto con le strutture vicine. Nel 50% dei pazienti è presente cefalea, dovuta allo stiramento del diaframma sellare, alla possibile irritazione meningea, all'aumento della pressione endocranica e all'insorgenza di idrocefalo. Talora può essere associata a nausea, vomito e letargia. I disturbi visivi, presenti nella maggior parte dei pazienti, sono il risultato dell'effetto diretto della compressione sul chiasma ottico. Nell'80% dei pazienti sono presenti alterazioni della funzione ipofisaria alla diagnosi: deficit di GH (75%), gonadotropine (40%), TSH (25%) e ACTH (25%) (4). La manifestazione clinica più frequente nei bambini affetti da craniofaringioma è il ritardo di crescita, dovuto al deficit di GH e talora di TSH. Tipiche degli adulti, invece, sono le alterazioni sessuali: quasi il 90% degli uomini accusa riduzione della libido e disfunzione erettile, mentre la maggior parte delle donne presenta amenorrea. L'iperprolattinemia da compressione peduncolare è presente solo nel 20% dei casi. L'insorgenza di diabete insipido è possibile, ma meno frequente di quanto ipotizzabile considerata la sede della lesione (8-35%).

La diagnosi di craniofaringioma viene posta tramite risonanza magnetica (RMN) e/o tomografia computerizzata (TC). La diagnosi differenziale va posta nei confronti di altri tumori sovrassellari, tra cui il macroadenoma ipofisario, i meningiomi, i gliomi della regione ottica, i

germinomi, i teratomi, i linfomi, le metastasi, le cisti non neoplastiche, e delle malattie infiltrative come la sarcoidosi e la istiocitosi. La diagnosi neuroradiologica si basa essenzialmente sulla valutazione delle tre componenti della lesione: cistica, solida e calcifica. Il reperto di calcificazioni sovrassellari, visibile anche ad una semplice radiografia del cranio, è presente nel 60-80% dei pazienti; la presenza di cisti si osserva in circa il 75%. Nei pazienti con imaging non caratteristico, la diagnosi può essere stabilita solo istologicamente. Poiché la maggior parte dei pazienti con craniofaringioma ha ipopituitarismo totale o parziale, è indicata una valutazione pre-operatoria della funzionalità endocrina, in particolare della funzione surrenalica e tiroidea. È, inoltre, indispensabile l'esecuzione del campo visivo, al fine di determinare la possibile compressione chiasmatica.

Per un trattamento ottimale di tale patologia, è necessario un approccio multidisciplinare (neurochirurgia, radioterapia, endocrinologia, oculistica). L'intervento chirurgico per via trans-sfenoidale o talora trans-cranico è indicato in quasi tutti i casi e rappresenta pertanto il trattamento iniziale. Scopo della chirurgia è quello di rimuovere il tumore, consentendo, pertanto, di stabilire la diagnosi e alleviare i sintomi da compressione. Prima della chirurgia dovrebbe essere sempre valutata la funzionalità endocrina, e correggendo l'eventuale ipopituitarismo, parziale o totale. Dovrebbero essere controllati l'edema peritumorale e l'aumento della pressione intracranica; l'idrocefalo può richiedere uno shunt temporaneo o permanente. I pazienti con una grossa componente cistica tumorale possono richiedere un trattamento specifico (aspirazione, sclerosi) prima dell'intervento chirurgico. La radioterapia (RT) può essere utilizzata per trattare pazienti con malattia residua che hanno subito una resezione chirurgica parziale o per curare le possibili recidive di malattia. Le nuove tecniche di RT (radioterapia stereotassica multiportale iperfrazionata, radiochirurgia, infissione locale di radioisotopi) consentono una maggiore precisione di trattamento. Riducono, infatti, la tossicità a lungo termine, limitando l'esposizione dei tessuti

normali circostanti alle radiazioni ionizzanti e pertanto l'insorgenza di ipopituitarismo. Un approccio recente è l'iniezione intra-cistica di α -interferone (α -IFN), che riduce le dimensioni dei craniofaringiomi cistici inducendo apoptosi.

In pazienti con craniofaringioma è stata osservata una vasta gamma di complicanze endocrine dopo il trattamento. Nella maggior parte dei casi è presente panipopituitarismo. Se il trattamento dell'ipogonadismo, dell'ipotiroidismo e dell'iposurrenalismo secondari è quello standard, il trattamento con GH prevede una valutazione del rapporto rischi (accrescimento del residuo tumorale)/benefici. In alcuni casi può manifestarsi una disfunzione ipotalamica, con insorgenza di obesità, disturbi della regolazione della temperatura, disturbi del sonno. Nei bambini sono frequenti disturbi psichiatrici e dell'apprendimento. Inoltre, i deficit visivi ed il diabete insipido possono essere peggiorati dalla chirurgia e dalla radioterapia. In bambini con craniofaringioma sottoposti a RT è stata riportata una varietà di anomalie vascolari, nonché l'associazione allo sviluppo di tumori maligni gliali (5). Il trattamento della recidiva di malattia è associato a morbilità e mortalità significativamente maggiori rispetto alla terapia iniziale.

Dopo la terapia iniziale, i pazienti devono essere sottoposti ad esecuzione periodica di RMN e campo visivo. La frequenza e la durata del follow-up tramite imaging dipendono dalla presenza o assenza di tumore residuo e dalla sintomatologia. Nei casi con indicazione ad una terapia ormonale sostitutiva, è necessario un monitoraggio accurato e periodico dell'adeguatezza di tale terapia.

La gestione del paziente affetto da craniofa-

ringioma implica un equilibrio tra il controllo della malattia e la riduzione al minimo degli effetti collaterali della terapia. I pazienti dovrebbero essere gestiti da un team multidisciplinare esperto. L'approccio iniziale è l'intervento chirurgico, che deve essere il più possibile radicale, evitando l'insorgenza di ipopituitarismo. Per i pazienti che non sono in grado di subire una resezione completa della neoplasia, è consigliata una terapia radiante post-operatoria. Tuttavia, in considerazione dei rischi a lungo termine degli interventi terapeutici con intenti radicali, chirurgici e radioterapici, un atteggiamento conservativo non va considerato "eretico" e spesso prevale nella prassi clinica.

Bibliografia essenziale

1. Bunin, GR, Surawicz, TS, Witman, PA, et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1998, 89: 547.
2. Craniopharyngioma. In: World Health Organization Classification of Tumours of the Nervous System, Editorial and Consensus Conference Working Group. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC Press, Lyon, France 2007.
3. Rodriguez, FJ, Scheithauer, BW, Tsunoda, S, et al. The spectrum of malignancy in craniopharyngioma. *Am J Surg Pathol* 2007, 31: 1020.
4. Garre ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2007, 19: 471.
5. Enchev Y, Ferdinandov D, Kounin G, et al. Radiation-induced gliomas following radiotherapy for craniopharyngiomas: a case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2009, 111: 591.

Simposi

16.00 – 17.00

Aula 1

Nuclear medicine imaging for endocrine tumors

Marco Salvatore

Aula 2

Incretines in clinical practice

Fabio Broglio, Edoardo Guastamacchia

Aula 3

Gender identity disorders

Il ruolo dello psicologo: Il trattamento dei disturbi dell'identità di genere presso l'equipe integrata del SAIFIP, Ospedale San Camillo, Roma

Luca Chianura

Psicologo, Psicoterapeuta, Consulente in Sessuologia, Mediatore familiare

Servizio di Adeguamento tra Identità Fisica e Identità Psicica (SAIFIP), SC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Istituto di Psicoterapia Familiare e Relazionale, sede di Roma.

Il Servizio di Adeguamento tra Identità Fisica ed Identità Psicica – SAIFIP è stato istituito nel 1992 presso la Struttura Complessa di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma, come servizio di consulenza e di sostegno per le persone con “Disturbo dell’Identità di Genere-DIG” (APA, 2000, DSM IV-TR cod. 302.85), che intendono chiedere la rettificazione medico-chirurgica ed anagrafica di attribuzione di sesso, secondo la Legge n.164 del 1982 (“Nor-

me in materia di rettificazione di attribuzione di sesso”) e la legge regionale n.59 del 1990 (“Norme di attuazione della Legge 14 aprile 1982, n. 164”) che individua in questo Ospedale il centro di riferimento per il Lazio.

Il Servizio si è posto, al suo nascere, come obiettivi prioritari sia la strutturazione di un protocollo che offra, all’interno del Sistema Sanitario Nazionale, un intervento clinico interdisciplinare integrato (che pone attenzione a tutti gli aspetti psicologici, medico-chirurgici

e socio-legali implicati nel processo di adeguamento tra identità fisica e identità psichica), sia la promozione della ricerca scientifica nell'ambito dell'identità di genere, anche promuovendo e sviluppando collegamenti nazionali ed internazionali con analoghe strutture e professionisti operanti in questo ambito. L'intervento integrato è stato reso possibile dalla costituzione di un'equipe inter-disciplinare, composta dal team di psicologi e psicoterapeuti dell'Istituto di Psicoterapia Familiare e Relazionale, sede di Roma (che ha stipulato un'apposita convenzione con l'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini), e dal personale medico e del comparto della S.C. di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva e della U.O. Semplice di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini.

Il Servizio ha stimolato e continua a stimolare ed organizzare Giornate di Studio dedicate al percorso medico-chirurgico di adeguamento, rivolte agli utenti del Servizio, alle loro famiglie ed ai professionisti operanti nel settore ed incontri/convegni scientifici, professionali e culturali, sia a livello internazionale (in collaborazione con la Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association Inc.-HBIAGDA) che nazionale (in collaborazione con l'Osservatorio Nazionale sull'Identità di Genere-ONIG). Il Servizio è stato promotore della costituzione dell'ONIG nel 1998, e, recentemente, ha partecipato alla nuova stesura di Linee Guida Nazionali (Standard sul percorso di adeguamento) ed alla compilazione di specifici protocolli diagnostici e terapeutici che prevedono trattamenti in accordo alle Linee Guida suddette.

Nel SAIFIP è stata prevista, inoltre, a partire dal febbraio 2005, in collaborazione con il Prof. Domenico Di Ceglie della Tavistock & Portman Clinic di Londra, uno dei più autorevoli esperti internazionali in tema di Disturbi dell'Identità di Genere in età evolutiva, un'attività di tipo clinico e diagnostico, rivolta in modo specifico ai disturbi dell'identità di genere in bambini ed adolescenti e ai figli di utenti del Servizio. L'offerta di tali attività è stata motivata dal notevole incremento sia delle

richieste di sostegno psicologico per adolescenti e per genitori di bambini con problematiche relative all'identità di genere, sia delle richieste di sostegno psicologico per figli di utenti generati prima di iniziare il percorso di adeguamento. Il Servizio per il Sostegno all'Identità di Genere rappresenta la prima esperienza clinica su questo tema a livello nazionale e si delinea anche come uno tra i pochi centri presenti nell'Unione Europea (Londra, Amsterdam, Amburgo).

Il SAIFIP, al fine di agevolare la costituzione di servizi in rete per le prestazioni non effettuate all'interno dell'Ospedale, ha sempre curato il collegamento con diverse strutture sanitarie del territorio sia urbano che nazionale (dipartimenti di salute mentale, servizi materno-infantili, ospedali, istituti penitenziari, ecc.), con istituzioni direttamente ed indirettamente coinvolte nella tematica (tribunali, scuole, sindacati, mass media, ecc.) e con il privato sociale (associazioni di utenti, associazioni di volontariato, case-famiglia, comunità di recupero, centri di accoglienza, ecc).

Il Servizio ha continuato a curare, negli anni, tutte le attività di ricerca clinica e sperimentale. Tali attività, con caratteri di interdisciplinarietà e attraverso il confronto con altre esperienze analoghe, hanno permesso di approfondire e di tenere costantemente aggiornate le conoscenze sulla tematica dell'identità, intesa come nucleo fondante del benessere personale. Il Servizio ha collaborato per ricerche scientifiche e tesi sperimentali sul tema con diverse Cattedre afferenti a varie Università e Facoltà nazionali, oltre che per Istituti e Associazioni Scientifiche di Psicologia e Sessuologia locali e nazionali.

Si sottolinea che la ricerca del Servizio relativa ai dati ed agli aspetti socio-relazionali dell'utenza rappresenta, a livello di numerosità, la più ampia nel territorio nazionale e tra le più ampie a livello internazionale. Seppure gli utenti che si sono rivolti al Servizio dal 1992 siano stati più di novecento, si è ritenuto opportuno, al fine di conseguire una composizione numerica del campione più omogenea, inserire nella ricerca solo le persone a cui è stata consegnata una chiara diagnosi di "Disturbo dell'Identità di Ge-

nera” [DIG], per un numero complessivo di 475 persone (166 femmina-maschio [FtoM¹] e 362 maschio-femmina [MtoF²]). I dati relativi alla restante parte (circa 1/3) del campione totale, non inseriti nella ricerca, sono relativi a persone che non hanno completato il percorso psico-diagnostico o che non hanno ricevuto una diagnosi di “DIG”. Un discreto numero di utenti non inizia il percorso psico-diagnostico per motivazioni diversificate: difficoltà legate alla distanza geografica, complessità e durata del protocollo proposto dal Servizio e quant’altro. Risultano, inoltre, altrettanto numerosi gli utenti che rientrano in condizioni esistenziali e contesti clinici differenziati, che variano dagli stati intersessuali, a condizioni cliniche di travestitismo, da persone che “rifiutano” la propria omosessualità, a persone che si auto-definiscono “transgender” o “semplicemente” “confuse” rispetto alla propria identità di genere, sino ad arrivare a situazioni in cui i vissuti riportati sono da attribuire a sindromi psichiatriche primarie (psicosi con deliri di appartenenza al sesso opposto, gravi disturbi di personalità, ecc.).

Da una visione complessiva dei dati (n=475), emerge un quadro completamente difforme da quanto presente nell’immaginario collettivo relativo alla popolazione transessuale, immaginario spesso alimentato e sostenuto dalle distorte e “spettacolari” informazioni provenien-

ti dal mondo dei mass-media. Le persone inserite nel campione di ricerca hanno un grado di istruzione medio-alto, un discreto inserimento lavorativo, vivono per lo più nella loro famiglia d’origine e hanno buone relazioni familiari ed affettive. Il quadro socio-relazionale che emerge, quindi, non sembra contraddistinguersi, per alcuni aspetti, rispetto alle difficoltà ed alle problematiche comuni che l’essere umano deve attraversare nelle diverse fasi di ciclo vitale, tenendo anche in debita considerazione l’età media del campione di riferimento (29.5 anni).

Bibliografia essenziale

1. Ruggieri V, Ravenna AR. Transessualismo e identità di genere. Edizioni Universitarie Romane-EUR, Roma, 1999.
2. American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, Text Revision (DSM IV-TR). Washington DC: APA. Trad. It. (2001) Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Masson, Milano.
3. Nadalin DA, Stella P. Transiti – Percorsi e significati dell’identità di genere. Atti del Convegno Scientifico Internazionale, 28-30 giugno 2000.
4. Dettore D (a cura di). Il disturbo dell’identità di genere. Diagnosi, eziologia, trattamento. Mc-Graw-Hill, Milano, 2005.
5. Chianura L, Ravenna AR, Ruggieri V (a cura di). Esistenze Possibili. Clinica, ricerca e percorsi di vita nei disturbi dell’identità di genere. Edizioni Universitarie Romane - EUR, Roma, 2007.

1. Donne biologiche che chiedono l’adeguamento all’identità psichica maschile – Femmina verso Maschio.

2. Uomini biologici che chiedono l’adeguamento all’identità psichica femminile – Maschio verso Femmina.

The role of the endocrinologist

Ferdinando Valentini

Dipartimento di Medicina Specialistica - U.O. di Endocrinologia, Amb. di Endocrinologia per i DIG, Az. Osp. S.Camillo-Forlanini, Roma

Le persone con Disturbi dell’Identità di Genere (DIG) che desiderano acquisire le caratteristiche sessuali del sesso opposto devono essere sottoposte ad un trattamento ormonale

efficace e sicuro, sia prima che dopo l’intervento chirurgico di riassegnazione di sesso. La terapia ormonale deve:

- sopprimere le caratteristiche del sesso bio-

logico (demascolinizzazione – defemminizzazione);

- indurre le caratteristiche del sesso opposto (femminilizzazione – virilizzazione);
- essere efficace;
- essere sicura.

Nel Settembre 2009 sono state pubblicate su JCEM le linee guida per il trattamento endocrinologico delle persone con DIG sia in età puberale che adulta.

Procedure diagnostiche

- a. La diagnosi di DIG deve sempre essere fatta da uno Psichiatra e/o Psicoterapeuta esperto in DIG, in modo particolare nell'età della adolescenza (DSM-IV-TR).
- b. Data l'elevata percentuale di remissione del DIG all'inizio della pubertà, è essenziale non effettuare una terapia ormonale "definitiva" nel soggetto prepubere e all'inizio della pubertà (stadio 1-2 di Tanner).
- c. È auspicabile, quindi, effettuare solo una terapia di blocco reversibile della pubertà con gli analoghi del GnRH.
- d. Tutte le persone con DIG devono essere informate in modo esaustivo circa i rischi-benefici a lungo termine della terapie ormonali, specie in relazione alla possibile perdita irreversibile della fertilità e agli effetti negativi a lungo termine della terapia sull'osso.

Trattamento ormonale negli adolescenti

- a. Gli adolescenti devono rientrare nei criteri diagnostici di DIG per iniziare la terapia con analoghi del GnRH.
- b. La terapia deve iniziare solo dopo l'inizio della pubertà, confermata dai livelli ormonali di estrogeni o di androgeni e dopo una accurata valutazione clinica dello stadio di Tanner raggiunto.
- c. La terapia deve sopprimere i livelli ormonali del sesso biologico.
- d. La terapia ormonale di transizione al sesso opposto deve iniziare dopo i 16 anni (in Italia dopo il 18° anno di età).
- e. La terapia chirurgica di riassegnazione deve

essere eseguita dopo un adeguato periodo di "real-life test" (almeno 2 anni) e con un adeguato supporto psicoterapeutico.

Trattamento ormonale negli adulti

- a. La terapia ormonale deve iniziare solo dopo un adeguato percorso psicoterapeutico e l'endocrinologo, esperto di questa terapia, deve costantemente confrontarsi con lo psicologo che segue la persona.
- b. Devono essere valutate tutte le condizioni mediche che controindicano la terapia ormonale (tabella 1).
- c. Gli ormoni del sesso opposto devono essere mantenuti su livelli fisiologici.
- d. Devono essere effettuati controlli clinici trimestrali nel primo anno di terapia e semestrali fino all'intervento di riassegnazione, con follow-up almeno annuale dopo l'evento chirurgico maggiore.

Prevenzione degli eventi avversi e terapia "long-term"

- a. Valutazione degli esami di laboratorio ogni 3 mesi nel primo anno e ogni 6 mesi negli anni successivi; dopo l'intervento di conversione controlli annuali.
- b. Nei DIG M-t-F monitoraggio della PRL, con valutazione RMN ipofisaria in casi di PRL > 100 ng/ml.
- c. Valutare il rischio cardiovascolare della singola persona.
- d. Dopo 5 anni di terapia valutare il rischio osteoporotico con MOC lombare e femorale.
- e. Nei DIG M-t-F valutare ad intervalli annuali il rischio di neoplasia mammaria con ecografia mammaria (prima dei 35 anni) e con eco mammografia (dopo i 35 anni).
- f. Valutare annualmente il rischio di carcinoma prostatico con visite andrologiche, monitoraggio dei livelli di PSA ed eventualmente esame ecografico.
- g. Valutare il rischio di carcinoma ovarico, peraltro minimo in relazione al fatto che la istero-annessiectomia viene effettuata nella quasi totalità dei casi.

Chirurgia di riassegnazione

- La terapia chirurgica di riassegnazione deve essere effettuata solo dopo che l'endocrinologo e lo psicoterapeuta hanno dato il nulla osta.
- La chirurgia, quindi, avviene di solito dopo almeno 24 mesi di adeguato percorso.
- L'endocrinologo deve seguire la persona dopo l'intervento per la valutazione dei rischi endocrino-metabolici connessi alla terapia ormonale di mantenimento.

Controindicazioni alla terapia ormonale nei DIG		
	M-t-F: estrogeni	F-t-M: androgeni
Rischio elevato	Malattie trombo-emboliche in atto o pregresse	Carcinoma mammario o dell'endometrio, poliglobulia (Hct > 50%)
Rischio medio	GPT > 3 volte il limite della norma, carcinoma mammario, malattia coronarica, malattia cerebro-vascolare, cefalea vasomotoria grave, macroprolattinoma	GPT > 3 volte il limite della norma

Bibliografia essenziale

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR), Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc 2000.
- Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93:19-25.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal H, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline J Clin Endocrinol Metab 2009, 94:,3132-54.
- Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes and adverse effects. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 3467-73.
- Tangpricha V, Ducharme SH, Barber TW, Chipkin SR. Endocrinologic treatment of gender identity disorders. Endocr Pract 2003, 9: 12-21.

Aula 4

Structured self-control as the basis for Diabetes Mellitus treatment

Structured self-control

Alessandro Scorsone

Bidimensional glyceic control and glyceic variability

Mario Parillo

Focus

17.30 – 18.30

Aula 1

A computer-based algorithm for nodular goiter management (con American Association of Clinical Endocrinologists)

Jeff Garber, Mor Peleg

Aula 2

Multi-targeted therapies in pituitary disease

The use of chimeric signaling molecules in acromegaly

Annamaria Colao

Rationale for GH/IGF-1 in combination treatment in short children

Peter Bang

Aula 3

Nonsurgical treatment of hyperparathyroidism

When

Laura Gianotti

SC Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ASO S.Croce e Carle, Cuneo

Oggi, sempre più spesso, la diagnosi di iperparatiroidismo primitivo (pHPT) consegue al riscontro occasionale di livelli di calcemia appena elevati o normali e PTH aumentato in corso di screening per l'osteoporosi, o per l'inserimento routinario della calcemia tra gli esami di laboratorio. L'espressione clinica di questa malattia è, pertanto, mutata nel corso

dei decenni: le diagnosi di malattia sintomatica sono sempre più rare e la presentazione più comune è quella asintomatica o paucisintomatica.

La relativa asintomaticità del pHPT moderno e l'apparente stabilità clinica e biochimica che una percentuale significativa di pazienti presenta nel follow-up di medio-lungo termine (1-3), hanno indotto a considerare un approc-

cio alternativo a quello chirurgico, di semplice sorveglianza clinica, eventualmente affiancata dalla terapia medica. Il terzo workshop sul management del pHPT asintomatico nel 2008 (4) ha definito le indicazioni circa il “*WHEN*” della terapia non chirurgica del pHPT, che prevedono la possibilità di optare per tale scelta qualora si presenti un caso di pHPT asintomatico con le seguenti caratteristiche:

- valori di calcemia non > 1 mg/dl rispetto alla norma;
- clearance creatinica > 60 ml/min;
- età > 50 anni;
- assenza di deficit densitometrico significativo e/o anamnesi negativa per frattura da fragilità.

Nei soggetti destinati alla sorveglianza clinica sarà opportuno garantire adeguati livelli circolanti di vitamina D, una dieta normocalcica ed attuare un monitoraggio periodico (almeno annuale) della calcemia e della creatinemia, mentre è consigliabile ogni 12-24 mesi la densitometria ossea, mirata alla colonna lombare, al collo del femore e al radio ultradistale. Attualmente questi sono i parametri ritenuti utili per la sorveglianza clinica, mentre rimane da definire l'indicazione a sorvegliare altri indici, come quelli di salute cardiovascolare o psico-cognitiva. Una possibile loro evolutività nel follow-up potrebbe rappresentare uno svantaggio nei confronti della scelta terapeutica non chirurgica nel pHPT asintomatico.

La terapia medica va a collocarsi accanto alla sorveglianza clinica, laddove quest'ultima sia imposta da criteri di inoperabilità del malato o dal rifiuto all'intervento ed è indirizzata al trattamento delle complicanze del pHPT e dell'ipercalcemia. Va ribadito, comunque, che,

anche nei pazienti con malattia asintomatica, l'opzione chirurgica rimane una valida scelta terapeutica, grazie alla disponibilità di tecniche operatorie sicure, poco invasive ed efficaci, supportate dalla buona sensibilità della diagnostica di immagine pre-operatoria e dalla disponibilità del dosaggio del PTH intra-operatorio. Inoltre, gli stessi dati disponibili circa la storia naturale della malattia asintomatica, indicano che la stabilità biochimica e clinica non è infinita e, nel lungo termine, l'opzione chirurgica potrebbe rimanere quella preferibile.

Bibliografia essenziale

1. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 5415-22.
2. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3114-21.
3. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3462-70.
4. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 335-9.

What

Claudio Marcocci

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa

La terapia dell'iperparatiroidismo primario (pHPT) ha come obiettivo la normalizzazione dei livelli di calcio e PTH circolanti e la regres-

sione delle manifestazioni cliniche conseguenti all'ipercalcemia ed all'eccesso di PTH. La paratiroidectomia è il solo intervento in grado

di curare completamente la malattia e in molti casi esperte ha successo in circa il 90-95% dei casi. In alcuni casi selezionati si può ricorrere alla terapia medica, che si basa sull'impiego degli anti-riassorbitivi (bisfosfonati, estrogeni e raloxifene; uso "off-label") e di un calciomimetico di 2° generazione, cinacalcet (1).

Bisfosfonati. L'alendronato è il bisfosfonato maggiormente utilizzato. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'alendronato normalizza i marcatori di rimodellamento osseo, laddove aumentati, e aumenta la massa ossea a livello lombare e femorale. Generalmente non si osservano variazioni significative dei livelli di calcio e PTH (2). L'efficacia dell'alendronato sulla massa ossea è simile a quella della paratiroidectomia (3).

Estrogeni e raloxifene. Gli estrogeni riducono i marcatori di rimodellamento osseo e aumentano la massa ossea in donne in menopausa affette da pHPT. Analogamente all'alendronato, non si osservano variazioni dei livelli sierici di calcio ionizzato e PTH (4). L'effetto sulla massa ossea a livello assile è sovrapponibile a quello osservato dopo la paratiroidectomia (3). Il trattamento con raloxifene per 2 mesi in donne di età post-menopausale affette da pHPT determina una maggiore riduzione del calcio totale rispetto a quanto osservato nelle donne trattate con placebo, senza differenze nei livelli di PTH tra i due gruppi (5). I soli dati disponibili relativamente agli effetti del raloxifene sulla massa ossea indicano che questo trattamento è in grado di arrestare la perdita di massa ossea osservata nell'anno precedente (6).

Calciomimetici. Il cinacalcet è un modulatore allosterico del recettore del calcio, in grado di sensibilizzare il recettore all'effetto inibitorio del calcio. Il cinacalcet è efficace nel ridurre i livelli di calcio circolante in varie tipologie di pazienti con pHPT moderato, grave e nei pazienti con carcinoma delle paratiroidi. L'efficacia del cinacalcet è stata dapprima documentata in pazienti con ipercalcemia lieve-moderata (< 12,5 mg/dl) in uno studio randomizzato vs placebo della durata di un anno e confermata in una estensione "open" di questo studio fino a 5 anni (7, 8). Nella maggior parte dei casi si

è osservata la normalizzazione dei valori della calcemia per tutto il periodo di osservazione, mentre è stata evidenziata solo una modica riduzione del PTH. Non si sono osservate significative variazioni della massa ossea. L'efficacia del cinacalcet è stata confermata anche in pazienti con pHPT severo (calcemia > 12,5 mg/dl), persistente dopo paratiroidectomia o con controindicazioni all'intervento (9). I risultati di questo studio hanno portato alla registrazione da parte dell'EMA del "cinacalcet nei pazienti con pHPT che dovrebbero essere indirizzati alla paratiroidectomia sulla base dei livelli di calcio (in accordo alle linee guida), ma nei quali l'intervento è controindicato o clinicamente non appropriato".

Considerazioni conclusive. Da quanto sopra riportato, emerge che nessuno dei trattamenti medici attualmente disponibili è in grado di controllare in modo completo le manifestazioni cliniche di pHPT. Pertanto, la scelta dell'uno e/o dell'altro presidio terapeutico dovrà essere fatta in base al tipo di manifestazione clinica che ci si propone di influenzare: cinacalcet nel caso dell'ipercalcemia; alendronato o estrogeni nel caso della ridotta massa ossea. In particolari casi si potrebbe anche considerare l'uso simultaneo di ambedue gli approcci terapeutici.

Bibliografia essenziale

1. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 373-81.
2. Khan A, Bilezikian JP, King AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3319-25.
3. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, et al. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 1653-62.
4. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, et al. Effects of hormone replacement the-

- rapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000, 160: 2126-66.
5. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 1174-8.
 6. Zanchetta JR, Bogado CE. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001, 16: 189-90.
 7. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 135-41.
 8. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatments of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 4860-7.
 9. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2766-72.

How long

Michele Zini

UO Endocrinologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

Non tutti i pazienti con iperparatiroidismo primitivo sono candidati alla terapia chirurgica. Per varie ragioni, una quota minoritaria di questi pazienti verrà trattata con strategia conservativa non chirurgica. In questi casi, abbiamo la possibilità di intervenire efficacemente su a) osteoporosi e b) ipercalcemia.

Anche se la velocità di depauperamento osseo è lenta in questa patologia, e i valori densitometrici rimangono a lungo stabili, questa stazionarietà non è infinita. Per contrastare l'osteoporosi dell'iperparatiroidismo sono stati valutati estrogeni, raloxifene e alendronato. Il più efficace è stato l'alendronato, che dispone di studi di durata massima di due anni. I parametri considerati sono solo densità minerale ossea e parametri biochimici di rimaneggiamento osseo, e non sono disponibili dati sulle fratture. È stimabile che la maggior parte dei pazienti con iperparatiroidismo non operati necessiti di terapia con alendronato.

Alcuni pazienti non operati per iperparatiroidismo hanno calcemie significativamente superiori alla norma. Quando questo si verifica, è necessario utilizzare il cinacalcet, farmaco appartenente alla classe dei calcimimetici, in grado di abbassare molto efficacemente la calcemia, riportandola a valori normali o vicini alla norma. L'efficacia del cinacalcet è stata validata in studi di 52 settimana di durata, di cui solo 24 di trattamento attivo.

Le linee-guida 2008 non contengono raccomandazioni sulla durata del trattamento medico nell'iperparatiroidismo primitivo.

In conclusione:

- gli studi hanno durata limitata in confronto alla storia naturale della malattia;
- le linee-guida non contengono raccomandazioni su questo punto;
- appare logico proseguire la terapia fino a che il sintomo persiste;
- idealmente, la terapia dura per tutta la vita.

Recommendations

Alessandro Piovesan

Aula 4

Novel therapeutic approaches for glycemc and blood pressure control in diabetic patients

Looking beyond A1C: clinical evidence of new DPP-4 inhibitor vildagliptin in targeting CV risk factors

Eugenio D'Amico

U.O. Medicina Generale "M. Valentini", Azienda Ospedaliera Cosenza, eudam@yahoo.com

Si stima che attualmente ci siano circa 194 milioni di persone con diabete in tutto il mondo e la prevalenza dovrebbe superare i 333 milioni entro il 2025. Oltre il 90% delle persone colpite dal diabete è affetta dal diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Il DMT2 è associato ad una significativa morbilità e mortalità a causa delle complicanze che ne derivano. I pazienti con diabete hanno un rischio aumentato di 2-4 volte di sviluppare malattie cardiovascolari e hanno un maggior rischio di attacco cardiaco o ictus rispetto agli individui senza diabete (1). È evidente che impedire lo sviluppo delle complicanze del diabete di tipo 2 ha effetti benefici sulla spesa sanitaria nazionale.

Il DMT2 presenta una patogenesi multifattoriale. I fattori coinvolti nello sviluppo e nella progressione del DMT2 includono l'insulino-resistenza e livelli di glucagone inappropriatamente elevati. In generale, un ottimale controllo metabolico, determinato da un target terapeutico dell'emoglobina glicata (HbA1c) < 7% riduce il rischio di sviluppare complicanze diabetiche micro-vascolari.

Vildagliptin (Galvus) è un farmaco appartenente ad una nuova classe di farmaci, gli inibitori della DPP-4 (1). L'inibizione dell'enzima DPP-4 ritarda la degradazione del glucagon-like peptide 1 (GLP-1), per questo motivo riduce la glicemia, ovvero aumentando i livelli di insulinemia GLP-1 mediato, e riducendo i livelli di glucagone nei pazienti con DMT2 (1). Gli inibitori della DPP-4 sono stati sviluppati per soddisfare le attuali esigenze del trattamento del DMT2, disattese dai farmaci come le sulfaniluree. L'agente farmacologico ideale dovrebbe

possedere i seguenti requisiti: assicurare buon controllo glicemico con bassa incidenza di ipoglicemia, preservare le beta-cellule da eventi di gluco- e lipotossicità, non indurre aumento di peso, essere somministrato per via orale con buona tollerabilità gastrointestinale. Il vildagliptin risponde a tutti questi requisiti. Infatti, è stato dimostrato che un trattamento fino a 52 settimane con vildagliptin alla dose di 50 o 100 mg/die è efficace nel ridurre HbA1c di almeno 1 punto percentuale (2). Diversi studi clinici hanno dimostrato come l'aggiunta di vildagliptin (50 mg/die) al trattamento con metformina ha permesso di migliorare il controllo glicemico a 12 settimane rispetto alla sola metformina (2). Inoltre, vildagliptin 50-100 mg/die risulterebbe più efficace del placebo nel ridurre glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale.

Il peso corporeo è un importante fattore di rischio cardiovascolare, in quanto sovrappeso e obesità contribuiscono al rischio di sviluppo del DMT2 (3); al contrario, la perdita di peso è un importante fattore per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, e per la concomitante riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari. Considerato che insulina, somministrazione di antidiabetici orali e la stessa malattia concorrono tutti all'aumento di peso, è importante che i farmaci per il trattamento del diabete non causino aumento di peso corporeo (3). Vildagliptin non si associa ad aumento di peso; inoltre, in alcuni studi la riduzione del peso è stata maggiore con vildagliptin rispetto a pioglitazone o rosiglitazone (in media 1.7 kg di differenza), ma inferiore a quella con metformina (differenza media 2.2 kg). Per spiegare la neu-

tralità sul peso sono state avanzate delle ipotesi: il cosiddetto meccanismo difensivo (il basso rischio di ipoglicemia non induce il paziente ad iperalimentarsi); il ridotto assorbimento post-prandiale dei trigliceridi e la loro aumentata mobilizzazione, con conseguente incremento del catabolismo lipidico post-prandiale (3).

L'ipoglicemia (4) rappresenta un fattore di rischio per le comuni attività dei pazienti diabetici. Il potenziale rischio dell'ipoglicemia come fattore di rischio cardiovascolare, è stato evidenziato da numerosi studi: lo studio ACCORD è stato interrotto precocemente perché i pazienti con un maggior numero di eventi ipoglicemici avevano una mortalità cardiovascolare maggiore rispetto ai pazienti in terapia standard, che non presentavano significativi eventi ipoglicemici. L'ipoglicemia può avere un effetto emodinamico importante, diminuendo la perfusione delle coronarie, e pertanto può causare un'ischemia miocardica ipoglicemia-indotta. L'effetto del vildagliptin nel ridurre il rischio di ipoglicemia è confermato da numerosi trials ed è supportato da osservazioni eseguite anche in pazienti nel periodo di digiuno rituale del Ramadan. I pazienti trattati con Vildagliptin hanno avuto un numero inferiori di episodi di ipoglicemia rispetto a quelli trattati con glimepiride. L'associazione di vildagliptin ai pazienti in terapia con insulina determinerebbe anch'essa una riduzione del numero di episodi di ipoglicemia. È utile ricordare che l'iperglicemia contribuisce alle complicanze cardiovascolari attraverso la durata e la rapida fluttuazione o variabilità della glicemia; la durata dell'iperglicemia incide sull'HbA1c, mediante la glice-

mia post-prandiale ed inter-prandiale, mentre la rapida fluttuazione dipende dal difetto di secrezione insulinica e dalla soppressione della secrezione di glucagone. Vildagliptin, paragonato a sitagliptin, è capace di ridurre la fluttuazione della glicemia nel corso della giornata. Tale condizione, misurata mediante MAGE (mean amplitude of glycemic excursions), è indicativa che vildagliptin potrebbe essere superiore nel controllo della disfunzione pancreatica.

In conclusione, vildagliptin ha tutte le qualità per essere un agente farmacologico ottimale per il paziente affetto da DM2: infatti, permette il raggiungimento del target dell'HbA1c, riduce il rischio cardiovascolare agendo sul controllo metabolico, ha un effetto neutro sul peso, riduce il rischio di ipoglicemia, ha un controllo sull'assorbimento dei lipidi ed infine riduce la variabilità glicemica.

Bibliografia essenziale

1. Profit L, Chrisp P, Nadin C. Vildagliptin: the evidence for its place in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Core Evid* 2008, 3: 13-30.
2. Croxtall JD, Keam SJ. Vildagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2008, 68: 2387-40.
3. Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010, 6: 541-8.
4. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes* 2009, 3: 131-9.

Innovation beyond Blood Pressure control: the role of Aliskiren

Silvio Settembrini

Servizio di Endocrinologia Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL Napoli 1 Centro - Ds 26

Ruolo di Aliskiren nel trattamento dell'ipertensione:

Aliskiren:

- è il capostipite di una nuova classe di farmaci antipertensivi: gli inibitori diretti della renina

- ha un meccanismo d'azione innovativo e modula il SRA a livello del punto di attivazione, inibendo la conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina I (Ang I) da parte della renina, con conseguente riduzione della produzione di angiotensina II (Ang II)
- a differenza di altri farmaci agenti sul SRA, aliskiren determina una riduzione dei livelli di Ang I, Ang II e attività reninica plasmatica (PRA)

Aliskiren, grazie al suo meccanismo innovativo di blocco della renina, oltre a possedere una efficacia nel ridurre i valori pressori, ha il razionale di antagonizzare sul nascere le risposte adattative che stanno alla base del danno tissutale nei diversi organi bersaglio.

Efficacia in sottopopolazioni e pazienti ad alto rischio CV

- **Nei pazienti con sindrome metabolica** (definita dalla presenza di almeno 3 dei seguenti criteri: valori elevati di circonferenza vita, trigliceridemia, pressione arteriosa, glicemia, bassi valori di HDL), aliskiren 150 o 300 mg ha indotto riduzioni pressorie significativamente superiori rispetto al placebo. L'entità della riduzione pressoria è risultata simile nei pazienti con o senza sindrome metabolica (White, Eur Heart J, 2007).
- **Nei pazienti con diabete di tipo 1 o 2**, la monoterapia con aliskiren 150 o 300 mg ha ridotto significativamente i valori pressori sistolici e diastolici rispetto al placebo (Taylor, ADA, 2007). Riduzioni pressorie simili sono state osservate anche in un sottogruppo di pazienti diabetici con segni di nefropatia e in pazienti con insufficienza renale moderata (GFR <60 mL/min/1.73 m²) (Weir, WCN, 2007; Gradman, WCN, 2007).
- **Nei pazienti obesi** non rispondenti alla monoterapia con HCTZ 25 mg, l'aggiunta di aliskiren ha determinato un aumento significativo della percentuale di controllo pressorio (Jordan, Hypertens, 2007). Risultati simili sono stati ottenuti nei pazienti con obesità grave (BMI ≥40 kg/m²) (Pre-scott, J Am Coll Cardiol, 2007).

Benefici attesi derivanti dall'utilizzo di ALISKIREN

Aliskiren offre un vantaggio terapeutico rispetto ai trattamenti antipertensivi attualmente disponibili in termini di:

- efficacia antipertensiva significativamente superiore ad ACE inibitori e diuretici;
- persistenza dell'effetto antipertensivo nell'arco delle 24 ore e anche in caso di mancata assunzione di una dose, fatti non osservabili con ACE inibitori o ARB;
- tollerabilità, sostanzialmente sovrapponibile al placebo e migliore rispetto ad ACE inibitori o calcioantagonisti. Anche quando associato a tali farmaci è in grado di ridurre l'incidenza degli eventi avversi tipici di queste classi (es. tosse, edema periferico);
- efficacia anche in popolazioni di pazienti ad aumentato rischio CV, quali diabetici, con o senza nefropatia o con sindrome metabolica, nelle quali il controllo pressorio, oltre ad essere particolarmente difficile da ottenere, risulta di particolare rilevanza clinica per la prevenzione degli eventi;
- protezione dal danno d'organo, attraverso una modulazione più completa del RAS.

Sulla base delle evidenze sinora disponibili, Aliskiren si profila come una valida alternativa terapeutica, sia in monoterapia per i pazienti non rispondenti alle terapie disponibili, sia in associazione per quelli non adeguatamente controllati.

Aliskiren offre un vantaggio terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti in termini di efficacia antipertensiva e persistenza dell'effetto antipertensivo. Il farmaco ha infatti un'efficacia antipertensiva significativamente superiore rispetto ad ACE-I e diuretici (Andersen, J Hypertens 2008, Uresin, J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007, Duprez Circulation, 2008, Schmieder J Clin Hypertens 2007) e, grazie alla lunga emivita (>40 ore), assicura, in monosomministrazione giornaliera, un controllo pressorio persistente per tutto l'arco delle 24 ore, migliore rispetto agli altri farmaci antipertensivi (Mitchell, J Clin Hypertens, 2006). Ciò ha importanti implicazioni cliniche, in

quanto il rialzo pressorio nelle prime ore del mattino si associa ad un aumentato rischio di eventi CV. In virtù di queste peculiarità farmacocinetiche, aliskiren assicura un persistente controllo pressorio anche in caso di mancata assunzione di una dose del farmaco, fatto non osservato con ACE-I o ARB (Palatini J Am Coll Cardiol, 2008).

Quando associato a tutte le altre classi di farmaci antipertensivi, aliskiren induce inoltre riduzioni pressorie aggiuntive, significativamente superiori rispetto alla monoterapia (Uresin, J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007; Drummond, J Clin Hypertens 2007; Villamil J Hypertens 2007; Oparil, Lancet, 2007). Questo ulteriore effetto antipertensivo si traduce in un aumento significativo della percentuale di pazienti controllati, con importanti implicazioni in termini di riduzione del rischio di eventi.

Aliskiren offre un vantaggio terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti in termini di protezione dal danno d'organo. Aliskiren, a differenza di ACE-I e ARB, assicura una modulazione più efficace del SRA, documentata dalla riduzione dei livelli di Ang I, Ang II e PRA. Utilizzato in combinazione con questi farmaci, così come quando combinato ad HCTZ, aliskiren ne neutralizza l'effetto sulla PRA (Taylor, J Am Coll Cardiol, 2007). Questa inibizione ottimale del SRA si traduce in un'azione protettiva nei confronti del danno d'organo, che nell'animale si è dimostrata superiore rispetto a quanto atteso in base alla sola riduzione dei livelli pressori (Pilz, Hypertension, 2005).

Studi clinici hanno confermato questa azione protettiva anche nell'uomo: aliskiren, quando aggiunto alla terapia standard in pazienti con nefropatia o scompenso cardiaco, esplica un effetto positivo su marker surrogati di danno d'organo (UACR, rapporto albumina/creatinina urinario; BNP, brain natriuretic peptide), attualmente riconosciuti come validi indicatori prognostici.

In particolare, in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e proteinuria, aliskiren, aggiunto alla terapia di base con losartan, ha consentito di ottenere una riduzione ulteriore del 20%

dell'UACR (studio AVOID, Parving, NEJM, 2007). Nei pazienti con scompenso cardiaco, aliskiren, aggiunto alla terapia di base (comprendente ACE-I o ARB), ha ridotto i livelli di BNP in misura significativamente maggiore rispetto alla sola terapia standard (Studio ALOFT, McMurray, Circ Heart Fail, 2007). La riduzione dei livelli di BNP ottenuta con aliskiren è risultata superiore rispetto a quella osservata con altri farmaci attivi sul SRA in grado di ridurre morbilità e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco, quali valsartan (studio ValHeFT, -34pg/ml) e spironolattone (studio RALES, -15 pg/ml).

Infine, lo studio ALLAY ha dimostrato che aliskiren 300 mg/die in monoterapia è in grado di ridurre in modo significativo l'ipertrofia ventricolare sinistra (Solomon, Circulation, 2009).

Aliskiren ha pertanto un potenziale effetto di protezione d'organo superiore a quello di classi di farmaci attivi sul SRA di provata efficacia.

Sulla base di questi dati, appare ormai evidente come aliskiren rappresenti ad oggi un farmaco antipertensivo innovativo con un elevato rapporto beneficio/rischio.

Stante la maggiore efficacia antipertensiva e la migliore tollerabilità in tutte le popolazioni studiate, e l'efficace protezione dal danno d'organo documentata dai risultati su importanti marker surrogati, aliskiren si profila come una valida alternativa terapeutica, sia in monoterapia per i pazienti ipertesi non rispondenti alle terapie disponibili, sia in associazione per quelli non adeguatamente controllati.

Bibliografia principale

1. Mancia, G - J Hum Hypertens 2009 - (23):570-577.
2. Parving, HH - N Engl J Med 2008 - (358):2433-2446.
3. Oparil, S - Therapeutics And Clinical Risk Management 2009 - (5) 459-464.
4. Oparil S - Lancet 2007;370(9583):221-229.
5. Parving HH - Nephrol Dial Transplant 2009;24(5):1663-1671.

Simposi

18.30 – 20.00

Aula 1

*New diagnostic criteria for diabetes**(con Società Italiana di Medicina di Laboratorio)***Glycemic-based criteria****Roberto Testa¹, Maria Rosa Carta***U.O. Diabetologia, INRCA-IRCCS, Ancona*

Ogni risultato di laboratorio è inevitabilmente il prodotto della variabilità biologica e analitica. È compito del laboratorista conoscere e identificare i punti critici ed eliminare, per quanto possibile, queste fonti di variabilità, per fornire al clinico un risultato affidabile ma anche interpretabile. Questo è particolarmente necessario quando, sulla base di un risultato numerico, il clinico deve prendere una serie di decisioni, che possono andare dalla ripetizione del test, all'instaurazione di una terapia farmacologica o alla modificazione di uno stile di vita. Il laboratorio deve ancor più garantire, in questo caso, la qualità, che è stata definita come "la creazione di quelle condizioni per le quali la qualità di tutti gli esami eseguiti nella medicina di laboratorio possa aiutare i clinici nella pratica della buona medicina" (1). Questa definizione è certamente empirica, ma diverse associazioni, come la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), hanno in questi anni cercato di definire in maniera precisa sia le principali cause di variabilità biologica e quindi le strategie necessarie per cercare di limitare queste variabili, soprattutto nella fase pre-analitica, che le cosiddette specifiche di qualità o obiettivi analitici, che ci quantificano l'errore totale accettabile, in modo da rendere il laboratorio in grado di assicurare, non solo una qualità generica del dosaggio, ma quella qualità che è necessaria per assicurare al clinico un processo diagnostico/terapeutico soddisfacente. Le spe-

cifiche di qualità sono però diverse, a seconda delle varie situazioni cliniche e, in particolare, a seconda dell'utilizzo che il clinico farà del dato ottenuto: diversa sarà la qualità necessaria se il dato viene utilizzato per verificare se un soggetto appartiene ad una popolazione normale, o a fini epidemiologici, o per valutare modificazioni nel tempo.

Per quanto riguarda la diagnostica del diabete, sia l'organizzazione mondiale della sanità (WHO) che l'American Diabetes Association (ADA), definiscono il diabete come la condizione di "aumentata glicemia a digiuno" (IFG) sulla base di precisi criteri numerici. È, quindi, evidente che le specifiche di qualità dovranno essere severe, per evitare al clinico errori di inquadramento.

Le Linee Guida (LG) della NACB sottolineano l'importanza di azzerare il bias e di contenere l'imprecisione a valori di coefficiente di variazione (CV) < 2.2%. Tuttavia, la precisione analitica, anche se fondamentale, non è sufficiente. L'iter di un esame è complesso: dal momento dell'accettazione del paziente, al prelievo, alla conservazione del campione, e, dopo l'analisi, alla registrazione del dato ed alla sua refertazione. Tutte le fasi devono quindi essere attentamente prese in considerazione, dal momento che è stato dimostrato che la maggior parte degli errori riguarda proprio la fase pre-analitica. La NACB, basandosi sulle linee-guida ADA, ha pubblicato una serie di raccomandazioni che

sottolineano l'importanza di una corretta conoscenza delle variabili pre-analitiche relative alla glicemia, relative alla preparazione del paziente e poi alle modalità di prelievo, di conservazione del campione (2). Queste raccomandazioni riguardano sia il dosaggio della glicemia a digiuno, che l'esecuzione della curva da carico. In particolare, l'OGTT (curva da carico orale di glucosio) è stata ed è spesso criticata per la sua scarsa riproducibilità (50-60%): la variabilità della risposta è da taluni spiegata con un'elevata variabilità biologica della glicemia, da altri con la non linearità della risposta allo svuotamento gastrico dopo somministrazione della soluzione di glucosio iperosmolare, da altri infine con lo stress adrenergico legato all'esecuzione dell'esame. Le associazioni raccomandano, quindi, un'attenta analisi delle possibili variabili pre-analitiche prima dell'esecuzione dell'OGTT. Il gruppo di studio intersocietario SIMeL-SIBioC ha pubblicato alcune raccomandazioni inerenti proprio l'esecuzione della curva da carico orale di glucosio, segnalando le più comuni cause di variabilità: il digiuno, una dieta non adeguata nei giorni precedenti il prelievo, terapie in atto, infezioni concomitanti, alcool, fumo, ecc.

Un altro punto importante riguarda la conservazione del campione: infatti, se il sangue viene lasciato a temperatura ambiente, a causa della presenza di cellule metabolicamente attive che utilizzano il glucosio presente, si assiste ad una diminuzione della glicemia di circa 7%

ora. Per limitare il problema della glicolisi, si può conservare il campione a 4°C, per bloccare l'attività cellulare, oppure si può centrifugare il campione immediatamente (entro la 1° ora) per allontanare le cellule, ma è senz'altro più comodo utilizzare sostanze che inibiscono la glicolisi, come il fluoruro di sodio o altri inibitori. Il glucosio può essere dosato su sangue intero, plasma o siero. I risultati però non sono sovrapponibili. Infatti, a causa del diverso contenuto di acqua, la glicemia risulta più bassa del 12% nel sangue intero (in un paziente con ematocrito normale) rispetto al plasma. Molti laboratori prediligono invece il dosaggio su siero, per la possibilità di aggiungere anche altri profili alla determinazione della glicemia. Il dosaggio della glicemia su siero non mostra alcuna differenza da quello eseguito su plasma, se questo viene eseguito o comunque centrifugato durante la prima ora. Altrimenti è preferibile il dosaggio su plasma con provetta contenente fluoruro di sodio.

Bibliografia essenziale

1. Fraser CG. La variabilità biologica dai principi alla pratica. Milano, Biomedica s.r.l., 2004
2. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002, 48: 436-72.

HbA_{1c}: is effective and reliable?

Andrea Mosca

Dept. of Science and Biomedical Technology, Centre for Metrological Traceability in Laboratory Medicine (CIRME), Università degli Studi di Milano

HbA_{1c} is considered the “gold standard” for monitoring metabolic control in diabetes. An International Expert Committee has recently recommended HbA_{1c} as a better method as compared to fasting glucose for the diagnosis of diabetes, based on its strong association with microvascular complications, a lower day-to-day variability and easiness to use, not

requiring the fasting state. These recommendations have been endorsed by the ADA, saying that “A_{1c}, fasting plasma glucose or the 2 h 75 g OGTT are appropriate for testing diabetes and assessing the risk of future diabetes”, and that “a confirmed A_{1c} ≥ 6.5% is diagnostic for diabetes”.

Measuring HbA_{1c} has several advantages

over blood glucose test, but its exclusive use should only be considered if the test is conducted under standardized conditions and its limitations are taken into due account. Particular attention will be dedicated to the issue of the biological variability of HbA_{1c}, a point that needs to be carefully addressed, since the biological variability of HbA_{1c} need to be accurately evaluated using a specific and traceable assay, appropriate protocol and appropriate statistical evaluation of data. Data on the between-laboratory agreement in HbA_{1c} measurements will be presented on a National and an International basis, as available from the principal EQAS systems.

Bibliografia essenziale

1. American Diabetes Association. Standard

of medical care in diabetes 2010. Diabetes Care 2010, 33 (suppl 1): 11-61.

2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010, 87: 4-14.
3. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. GLAD Working Group (A1c delegates WG). Clin Chem Lab Med 2010, 48: 623-6.
4. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? Clin Chem Lab Med 2010, 48: 609-14.
5. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. Clin Chim Acta 2010, 411: 1606-10.

GDM: new criteria

Olga Disoteo

SC di Diabetologia, A.O. Niguarda Cà Granda, Milano

Lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale (GDM) rimangono controversi per mancanza di linee guida univoche. Recenti trials suggeriscono la necessità di adottare un monitoraggio intensivo ed una terapia altrettanto intensiva nelle pazienti con GDM per migliorare l'outcome fetale e neonatale.

In data 27 marzo 2010, a Roma, il gruppo di Studio SID-AMD ha organizzato una Conferenza Nazionale di Consenso per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale, composta da delegati di tutte le società scientifiche e professionali e dagli esperti interessati alla cura e allo studio del diabete. Tale consensus ha formulato in sintesi le seguenti raccomandazioni.

- 1) Per lo screening e la diagnosi di GDM si raccomanda di utilizzare una procedura in fase unica.
- 2) La procedura in due fasi ("minicarico glucidico" + OGTT nei casi con minicarico positivo) attualmente in uso è da considerarsi superata e pertanto non raccomandata.

- 3) Alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la presenza di un diabete manifesto, mediante la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno. Il riscontro ripetuto in due occasioni di un valore glicemico ≥ 126 mg/dl permette di porre diagnosi di diabete manifesto. La diagnosi di diabete manifesto può avvenire anche mediante l'esecuzione di una glicemia random (eseguita in qualsiasi momento della giornata). Il riscontro di una valore glicemico ≥ 200 mg/dl permette di porre diagnosi di diabete manifesto, dopo conferma con glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl.
- 4) Le gestanti con diagnosi di diabete manifesto devono essere prontamente avviate ad un monitoraggio metabolico intensivo, così come raccomandato per il diabete pregestazionale.
- 5) Se il valore della glicemia alla prima visita in gravidanza risulta ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/l) e < 126 mg/dl (7.0 mmol/l) si pone diagnosi di Diabete Gestazionale.

- 6) Tutte le gestanti con glicemia a digiuno alla prima visita < 92 mg/dl e/o senza precedente diagnosi di Diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per diabete gestazionale, devono eseguire un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24° e la 28° settimana di gestazione.
- 7) L'OGTT dovrà essere eseguito con 75 grammi di glucosio e prelievi venosi ai tempi 0', 60' e 120' per la determinazione della glicemia su plasma. Si pone diagnosi di GDM quando uno o più valori risultano uguali o superiori a quelli soglia: FPG 92.5 mg/dL, 1-hr PG 180 mg/dL, 2-hr PG 153 mg/dL.
- 8) Le donne affette da diabete gestazionale dovranno rivalutare la tolleranza glucidica mediante OGTT (2 ore -75 grammi) a distanza di 8-12 settimane dal parto.
- 9) Il percorso per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale ed il successivo monitoraggio delle donne affette sia da diabete manifesto che gestazionale, devono essere eseguiti da un team multidisciplinare che veda coinvolte le diverse figure professionali interessate, secondo protocolli di gestione condivisi.

Per l'impiego clinico di tali raccomandazioni si raccomanda di fare riferimento al documento completo dal titolo: Conferenza nazionale di consenso per raccomandazioni e implementazione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale.

Recommendations

Alberto Blatto

SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Maria Vittoria - Torino

La presente relazione ha come scopo principale quello di valutare l'opportunità di adottare il test della HbA1c come criterio diagnostico per il diabete mellito. Il percorso si snoda attraverso la valutazione delle Linee Guida proposte dalla ADA (American Diabetes Association) ad inizio 2010 e dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito, proposti da SID-AMD nel 2009-2010. Per alcuni decenni la diagnosi di diabete mellito si è basata sul valore della glicemia plasmatica a digiuno oppure 2 ore dopo l'assunzione di 75 grammi di glucosio (OGTT). Una interessante revisione avvenne nel 1997, a cura dell'Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: in quell'occasione furono rivisti i criteri diagnostici, utilizzando l'associazione osservata tra i livelli di glucosio e la presenza di retinopatia. Questi criteri diagnostici sono noti a tutti: si diagnostica diabete per valori di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l), ripetuto 2 volte oppure ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) 2 ore dopo 75 grammi di glucosio (OGTT).

L'ADA, prima della pubblicazione degli Standards of Medical Care – 2010, non aveva mai preso in considerazione l'idea di raccomandare l'uso della HbA1c come criterio diagnostico del diabete mellito. La causa principale va ricercata nella mancanza di standardizzazione nel sistema analitico. HbA1c fu, per la prima volta, separata dalle altre forme di emoglobina nel 1958, utilizzando una colonna cromatografica e caratterizzata come una glicoproteina circa 10 anni dopo. Il suo aumento nei pazienti con diabete mellito fu descritto per la prima volta nel 1969 e le reazioni che conducono alla sua formazione nel 1975. L'uso di HbA1c per monitorare il grado di compenso nel paziente diabetico fu proposto nel 1976. L'ADA, valutato il report dell'International Expert Committee on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes, pubblicato su *Diabetes Care* (volume 32, numero 7, luglio 2009), ne raccomanda invece l'utilizzo diagnostico: "ADA: diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care* 2010, volume 33, suppl. 1.

Il comitato di esperti fu nominato da ADA e da EASD (European Association for the Study of Diabetes). Il test diagnostico deve essere eseguito presso un Laboratorio Analisi che uti-

lizzi un metodo certificato da National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) e standardizzato al sistema analitico DCCT.

Table 2—Criteria for the diagnosis of diabetes

1.	A1C \geq 6.5%. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.* OR
2.	FPG \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.* OR
3.	Two-hour plasma glucose \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l) during an OGTT. The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.* OR
4.	In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, criteria 1–3 should be confirmed by repeat testing.

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 recitano: in assenza di sintomatologia suggestiva per diabete mellito (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete può essere fatta mediante il classico valore a digiuno o dopo 2 ore dal carico con 75 g di glucosio *oppure* HbA1c \geq 6.5%, ripetuto 2 volte e solo con dosaggio standardizzato (evidenza di livello III - prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi - ; forza della raccomandazione A - l'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata; indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II-). Tutte le pubblicazioni concernenti la possibilità di utilizzare HbA1c come test diagnostico per diabete hanno cercato di dare risposte a 2 quesiti:

- *perché HbA1c è un parametro più affidabile rispetto alla glicemia per fare diagnosi di diabete?*
- *quali sono i limiti della misura dell'HbA_{1c}?*

Per quanto riguarda la prima domanda, vengono riportati i seguenti motivi:

- ha una migliore standardizzazione (se allineata a sistema IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine);
- è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento;
- ha una minore variabilità biologica;
- ha una minore variabilità pre-analitica;
- non è condizionata dalla variabilità glicemica;
- non ha necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno;
- non soffre di alcuna influenza da parte di perturbazioni acute (es. stress da prelievo);
- è lo stesso parametro usato per il monitoraggio clinico del paziente.

Gli esperti sottolineano il concetto che la misurazione della glicemia è molto meno accurata e precisa di quello che normalmente si crede: più del 12% dei soggetti in cui viene misurata la glicemia potrebbero essere classificati in maniera erronea, anche per instabilità pre-analitica.

Questi sono invece i limiti della misura dell'HbA_{1c} (sono in parte le stesse condizioni in cui era poco affidabile la determinazione della HbA_{1c} DCCT), tenendo presente che alcuni studi hanno suggerito che HbA_{1c} aumenti con l'età e sia influenzata da questioni razziali:

- gravidanza;
- diabete tipo 1 in rapida evoluzione;
- emoglobinopatie (in S e C si possono avere valori di HbA_{1c} sia falsamente alti che bassi);
- malaria;
- anemia sideropenica (HbA_{1c} può aumentare anche di 1 – 1.5%);
- anemia emolitica (valori di HbA_{1c} falsamente bassi);
- emorragia recente, trasfusione recente;
- splenectomia;

- uremia, iperbilirubinemia severa, ipertrigliceridemia severa;
- leucocitosi severa;
- farmaci come anti-aggreganti piastrinici ad alto dosaggio, terapia anti-retrovirale in HIV;
- utilizzo di vitamina C e E (valori di HbA_{1c} più bassi per inibizione della glicazione di macromolecole).

Infine, quali consigli dare ai pazienti con HbA_{1c} compresa fra 6 e 6.5% ed a quelli con valore < 6%?

I primi possono essere paragonati a pazienti IFG (impaired fasting glucose) o IGT (impaired glucose tolerance): come tali, saranno istruiti sul giusto stile di vita e saranno ricontrollati a breve, specie in presenza di comorbidità. I

B. Diagnosi di Diabete Gestazionale mediante OGTT da eseguire alla 24^{ma}-28^{ma} settimana *

Glicemia	Valori soglia di concentrazioni di glucosio ⁺	
	mg/dl	mmol/l
FPG	92	5,1
1-hr PG	180	10,0
2-hr PG	153	8,5

C. Strategie proposte per la diagnosi delle condizioni di iperglicemia in gravidanza
Prima Visita in Gravidanza
Valutare FPG o RPG in tutte le donne
Se i risultati indicano un diabete manifesto: Trattamento e follow-up come per diabete pre-gestazionale
Se i risultati non indicano un diabete manifesto, ma: * FPG ≥ 92 e <126 mg/dl: diagnosi di diabete gestazionale * FPG < 92 mg/dl: eseguire OGTT tra 24 ^{ma} -28 ^{ma} settimana
24^{ma} – 28^{ma} settimana di Gestazione
OGTT 2 ore 75 g: In tutte le donne non precedentemente diagnosticate come GDM o diabete manifesto nel corso dell'attuale gravidanza.
• GDM se 1 o più valori superano la soglia diagnostica
• Normale se tutti i valori dell'OGTT sono inferiori alla soglia diagnostica

secondi, in linea di massima, avranno nozioni sullo stile di vita, ma non avranno necessità di controlli a medio termine, se non in presenza di comorbidità (specie sindrome metabolica).

Per quanto riguarda il diabete gestazionale (GDM), si vogliono solo ricordare i punti fondamentali della Conferenza nazionale di consenso, raccomandazioni ed implementazione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale. Se il valore della glicemia alla prima visita risulta essere ≥ 92 mg/dl e ≤ 126 mg/dl si pone diagnosi di GDM. Tutte le pazienti che presentino, invece, valore di glicemia ≤ 92 mg/dl devono eseguire carico orale di glucosio (75 g) tra la 24° e la 28° settimana di gravidanza (vedi tabella B). Segue

un percorso diagnostico tratto dalle linee guida sopracitate (tabella C).

Bibliografia essenziale

1. Standards of Medical Care. Diabetes Care 2010, vol. 33: suppl. 1.
2. International Expert Committee Report on the Role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2009, 32: 1327-34.
3. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 (SID-AMD).
4. Cdrzewoski J, Drozdowska A. Could glycated hemoglobin be used as a diagnostic tool in diabetes mellitus? *Polsk Arch Med Wewn* 2010, 120: 109-14.

Aula 2

Controversies in the treatment of NET

Controversie nella terapia dei Tumori Neuroendocrini (NET): Uso di analoghi della somatostatina nei NET non funzionanti ed utilizzo di alte dosi

Diego Ferone¹, Franco Grimaldi²

¹Dipartimento Scienze Endocrinologiche e Metaboliche, Università degli Studi di Genova

²UO Endocrinologia – Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Udine

In seguito all'introduzione dell'octreotide, capostipite degli analoghi della somatostatina (AS), questi farmaci si sono attestati sempre più come trattamento di scelta nei pazienti affetti da NET. Premessa per il loro impiego clinico è la dimostrazione della presenza dei recettori della somatostatina nel tessuto neoplastico del singolo paziente (dimostrabile nell'80-90% dei tumori) e ciò si può ottenere sul pezzo operatorio in vitro, con immunostochimica o RT-PCR, oppure in vivo tramite metodiche di Imaging quali Octreoscan o PET con ⁶⁸Gallio-DOTANOC. Gli analoghi a lunga durata d'azione disponibili per uso clinico

(Octreotide e Lanreotide) sono in grado di legare con considerevole affinità i recettori sst₂ e sst₅ della somatostatina, controllando l'ipersecrezione ormonale dei tumori neuroendocrini ed esercitando un'azione anti-proliferativa di entità variabile. L'influenza reciproca tra gli AS ed i recettori determina, sulla cellula tumorale neuroendocrina, conseguenze anti-proliferative ed anti-secretive. L'Organizzazione Mondiale della Sanità identifica tali neoplasie in gruppi isto-prognostici eterogenei, secondo il grado di differenziazione, dell'attività proliferativa ed utilizzando tale suddivisione nei NET gastroentero-pancreatici (NET-GEP), si è rilevato

che un numero elevato di queste neoplasie sono ben differenziate. In tale sottogruppo le terapie ad attività anti-secretoria ed anti-proliferativa frequentemente implicano un miglioramento clinico.

La terapia con AS è indicata nei pazienti sintomatici con sindromi correlate all'ipersecrezione endocrina, in pazienti esposti al rischio di "crisi da carcinoidi" ed in quelli con malattia in fase evolutiva (anche in assenza di sindrome clinica). L'80% circa dei NET-GEP sono clinicamente non funzionanti. Gli AS hanno un'azione anti-tumorale diretta ed indiretta:

- diretta per mezzo del legame con gli specifici recettori, che causa un arresto della crescita tumorale e la stimolazione dell'apoptosi;
- indiretta (inibizione dell'angiogenesi e di fattori di crescita), che può indurre stabilizzazione o raramente riduzione della massa tumorale.

Lo studio PROMID è il primo studio prospettico, randomizzato, controllato in doppio cieco verso placebo sugli effetti anti-tumorali di Octreotide LAR. Dal 2001 al 2008, tale studio multicentrico di fase III ha coinvolto 18 centri in Germania, includendo 85 pazienti: 42 trattati con Octreotide LAR 30 mg/28 gg e 43 con placebo. L'endpoint primario è stato il tempo alla progressione, valutato mediante CT e/o MRI con lettura centralizzata in cieco; gli endpoints secondari sono stati la sopravvivenza globale, la risposta obiettiva, biochimica (CgA) ed il controllo sintomatologico. L'Octreotide LAR ha prolungato in modo significativo il tempo della progressione in pazienti con NET del midgut ben differenziati metastatici, con una riduzione del 66% ($p = 0.000072$) del rischio di una progressione tumorale, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il principale vantaggio, in termini di risposta obiettiva (WHO), è stato la stabilizzazione della malattia (quasi i due terzi dei pazienti lo conseguono). L'Octreotide-LAR è risultato efficace sia nei pazienti con NET funzionante che non-funzionante.

È attualmente in corso lo studio CLARINET "Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response In NET" che valuta gli effetti

del Lanreotide Autogel 120 mg/28 gg verso placebo, stimando il tempo alla progressione del tumore su 200 pazienti affetti da GEP-NET moderatamente o ben differenziati, Ki67/MIBI-I < 10%, non funzionanti o da NET a sede primitiva sconosciuta.

Dati preliminari di uno studio retrospettivo su 160 pazienti, in corso di analisi da parte del Gruppo Multicentrico Italiano NET Management, sul trattamento con AS nei NET non funzionanti, riferiscono una stabilizzazione obiettiva nel 60% dei casi, un consolidamento clinico nel 36% ed una stabilizzazione biochimica nel 41%. Nel 66% dei casi gli AS, assunti a dosi standard, determinano una risposta clinica e biochimica, in misura < 10% si conseguono risposte obiettive. Ad oggi, il raffronto tra gli studi effettuati è complesso a causa delle diverse metodologie praticate. È criterio fondamentale, all'inizio dello studio, definire l'attività del tumore nel riprodursi, esaminando gli indici proliferativi (Ki-67), progressione/stabilità clinica e definire gli obiettivi da conseguire con una terapia mirata, tenendo conto dell'aggressività del tumore e della diagnosi.

Impiego ad alte dosi. Considerando che i NET-GEP ben differenziati hanno una crescita indolente e paucisintomatica, rispetto all'utilizzo dei criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), la valutazione delle risposte obiettive deve essere stimata con prudenza. Quando gli analoghi della somatostatina vengono somministrati ad alte dosi, la stabilizzazione della massa tumorale si osserva in > 80% dei casi. Certi pazienti possono avere risposte contraddittorie alla terapia con AS, con alcune lesioni stabili, altre in riduzione e altre in progressione, e ciò si collega alla diversa espressività nelle diverse lesioni dei recettori sst_2 e sst_5 . Somministrati a dosi standard, gli AS possono essere inadeguati nel portare effetti anti-proliferativi appropriati, anche in presenza del recettore specifico. Dati recenti, in corso di pubblicazione da gruppi italiani appartenenti al NET Management, hanno evidenziato che posologie elevate e somministrazioni più ravvicinate di Octreotide hanno consentito una maggiore efficacia anti-proliferativa.

L'azione a livello di più recettori può accrescere gli effetti anti-proliferativi ed inibire gli effetti mediati dalla secrezione ormonale. La disponibilità del SOM 230 (Pasireotide), attualmente utilizzato in trial clinici, caratterizzato da un'elevata affinità recettoriale non solo per il recettore sst_2 (come Octreotide e Lanreotide) ma anche per altri recettori (sst_1 , sst_3 e sst_5), potrà incrementare il potenziale terapeutico degli AS nei NET, non solo in termini sintomatologici ma anche anti-proliferativi.

Bibliografia essenziale

1. Strosberg J, Kvolis L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010, 16: 2963.
2. Appetecchia M, Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *J Exp Clin Cancer Res* 2010, 29: 19.
3. Faggiano A, Tavares LB, Tauchmanova L, et al. Effect of treatment with depot somatostatin analogue octreotide on primary hyperparathyroidism (PHP) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69: 756.
4. Oberg K. Somatostatin analog octreotide LAR in gastro-entero-pancreatic tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009, 9: 557.
5. Pöhl F, Lehmann D, Illing S, et al. Pasireotide and octreotide stimulate distinct patterns of sst_2 somatostatin receptor phosphorylation. *Mol Endocrinol* 2010, 24: 436.

Aula 3

Management of autonomously functioning nodular goiter

Natural history

Bernadette Biondi

*Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II, Napoli
 bebiondi@unina.it*

Con il termine di ipertiroidismo si definisce un quadro di iperfunzione della tiroide, caratterizzato da un'aumentata sintesi e secrezione di ormoni tiroidei. L'ipertiroidismo in forma conclamata è caratterizzato da incremento degli ormoni tiroidei e da TSH soppresso ed ha una prevalenza di circa 0.5-2-3%. Ancora più frequente, con una prevalenza dell'1-5 %, è la forma subclinica di ipertiroidismo, caratterizzata da ormoni tiroidei ancora nei valori di riferimento, sebbene ai limiti alti della norma, e TSH basso o soppresso. L'ampia variabilità nella prevalenza dell'ipertiroidismo subclinico e conclamato è in relazione alla scelta dei criteri utilizzati per la diagnosi (li-

vello di soppressione del TSH, età dei pazienti, sensibilità del metodo usato per il dosaggio del TSH plasmatico, consumo di iodio). Nell'ambito dell'ipertiroidismo subclinico, in rapporto al livello di soppressione del TSH, è possibile distinguere una forma lieve, in cui il TSH è basso ma dosabile (0.1-0.4 mIU/L), ed una forma più severa, in cui i valori del TSH sono completamente soppressi e indosabili (< 0.1 mIU/L).

Le cause di ipertiroidismo primitivo conclamato e subclinico sono da ricercare in patologie intrinseche della ghiandola tiroidea, come il morbo di Basedow, il gozzo multinodulare e l'adenoma tossico.

Il morbo di Basedow è un ipertiroidismo ad eziologia autoimmune ed è più frequente nei soggetti giovani, nel sesso femminile e nelle aree di sufficienza iodica; raramente tale patologia è caratterizzata da un lungo periodo di ipertiroidismo subclinico.

Il gozzo multinodulare iperfunzionante e l'adenoma autonomo rappresentano circa il 60% dei casi di ipertiroidismo nelle aree di carenza iodica. Mutazioni somatiche a carico del recettore del TSH sembrano essere responsabili dell'autonomia funzionale di tali noduli iperfunzionanti, attraverso l'attivazione della cascata dell'AMP ciclico, con conseguente stimolazione della proliferazione e funzione dei tireociti. L'iperfunzione ghiandolare in tale patologia è spesso presente in forma subclinica e può poi sfociare negli anni nella forma conclamata. La progressiva evoluzione verso l'ipertiroidismo conclamato è più frequente in presenza di un TSH soppresso che di un TSH basso, ma ancora dosabile. L'evoluzione è lenta e graduale, con un'incidenza di ipertiroidismo conclamato del 4.1% per anno nei pazienti non trattati. Le dimensioni del nodulo iperfunzionante possono essere importanti per prevedere lo sviluppo dell'ipertiroidismo: noduli > 3 cm si associano con maggiore frequenza a un ipertiroidismo conclamato. Raramente, le aree di autonomie funzionale possono andare incontro a fenomeni degenerativi, con perdita dell'attività funzionale. La comparsa di ipertiroidismo nei soggetti anziani e nelle aree iodocarenti è più frequente dopo un'eccessiva somministrazione di iodio.

Gli effetti collaterali dell'ipertiroidismo subclinico sono molto più gravi ed importanti

nel paziente anziano rispetto all'ipertiroidismo in giovane età: infatti, l'esordio dell'ipertiroidismo nell'anziano è spesso quello di una patologia d'organo, con comparsa di fibrillazione atriale e/o insufficienza cardiaca o con il manifestarsi di una grave osteoporosi ed elevato rischio di fratture. L'ipertiroidismo, sia subclinico che conclamato, nel paziente anziano può essere responsabile di un'augmentata mortalità cardiovascolare, specie nei soggetti con comorbilità. Tali considerazioni suggeriscono che l'ipertiroidismo nell'anziano debba essere prontamente riconosciuto e trattato con un'opportuna terapia.

Bibliografia essenziale

1. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2010, 6: 431-43.
2. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 1-9.
3. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008, 29: 76-131.
4. Belfiore A, Sava L, Runello F, et al. Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56: 283-7.
5. Hamburger JJ. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 50: 1089-93.

Surgery

Maurizio De Palma

Radioiodine

Marco Chianelli

UOC Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano, Roma

Introduzione e meccanismo d'azione.

L'uso di radioisotopi a scopo terapeutico in endocrinologia risale al 1940, quando pazienti affetti da ipertiroidismo furono trattati per la prima volta con dosi terapeutiche di un isotopo dello iodio, lo iodio-131 (^{131}I). Da allora, oltre un milione di persone in tutto il mondo è stato trattato con ^{131}I , cosicché le conoscenze sull'efficacia e sulla sicurezza di questo trattamento sono oggi consolidate. Lo ^{131}I , captato attivamente dalle cellule follicolari della tiroide, emette radiazioni beta e gamma; l'effetto terapeutico è dovuto in larga parte (94%) alle radiazioni beta, che presentano un percorso medio di 0.36 mm nei tessuti molli e determinano necrosi cellulare. Nelle prime fasi lo ^{131}I causa necrosi cellulare, con successiva reazione infiammatoria, distruzione dei follicoli e dismissione in circolo di ormoni tiroidei, cui consegue fibrosi, dopo un intervallo di tempo variabile dal trattamento. Si ha, dunque, una riduzione del tessuto tiroideo funzionante, paragonabile ad una rimozione chirurgica.

Indicazioni. Nel gozzo multinodulare tossico e nell'adenoma tossico, la terapia con ^{131}I e la tiroidectomia costituiscono i trattamenti di elezione. I farmaci anti-tiroidei, infatti, non permettono una risoluzione permanente dell'ipertiroidismo. Lo ^{131}I rappresenta, inoltre, la terapia d'elezione nei casi di ipertiroidismo persistente dopo tiroidectomia parziale per gozzo nodulare tossico. Il radioiodio è captato selettivamente dai noduli iperfunzionanti, riducendone il funzionamento ed il volume, mentre il parenchima extra-nodulare non viene irradiato in misura rilevante. Nei pazienti con adenoma tossico, il trattamento con ^{131}I deve essere effettuato nella fase in cui l'adenoma inibisce il parenchima circostante. Per questo è necessario sospendere la terapia anti-tiroidea, se praticata, per il tempo necessario, variabile in

relazione alla severità dell'ipertiroidismo e alle condizioni cliniche del paziente.

Controindicazioni. Le controindicazioni assolute al trattamento con radioiodio sono la gravidanza in atto e l'allattamento. Nel caso in cui il radioiodio venisse somministrato durante la gravidanza, la tiroide fetale, che compare entro la 10^o-12^o settimana di gestazione, sarebbe distrutta dallo ^{131}I . Non sono, inoltre, eleggibili per il trattamento i pazienti che non sono in grado di seguire le prescrizioni radioprotezionistiche. L'allergia allo iodio non rappresenta una controindicazione al trattamento. Grazie alle elevate attività specifiche delle soluzioni orali di ^{131}I (usualmente > 200 MBq/ μg), le quantità ponderali di iodio contenute in un trattamento radiometabolico per ipertiroidismo sono circa 1.000 volte inferiori alla razione alimentare giornaliera raccomandata (0.00015 mg vs. 0.15 mg, rispettivamente). Per tale motivo, possono essere sottoposti a trattamento con radioiodio anche pazienti che hanno presentato reazioni avverse durante l'esecuzione di indagini radiologiche con mezzi di contrasto organo-iodati.

Efficacia e tollerabilità. La terapia con ^{131}I è efficace in circa l'85% dei casi con una singola sessione terapeutica. È molto ben tollerata, gli effetti collaterali sono generalmente scarsi, di lieve entità e di breve durata. È possibile somministrare una seconda dose terapeutica di ^{131}I in caso di insuccesso al primo trattamento.

Effetti collaterali della terapia con ^{131}I . La terapia con ^{131}I è molto ben tollerata e dipende in parte dall'attività somministrata. Possono verificarsi effetti locali e sistemici. L'irraggiamento del nodulo determina infiammazione del tessuto tiroideo, responsabile di una serie di effetti collaterali locali: si può avvertire senso di tensione, molto raramente dolore, responsivo, comunque, ai comuni anti-infiammatori o, ove

necessario, ai cortisonici. È possibile, inoltre, un transitorio aumento di volume del nodulo irradiato come conseguenza dell'edema infiammatorio. È possibile, inoltre, che, a causa della lisi cellulare determinata dal danno da radiazioni, vengano riversati nel torrente circolatorio ormoni tiroidei preformati, con conseguente ipertiroidismo transitorio; per tale motivo, soprattutto nel paziente anziano o cardiopatico, è consigliabile il trattamento con anti-tiroidei. Una piccola percentuale di pazienti, che aumenta con gli anni trascorsi dall'esecuzione della terapia, sviluppa ipotiroidismo. Un'ulteriore conseguenza può essere la promozione di autoimmunità, che il più delle volte può accelerare lo sviluppo di ipotiroidismo e talvolta di ipertiroidismo autoimmune tardivo. Senso di tensione può essere avvertito anche alle ghiandole salivari; la nausea è un effetto collaterale frequente, soprattutto nel paziente anziano, per cui è consigliabile, nell'anziano o nel paziente con patologia gastrica, una terapia con inibitori di pompa a dosaggio pieno per una settimana dall'inizio della terapia. Non sono noti effetti sulla fertilità, né maschile né femminile. Si consiglia di evitare il concepimento per tre mesi nell'uomo e per sei mesi nella donna. Nella terapia dell'ipertiroidismo con ^{131}I da gozzo nodulare non è stato riportato aumento dell'incidenza di tumori secondari indotti dalle radiazioni, probabilmente anche in relazione all'età

dei pazienti portatori della patologia nodulare autonoma.

Condizioni in cui il radioiodio non è indicato. Diverse casistiche indicano che l'ipertiroidismo con gozzo di grosse dimensioni difficilmente guarisce dopo una singola somministrazione di ^{131}I , per cui in questi casi, ove le condizioni cliniche lo consentano, l'indicazione primaria è quella chirurgica. In generale il radioiodio non è indicato nelle condizioni di ipertiroidismo con bassa captazione (ipertiroidismo indotto da amiodarone o da iodio), anche se può essere indicato nei casi refrattari al trattamento con terapia medica. Nel caso del gozzo multinodulare, la presenza di noduli non-funzionanti, con sospetto di malignità all'esame citologico, rappresenta una controindicazione al trattamento con radioiodio ed un'indicazione a quello chirurgico.

Bibliografia essenziale

1. Dottorini ME, Inglese E, Salvatori M, et al. Il trattamento radiometabolico dell'ipertiroidismo. Associazione Italiana di Medicina Nucleare, Società Italiana di Endocrinologia. 2005.
2. Radioiodine in the management of benign thyroid disease. Clinical guidelines. The Royal College of Physicians of London. 2007.

Recommendations

Andrea Frasoldati

*UOC endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia
andrea.frasoldati@asmn.re.it*

Il gozzo nodulare tossico (TNG) è responsabile del 20-40% dei casi di ipertiroidismo, a seconda del tipo di popolazione (frequenza più elevata nel sesso femminile e nei soggetti di età media e/o avanzata) e dell'area geografica. L'ipertiroidismo del TNG è in genere più moderato rispetto a quello che si osserva nella malattia di Graves, tuttavia i pazienti sono più

spesso anziani e affetti da co-patologie: questo costituisce l'elemento fondamentale in grado di influenzare le scelte terapeutiche di fondo. Tradizionalmente, il trattamento farmacologico a base di tireostatici rappresenta una terapia "ponte" in attesa di adottare un trattamento definitivo, rappresentato da due opzioni standard: l'intervento chirurgico e il trattamento con ^{131}I .

Come ben sottolineano le principali rassegne disponibili in letteratura, il processo decisionale relativo alla scelta terapeutica richiede un attento bilanciamento tra obiettivo della terapia, timing e durata degli effetti terapeutici richiesti, risoluzione dei sintomi, rischio di complicazioni e di neoplasia. Non esiste in assoluto un'unica scelta terapeutica corretta e valida per tutti i pazienti, ma esiste una scelta ottimale per ogni specifico paziente, che non può prescindere da un'informazione ampia ed esaustiva dei rischi e benefici associati ad ogni trattamento. La scelta viene operata sulla base di diversi fattori: età del paziente, patologie associate, dimensioni dello struma e/o dei noduli, preferenze del paziente, risorse disponibili.

L'**intervento chirurgico** è da preferirsi nel caso di strumi voluminosi responsabili di patologia compressiva, ed è in genere rappresentato dalla tiroidectomia totale. In quadri di gozzo uninodulare tossico, o patologia multinodulare limitata ad un unico lobo ghiandolare è peraltro possibile l'adozione di una chirurgia conservativa (emitiroidectomia). I vantaggi della chirurgia sono: risoluzione dell'ipertiroidismo nel 100% dei casi; eliminazione di inestetismi e/o sintomi compressivi associati alla patologia nodulare, individuazione di focalità neoplastiche che è riportato essere presenti nell'1.0-4.5% dei casi. Gli svantaggi sono naturalmente quelli della nota morbidità associata alla chirurgia tiroidea: ipoparatiroidismo (1.0-5.0%) e lesione del nervo ricorrente (0.3-2.0%).

Il **trattamento radiometabolico** con ^{131}I richiede nei quadri di gozzo uninodulare tossico dosi analoghe a quelle richieste nel paziente con malattia di Graves (10-15 mCi = 370-555 MBq), con ottimi risultati in termini di controllo dell'iperfunzione e di stabile eutiroidismo. Nel trattamento di gozzi multinodulari voluminosi, sono invece richieste dosi più elevate di ^{131}I (20-40 mCi), in relazione alle maggiori dimensioni dello struma, ed alla presenza di una captazione disomogenea. In conseguenza di ciò, il trattamento, solitamente ben tollerato, pone alcuni problemi di tipo organizzativo-gestionale (necessità del ricovero del paziente in ambiente protetto), e comporta

una minore predittività circa la risposta funzionale e volumetrica. A tale riguardo, è stato suggerito che la preparazione farmacologica con rhTSH possa incrementare l'efficacia e la maneggevolezza del trattamento, riducendo al contempo le dosi di ^{131}I . Nel paziente molto anziano, nel quale appaia controindicata qualsiasi altra opzione terapeutica, è peraltro possibile indirizzarsi verso una terapia farmacologica di lungo periodo, con dosaggi che raramente superano i 10 mg/die di metimazolo.

Le metodiche eco-interventistiche, come l'**alcolizzazione** percutanea ecoguidata (*percutaneous ethanol injection* = PEI) e le tecniche di **termoablazione** mediante laser-terapia (LTA) o radiofrequenza (RF), ricoprono nel loro complesso un ruolo di nicchia. La PEI, in particolare ha avuto una discreta diffusione nella seconda metà degli anni '90, ma oggi è decisamente meno impiegata per l'elevata incidenza di recidiva/persistenza di ipertiroidismo nel medio-lungo periodo (30-50%) e per la possibilità di severi, anche se infrequenti, effetti avversi. Le tecniche eco-interventistiche sono inoltre state proposte in associazione al trattamento con ^{131}I all'interno di strategie multimodali, indicate in situazioni particolari che richiedano maggiori effetti di riduzione volumetrica delle lesioni e dosi minori di radiofarmaco.

Bibliografia essenziale

1. Biondi B. Invited commentary: cardiovascular mortality in subclinical hyperthyroidism: an ongoing dilemma. *Eur J Endocrinol* 2010, 162: 587-9.
2. Porterfield JR, Thompson GB, Farley DR, et al. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). *World J Surg* 2008, 32: 1278-84.
3. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, et al. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Int Med* 1999, 159: 1364-8.
4. Dossing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, et al. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007, 157: 95-100.

Aula 4

Women in Endocrinology. PCOS: what management?

Clinical case

Giovanna Spiazzi

Unità Operativa di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

La PCOS viene considerata la più frequente patologia endocrino-metabolica riscontrabile in una donna in età riproduttiva. Gli studi epidemiologici stimano, infatti, una prevalenza della sindrome del 6-8% nei soggetti in questa fascia di età [1-3]. La PCOS si può presentare con un ampio spettro di manifestazioni cliniche, le più caratteristiche delle quali sono le alterazioni del ciclo mestruale, l'infertilità e le manifestazioni di iperandrogenismo, irsutismo in primo luogo, ma anche acne, seborrea e alopecia androgenetica [4]. Molto frequente è anche l'associazione con l'obesità, presente in almeno il 30-40% delle pazienti. L'etiologia della PCOS è ancora sconosciuta. L'aggregazione familiare di questi casi suggerisce un'importante predisposizione genetica, sulla quale però agiscono verosimilmente fattori ambientali, in particolare aspetti collegati allo stile di vita [5].

L'eterogeneità clinica e la scarsità di conoscenze relative all'eziopatogenesi della PCOS hanno determinato notevoli controversie nei criteri diagnostici da utilizzare per definire questa patologia. Per superare tali difficoltà, una Consensus Conference, tenutasi a Rotterdam nel 2003 e organizzata dalle Società di Medicina della Riproduzione inglese e americana, ha ampliato i criteri diagnostici pre-esistenti e ha stabilito che è possibile porre diagnosi di PCOS in presenza di almeno due qualsiasi fra i 3 seguenti criteri: 1) oligo-anovulazione cronica; 2) segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo; 3) diagnosi ecografica di ovaie micropolicistiche, dopo aver escluso altre possibili cause di queste manifestazioni cliniche (iperplasia surrenalica congenita,

tumori secernenti androgeni, iperprolattinemia, disfunzioni tiroidee, sindrome di Cushing) [6]. La posizione espressa da questa consensus è tuttavia ancora oggetto di discussione e autorevoli società scientifiche propongono di modificare tali criteri, attribuendo in particolare un ruolo più centrale all'iperandrogenismo [7].

Negli ultimi due decenni una larga serie di studi ha documentato che la PCOS non è solo una patologia della sfera endocrino-riproduttiva, ma che è spesso caratterizzata anche da importanti alterazioni metaboliche, in particolare insulino-resistenza, dislipidemia e alterazioni della tolleranza ai carboidrati, con aumentato rischio di sviluppare precocemente diabete tipo 2. In analogia a quanto avviene per i soggetti che esprimono altre manifestazioni della sindrome metabolica, questo aspetto della malattia ha fatto ipotizzare che le pazienti che ne sono affette possano essere esposte ad un aumentato rischio cardiovascolare. I dati sul rischio di patologia cardiovascolare associato alla PCOS sono però ancora estremamente limitati e controversi [8].

Viene discusso in questa sessione il caso di una giovane donna che si rivolge all'ambulatorio di Endocrinologia Ginecologica per la presenza di irsutismo e la comparsa di oligomenorrea dopo lungo periodo di terapia con estroprogestinico.

In anamnesi erano presenti sovrappeso, irsutismo ed acne.

All'esame obiettivo si riscontrava: BMI 26 Kg/m², irsutismo lieve (punteggio di Ferriman-Gallwey 12).

Il profilo ormonale tiroideo era nella norma, dagli altri esami ormonali emergeva solo lieve iperprolattinemia. Venivano fatti gli approfondimenti del caso, arrivando alla diagnosi di PCOS.

In accordo con la paziente, che richiedeva adeguata copertura anti-concezionale, si iniziava terapia con estroprogestinico contenente ciproterone acetato.

La paziente tornava alla nostra osservazione dopo 8 anni (all'età di 30 anni) per l'accentuazione delle problematiche già presenti in passato (oligomenorrea, obesità) e con il desiderio di una gravidanza. Veniva iniziato trattamento dietetico, suggerita una modifica dello stile di vita ed associato trattamento con metformina. Dopo 18 mesi, ottenuto un calo ponderale di 10 kg, la paziente iniziava una gravidanza condotta a termine regolarmente.

La paziente si ripresentava, infine, alla nostra osservazione dopo altri 10 anni (età 40 anni) per problemi metabolici. Eseguite tutte le valutazioni del caso, emergevano ridotta tolleranza ai carboidrati con insulino-resistenza e veniva fatta diagnosi di sindrome metabolica. Si prescrivevano quindi le terapie del caso.

Quesiti da discutere con la platea:

- quali esami avreste consigliato per un adeguato inquadramento diagnostico?
- quali criteri ritenete siano appropriati per la diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico?
- quando si può parlare nella nostra paziente di sindrome metabolica?

Bibliografia essenziale

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2745-9.
2. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2434-8.
3. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergliete AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 4006-11.
4. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005, 352: 1223-36. Review.
5. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005, 26: 251-82.
6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004,19: 41-7.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009, 91: 456-88. Review.
8. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003, 24: 302-12. Review.

PCOs and infertility: therapeutic approach

Cecilia Bonin

Ginecologia, Ospedale Civile Borgo Trento, Verona

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una patologia eterogenea a patogenesi verosimilmente multifattoriale, in cui l'insulino-resistenza e l'eccesso di androgeni giocano un

ruolo patogenetico fondamentale. Oltre alle manifestazioni quali irsutismo e oligomenorrea, l'anovulazione collegata alla sindrome risulta essere la principale causa di infertilità

nelle donne in età riproduttiva, coinvolgendo circa il 17.8% del totale.

Il primo passo nella terapia dell'infertilità di coppia è il ripristino della funzione ovarica femminile.

Le numerose implicazioni mediche di questa patologia indicano la necessità di utilizzare trattamenti che siano in prima istanza, ove possibile, capaci di agire sui potenziali meccanismi patogenetici. L'approccio terapeutico abituale per le irregolarità mestruali è invece puramente sintomatico e spesso basato sull'uso di estrogeni, che sono in grado di regolarizzare il ciclo mestruale e di ridurre gli effetti androgenici, ma che non rispondono alle richieste di gravidanza delle pazienti che si manifestano negli anni. Queste considerazioni hanno portato a testare l'efficacia di farmaci in grado di correggere l'insulino-resistenza, come la metformina e i glitazoni.

La metformina chiaramente non è un farmaco induttore dell'ovulazione, ma ripristina di per sé la funzione ovarica in un numero variabile di pazienti, che va dal 60 all'85% dei casi. È di comune utilizzo l'associazione di metformina con farmaci induttori dell'ovulazione.

Le recenti raccomandazioni ESHRE/ASRM per il trattamento di primo livello dell'infertilità di coppia da PCOS suggeriscono l'induzione dell'ovulazione con clomifene citrato (CC), un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, fino a 6 mesi di cicli ovulatori, con l'aggiunta di metformina solo in caso di intolleranza glicidica. Il National Institute of Clinical Excellence (NICE) consiglia un dosaggio di CC da 50 a 150 mg/die per una durata massima di 12 mesi. Lo stile di vita ed una riduzione del BMI nelle pazienti affette da obesità migliorano il tasso di successo della terapia, riducendo la resistenza al farmaco, che generalmente interessa dal 15 al 40% delle pazienti trattate. Nel 2009 una Review Cochrane verificava che l'aggiunta di desametasone al clomifene fa passare OR per il tasso di gravidanze da 5.8 a 9.46.

Le gonadotropine umane menopausali (hMG) appartengono a trattamenti di seconda scelta e sono disponibili per via iniettiva sotto

forma di hMG, FSH urinario e ricombinante. Richiedono uno stretto monitoraggio ecografico dell'ovulazione e hanno un aumentato rischio di gravidanze multiple e di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Non vi è particolare differenza nel tasso di ovulazioni indotte tra hMG e uFSH, nonostante quest'ultimo sia correlato con un più basso numero di sindromi da iperstimolazione e aborti spontanei. Confrontando la formulazione urinaria con la ricombinante dell'FSH in termini di sicurezza, tasso di ovulazione, gravidanze, aborti spontanei, gravidanze multiple e sindrome da iperstimolazione nelle pazienti PCOS resistenti al clomifene citrato, non si osservano differenze. Recenti studi sembrano indicare che basse dosi di FSH ricombinante risultano essere più efficaci e meglio tollerate rispetto a FSH urinario e sono stati proposti protocolli "very low dose" per diminuire ulteriormente i rischi legati alla terapia.

Gli inibitori dell'aromatasi (letrozolo e anastrozolo) sono nuovi farmaci largamente utilizzati al di fuori dell'Italia nella terapia dell'infertilità. Esplicano la loro azione facendo diminuire i livelli degli estrogeni plasmatici, inducendo un feed-back positivo a livello ipofisario sul rilascio di gonadotropine, e si sono dimostrati sicuri a livello endometriale, con una buona crescita e maturazione follicolare e uno spessore endometriale adeguato alla fase del ciclo.

Gli studi controllati, con scarsa numerosità di pazienti, condotti con metformina e troglitazone hanno documentato effetti positivi sull'intero spettro di alterazioni che caratterizzano la PCOS e in modo particolare su quelle riproduttive, con normalizzazione dei cicli mestruali e ricomparsa dell'ovulazione nel 67% dei casi.

Da ultimo i contraccettivi orali, ampiamente utilizzati nel passato per trattare le irregolarità mestruali, vengono attualmente prescritti come pre-trattamento nelle pazienti resistenti, prima di ripetere l'induzione con clomifene citrato. La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio per due mesi seguita da CC a 100 mg/die esita con tassi di ovulazione e gravidanza molto buoni.

In conclusione, la strategia di prima scelta per l'induzione dell'ovulazione nelle donne con PCOS rimane il clomifene citrato, con o senza l'associazione con metformina. L'associazione di CC con desametasone sembra essere stata dimostrata più efficace del solo CC. Nelle terapie di seconda linea la somministrazione di gonadotropine permette buoni risultati, ma è gravata da un tasso maggiore di effetti collaterali e necessita di un attento monitoraggio, comportando un importante aumento dei costi per ciclo. Tra gli altri farmaci ancora sperimentali, gli inibitori dell'aromatasi dai riscontri dei protocolli di ricerca risultano essere promettenti per il futuro.

Bibliografia essenziale

1. National Collaborating Centre for Wom-

en's and Children's Health / National Institute for Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG Press 2004.

2. Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochr Datab Syst Rev* 2009, Issue 4.
3. Bayram N, vanWely M, van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochr Datab Syst Rev* 2004.
4. El Daly AA, Al-Fozan HM, Al-Inany HG, et al. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *Cochr Datab Syst Rev* 2006.

PCOs in postmenopause

Cecilia Motta

UOC di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un'endocrinopatia che si manifesta all'incirca nel 6-10% delle donne in età fertile e si caratterizza per la presenza di iperandrogenismo, oligo-anovulazione cronica e ovaie di aspetto policistico all'ecografia pelvica ⁽¹⁾.

Molte donne affette da PCOS presentano una serie di alterazioni metaboliche, fra cui insulino-resistenza con iperinsulinemia e dislipidemia, fattori che con il tempo possono portare allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 (DM2), sindrome metabolica (SM) e malattie cardiovascolari. Solo pochi studi, però, hanno analizzato la storia naturale della PCOS in età avanzata ⁽²⁾.

Nelle donne gli androgeni circolanti sono prodotti dalle ovaie, dai surreni e dalla conversione periferica; rappresentano i precursori della biosintesi degli estrogeni, che inizia a ridursi circa 3-4 anni prima della menopausa. Contemporaneamente, i valori basali di androgeni

ovarici si riducono lievemente e rimangono poi relativamente stabili durante la menopausa, mentre gli androgeni surrenalici iniziano a ridursi sin dall'età di 30 anni. In post-menopausa le cellule della teca, iperplastiche, continuano comunque a secernere androgeni e, nonostante il numero di queste cellule si riduca con l'età, donne precedentemente affette da PCOS, presentano valori di androgeni circolanti maggiori rispetto a donne sane di pari età ^(2,3); inoltre, l'iperandrogenismo è esacerbato dalla riduzione della sintesi di SHBG.

Scarse sono le evidenze riguardo al riscontro di eventi cardiovascolari in donne con PCOS in età fertile ⁽³⁾. Un fattore cruciale per poter stabilire il rischio di tali malattie è la definizione stessa di PCOS; spesso gli studi non sono confrontabili a causa dei diversi criteri diagnostici utilizzati; donne con fenotipo classico (criteri NIH 1990) presentano un iperandrogenismo più grave e un maggior grado di

irregolarità mestruali, sono più obese, con maggior insulino-resistenza ed un maggior numero di fattori di rischio per lo sviluppo di DM2 e malattie cardiovascolari rispetto a pazienti affette da PCOS diagnosticate seguendo altri criteri: infatti, pazienti non iperandrogeniche presentano un profilo metabolico più favorevole, spesso non distinguibile da quello di donne sane ⁽¹⁾.

L'insulino-resistenza (IR) è presente in circa il 60-80% delle donne affette da PCOS e nel 95% delle donne obese affette da PCOS ⁽¹⁾, con l'obesità e la PCOS che agiscono in modo indipendente e sinergico nello sviluppo di IR. Queste donne, quindi, presentano un rischio notevolmente aumentato di sviluppare alterata tolleranza glicidica e DM2; sembra che fino al 40% di esse sviluppino tali malattie prima dei 40 anni ⁽¹⁾. La dislipidemia è molto comune e si può presentare con diversi pattern, più frequentemente con bassi livelli di colesterolo HDL, ipertrigliceridemia e LDL aumentate e qualitativamente alterate ⁽¹⁾, alterazione lipidica simile a quella osservata nel DM2, conseguenza dell'insulino-resistenza e dell'iperandrogenismo. L'IR è inoltre il cardine della Sindrome Metabolica (SM), definita dalla presenza di adiposità viscerale, ipertensione arteriosa, alterata glicemia a digiuno, bassi valori di colesterolo HDL e ipertrigliceridemia. Circa il 33-47% delle donne affette da PCOS negli USA è affetta anche da SM, prevalenza maggiore di 2-3 volte rispetto a quella della popolazione sana di pari età; in altri paesi tale prevalenza è minore, a causa della minore frequenza di obesità nella popolazione generale ⁽³⁾.

Esistono comunque scarse evidenze che supportino la presenza di un'aumentata e/o prematura mortalità per malattie cardiovascolari, e di un'aumentata incidenza di queste malattie in donne affette da PCOS; in realtà, l'aumentata prevalenza del rischio cardiovascolare in queste pazienti è solo dedotta da stime eseguite sulla presenza di fattori di rischio ⁽³⁾. La scarsità di evidenze è dovuta ai criteri diagnostici utilizzati, che si sono modificati negli anni, a studi eseguiti su uno scarso numero di pazienti, soprattutto in età fertile, senza un adeguato

follow-up, ed al fenotipo della PCOS che si attenua con l'avanzare dell'età ⁽³⁾; ulteriori fattori di confondimento sono l'effetto che le terapie possono avere sullo sviluppo di queste malattie ed il fatto che pochi hanno studiato donne in post-menopausa ⁽⁴⁾.

È documentata una maggior prevalenza di markers di aterosclerosi in donne con PCOS rispetto ai controlli, di pari età e BMI. Sono stati presi in considerazione diversi parametri, quali alterazioni ecocardiografiche, markers di disfunzione endoteliale e infiammazione cronica, alterazioni dei parametri dell'emostasi, dei valori di PAI-I, del rapporto intima-media e presenza di calcificazioni a livello coronarico ⁽¹⁾. Come già accennato, invece, gli studi che analizzano la morbilità e la mortalità cardiovascolare non sono conclusivi: i primi hanno riscontrato solo un'aumentata morbilità per eventi cerebrovascolari ⁽¹⁾; nel 2008, invece, un sottostudio del WISE ⁽⁴⁾ ha evidenziato che la PCOS si associa ad un maggior numero di eventi cardiovascolari. Studi eseguiti su donne in post-menopausa, inoltre, hanno riscontrato un'associazione fra malattie cardiovascolari e caratteristiche cliniche deponenti per una precedente diagnosi di PCOS (ad es. storia di irregolarità mestruali) ⁽¹⁾.

Si può quindi ipotizzare che donne affette da PCOS siano esposte per un periodo di tempo più lungo, rispetto a donne sane, ai suddetti fattori di rischio; comunque le evidenze di una precoce presentazione di malattie cardiovascolari sono scarse; queste tuttavia si presentano in post-menopausa, ma non è chiaro se più frequentemente rispetto alla popolazione generale.

Scarse sono inoltre le evidenze riguardo all'incidenza di neoplasie in post-menopausa: sembra comunque essere presente in queste pazienti un maggior rischio di sviluppare carcinoma endometriale e cancro della mammella, soprattutto a causa dell'anovulazione cronica. Altri fattori di rischio riconosciuti sono l'obesità, la nulliparità e l'iperandrogenismo ⁽⁵⁾.

Donne affette da PCOS vanno quindi trattate precocemente, non solo per curare l'irsutismo e l'infertilità, ma anche per prevenire

l'insorgenza di tutta la serie di fattori di rischio per il futuro sviluppo di DM2, malattie cardiovascolari e neoplasie.

D'altra parte, però, è interessante notare come la presenza di iperandrogenismo in menopausa possa essere in qualche modo protettiva riguardo allo sviluppo di demenza: parte degli estrogeni viene prodotta a livello cerebrale dall'aromatasi, enzima che catalizza la trasformazione di estrogeni a partire dagli androgeni circolanti, e sembra che gli estrogeni abbiano diverse azioni neuroprotettive, sia *in vitro* che *in vivo* ⁽⁶⁾.

Bibliografia essenziale

1. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2038-49.
2. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, et al. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000, 73: 724-9.
3. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003, 24: 302-12.
4. Shaw LJ, Merz CNB, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1276-84.
5. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001, 7: 522-5.
6. Butler HT, Warden DR, Hogervorst E, et al. Association of the aromatase gene with Alzheimer's disease in women. *Neurosci Lett* 2010, 468: 202-6.

Recommendations

Anna Pia

SCDU Medicina Interna I, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

La PCOS è la patologia endocrino-metabolica più comune nelle donne in età fertile, ma a tutt'oggi esistono ancora controversie sui criteri diagnostici e sul management dell'infertilità, oltre all'assenza di linee guida sul follow-up delle complicanze a lungo termine. La consensus NIH del 1990 utilizza come criteri diagnostici la presenza di iperandrogenismo (clinico e/o biochimico) e di oligo-anovulazione, mentre i criteri di Rotterdam-ESHRE/ASRM (2003) e dell'AES (2006) sono meno restrittivi e considerano anche la presenza di ovaie policistiche all'ecografia. Sul criterio ecografico vanno fatte alcune precisazioni.

- La presenza di cisti ovariche non è una con-

dizione necessaria per la diagnosi di PCOS e, viceversa, la presenza di cisti ovariche non necessariamente implica la presenza di PCOS.

- La diagnosi ecografica, su cui poggiano le definizioni di Rotterdam e dell'AES, richiede il rispetto di criteri stringenti (≥ 12 follicoli di 2-9 mm e/o volume ovarico > 10 ml), che spesso però non sono utilizzati nella pratica clinica, se non in centri con competenze specifiche.
 - L'esame dovrebbe essere fatto da personale competente, con tecnica trans-vaginale, in fase follicolare e senza terapie in grado di interferire con gli estrogeni.
- Come surrogato dell'ecografia ovarica, re-

centi studi prospettano l'impiego del dosaggio sierico dell'ormone anti-mulleriano (AMH), le cui concentrazioni correlano con il numero dei follicoli antrali.

Tutte le consensus raccomandano l'esclusione di cause secondarie di iperandrogenismo ed infertilità, quali l'iperplasia surrenalica congenita (forme late-onset), i tumori secernenti androgeni, l'iperprolattinemia.

Esami raccomandati alla diagnosi sono:

- testosterone totale, o meglio ancora, il testosterone libero, calcolato in modo indiretto mediante dosaggio di SHBG, utilizzando la formula di Vermeulen (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>); il dosaggio di altri androgeni (DEAS, androstenedione) è facoltativo;
- per la diagnosi differenziale si raccomanda il dosaggio di PRL, TSH (per escludere iperPRL e tireopatie), FSH/LH (per escludere insufficienza ovarica; l'aumento relativo di LH rispetto a FSH non è un criterio diagnostico), 17OH-progesterone in fase follicolare (per escludere deficit 21-idrossilasi), test di Nugent (nel sospetto di ipercortisolismo).

NB: gli esami ormonali vanno effettuati dopo sospensione di estroprogestinici. Nella donna in età fertile con oligomenorrea *in primis* va esclusa la gravidanza (dosaggio β hCG).

Fatta la diagnosi, occorre ricercare le complicanze metaboliche, tenendo conto che l'obesità (presente nel 40-60% dei casi) è spesso associata ad un quadro clinico endocrino/metabolico più severo. Alla diagnosi e nel follow-up sono utili OGTT (in alternativa, glicemia basale + HbA1c) + colesterolo totale, HDL, trigliceridi.

PCOS e infertilità. Prima di iniziare una terapia per l'infertilità nella donna con PCOS, è utile effettuare una valutazione basale della coppia, che include l'esame del liquido seminale. Nelle donne in sovrappeso/obese è indicato *in primis* il calo ponderale, poiché l'ovulazione può essere ripristinata anche con una modesta perdita di peso (5-10% del peso iniziale). In caso di insuccesso, è indicato un approccio farmacologico multistep. Il clomifene general-

mente è il farmaco di prima scelta, con induzione dell'ovulazione fino al 60-80% dei casi, con percentuale cumulativa di nati vivi fino al 40% (risultati migliori in pazienti con BMI < 30). La resistenza al farmaco può essere ridotta con: 1) riduzione del BMI; 2) pre-trattamento con estroprogestinici; 3) associazione con desametasone. Nel 5% dei casi il clomifene può indurre gravidanze multiple, con maggior morbilità neonatale e materna. Non vi è rischio di parti gemellari con la metformina, che avrebbe un effetto indipendente dal peso. La metformina, pur non essendo un farmaco specifico per l'infertilità, può determinare il ripristino di ovulazione spontanea nel 34-85% dei casi e può essere utilizzata da sola o in associazione al clomifene. La relativa superiore efficacia del clomifene nei confronti della metformina è ancora oggetto di discussione e spesso la discordanza tra i vari studi può derivare dalla mancata stratificazione dei risultati sulla base del BMI e dall'eterogeneità della patologia stessa, con differenze nel grado di iperandrogenismo e nel genotipo. Secondo una recente consensus, l'impiego della metformina non dovrebbe essere routinario, salvo nelle donne con intolleranza glucidica (consensus 2008). Nei casi di insuccesso, il trattamento di seconda scelta è rappresentato dalle gonadotropine.

Per quanto riguarda la **storia naturale della patologia dopo la menopausa**, gli studi sono assai limitati. Nel management delle pazienti con PCOS bisogna tener presente le complicanze della patologia a breve e a lungo termine:

- diabete mellito tipo 2 (rischio maggiore nella pazienti obese e con familiarità per diabete);
- sindrome metabolica (fino al 40% dei casi, già prima dei 40 anni);
- dislipidemia, ipertensione, alterazioni dell'endotelio, steatosi epatica;
- OSAS (importante indagare i disturbi del sonno e, se presenti, utile la polisonnografia);
- carcinoma endometriale (importante la prevenzione in età fertile con EPO o con progestinico);
- s. depressiva;
- aumentato rischio cardiovascolare (dimo-

strato l'aumento di numerosi fattori di rischio cardiovascolare, ma disponibili pochi studi su morbilità e mortalità CV).

A fronte delle complicanze, l'iperandrogenismo sembra svolgere un'azione protettiva sullo sviluppo di osteoporosi (anche in presenza di amenorrea) e sullo sviluppo di demenza post-menopausale.

L'endocrinologo nel management della PCOS deve coinvolgere il ginecologo nel periodo riproduttivo della donna, mentre deve sensibilizzare il medico di famiglia sulla necessità di prevenzione, terapia e stretto monitoraggio delle complicanze a lungo termine, specie nel periodo post-menopausale.

Bibliografia essenziale

1. Barbieri RL, Ehrmann D. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adult. www.uptodate.com
2. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickley TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007, 370: 685-97.
3. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fert Steril* 2008, 89: 505-22.
4. Barbieri RL. Editorial: clomiphene versus metformin for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: The winner is ... *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 92: 3399-401.
5. Fenton A, Panay N. Management of polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: a medical black hole. *Climateric* 2008, 11: 89-90.

Domenica 7 novembre 2010



Meet the expert

8.30 - 9.30

Aula 1

FNA biopsy of thyroid nodules

Aula 2

Current management of hyponatremic syndromes

Alessandro Peri¹, Umberto Goglia², Ferdinando Valentini³

¹*Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Centro di Ricerca, Trasferimento ed Alta Formazione per lo Studio delle Malattie Croniche, Infiammatorie, Degenerative e Neoplastiche per lo Sviluppo di Nuove Terapie (DENOThe), Università degli Studi di Firenze*

²*Dipartimento di Endocrinologia e Scienze Mediche, Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica, Ospedale San Martino, Genova*

³*U.O. di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Specialistica, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma*

Le iponatremie rappresentano un importante problema clinico. Infatti, ridotte concentrazioni plasmatiche di sodio sono presenti nel 15-30% dei pazienti ospedalizzati e le manifestazioni cliniche correlate all'iponatremia spaziano da lievi alterazioni neurocognitive fino a stati di confusione mentale, convulsioni, coma, a seconda dell'entità e della velocità di insorgenza di questa alterazione elettrolitica. Vale la pena ricordare che di recente sono stati messi in relazione anche con lievi forme di iponatremia sia disturbi dell'equilibrio, con conseguente maggiore incidenza di cadute (1), sia significativa demineralizzazione ossea, con aumentato rischio di osteoporosi (2). Questi dati confermano che anche alle alterazioni più modeste della natremia va dedicata attenzione da parte del clinico.

La maggior parte delle sindromi iponatremiche si presenta con ridotta osmolalità plasmatica. Il trattamento deve tenere in con-

siderazione principalmente il volume extracellulare: nel caso di forme di iponatremia con deplezione di volume (iponatremie ipovolemiche, ad es. in caso di perdite gastrointestinali, morbo di Addison, uso di diuretici, nefropatie sodio-disperdenti, "cerebral salt wasting syndrome"), il trattamento consiste nella somministrazione di liquidi per os e/o di soluzione salina isotonica e.v. In caso di espansione di volume (iponatremie ipervolemiche), come si realizza ad es. nella cirrosi epatica, nello scompenso cardiaco, nella sindrome nefrosica, o nelle forme normovolemiche [sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), ipocortisolismo, ipotiroidismo], oltre all'identificazione ed al trattamento della patologia specifica, la modalità di correzione dell'iponatremia dipende dalla presenza o meno di segni/sintomi ad essa associati. Nelle forme asintomatiche di norma si ricorre a restrizione idrica (in principio apporto di liquidi nelle 24 ore in-

feriore di 500 ml rispetto alla diuresi), mentre nelle forme sintomatiche si deve procedere alla somministrazione e.v. di soluzione salina ipertonica (NaCl 3%). Può essere di aiuto anche l'utilizzo di diuretici dell'ansa, come la furosemide, per promuovere l'eliminazione di acqua e quindi limitare l'espansione dei fluidi extracellulari. Infatti, la diuresi indotta dalla furosemide ha un'osmolalità equivalente ad una salina emitonica, capace quindi di favorire la correzione dell'iponatremia. È fondamentale mantenere un'adeguata velocità di correzione dell'iponatremia, per evitare eventuali danni causati da rapida disidratazione cellulare, fino alla conseguenza estrema della mielinolisi centrale pontina. La raccomandazione è di contenere entro 8-10 mEq/l l'incremento della natremia nell'arco delle 24 ore.

In anni recenti si è concretizzata la possibilità di impiegare, nel trattamento delle iponatremie normo- ed ipervolemiche, farmaci capaci di antagonizzare il recettore V2 dell'ADH. Questa nuova classe di molecole, rappresentata da antagonisti non peptidici del recettore V2, denominati *vaptani*, si differenzia dai diuretici classicamente utilizzati per l'interessante e specifica capacità di determinare esclusiva escrezione di acqua (azione acquaretica) (3). Esempi di molecole appartenenti a questa nuova classe di farmaci sono il tolvaptan, il lixivaptan, il satavaptan ed il conivaptan, che si distinguono tra loro per la diversa affinità e selettività di legame al recettore V2. La doppia attività sul recettore V1a e V2 del conivaptan (o YM 087) è stata ritenuta di particolare interesse per i pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio. Infatti, questi pazienti possono trarre beneficio dall'aumentata gittata cardiaca, dalle ridotte resistenze periferiche e dalla ridotta pressione arteriosa dovute all'antagonismo sul recettore V1a, nonché dalla riduzione dei liquidi corporei totali e del precarico cardiaco e dall'incremento della natremia indotti dall'antagonismo sul recettore V2. In diversi *trial* il conivaptan si è dimostrato efficace nel normalizzare la natremia, con un soddisfacente profilo di sicurezza, e questo farmaco è stato approvato dalla Food and Drug Administration già

nel dicembre 2005, per uso a breve termine e.v. per la correzione delle iponatremie normo- o ipervolemiche in pazienti ospedalizzati. L'efficacia del tolvaptan (o OPC 41061) in pazienti con iponatremia normo- o ipervolemica è stata dimostrata in due *trial* multicentrici di fase 3, randomizzati, condotti in doppio cieco *vs.* placebo (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyposodiemia 1 and 2, SALT 1-2) (4), in cui un totale di 448 pazienti è stato trattato per 30 giorni (15-60 mg/die), e successivamente confermata dallo studio SALTWATER, in cui 111 pazienti sono stati trattati per un tempo medio di quasi 2 anni (5). Il tolvaptan è stato il primo, e finora unico, vaptano ad essere stato approvato dalla Commissione Europea (agosto 2009) per il trattamento dell'iponatremia nella SIADH, in somministrazione orale monogiornerale. Il farmaco è stato registrato recentemente anche nel nostro paese.

Nell'algoritmo terapeutico per il trattamento delle iponatremie normo- ed ipervolemiche i vaptani promettono di colmare una lacuna finora presente e di potere sostituirsi alla restrizione idrica, non priva di problematiche soprattutto nella gestione domiciliare cronica, nel trattamento delle forme asintomatiche o lievemente sintomatiche. Considerata l'efficacia ed il profilo di sicurezza di questa classe di farmaci, i vaptani appaiono utilizzabili, se gestiti in maniera corretta, anche nelle forme moderatamente sintomatiche (nausea, confusione mentale, disturbi dell'equilibrio), come possibile alternativa all'infusione di salina ipertonica, che rimane invece il *gold standard* nel trattamento delle forme clinicamente più severe.

Bibliografia essenziale

1. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Am J Med 2006, 119: 71e1-71e8.
2. Verbalis JB, Barsony J, Sugimura Y, et al. J Bone Miner Res 2010, 25: 554-63.
3. Chen S, Jalandhara N, Batlle D. Nat Clin Pract Nephrol 2007, 3: 82-95.
4. Schrier RW, Gross P, Gheorghiane M, et al. N Engl J Med 2006, 355: 2099-112.
5. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. J Am Soc Nephrol 2010, 21: 705-12.

Aula 3

Menstrual disturbances in the adolescent

Aula 4

Non-insulin treatment in the elderly diabetic

Francesco Calcaterra

UOT di Diabetologia-Endocrinologia, ULSS 4 Regione Veneto

L'obiettivo fondamentale della gestione terapeutica di ogni soggetto con diabete mellito è rappresentato dal raggiungimento e dal mantenimento di un controllo glicemico ottimale, cioè quanto più vicino possibile a quello del soggetto sano, al fine di ridurre le complicanze micro e macroangiopatiche. Il parametro fondamentale per la valutazione del compenso metabolico e per la conseguente gestione terapeutica rimane sempre la glicemia, intesa sia come tale, sia come media giornaliera degli ultimi due-tre mesi, cioè l'emoglobina glicata (HbA_{1c}). Ancora poco chiaro è il ruolo da assegnare alla glicemia post-prandiale, che da alcuni viene considerata come fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Le linee guida dell'ADA e gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito individuano degli obiettivi perseguibili e che dovrebbero minimizzare il rischio di ipoglicemia:

- HbA_{1c} <7.0% (<6.5% in singoli pazienti);
- glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl;
- glicemia post-prandiale < 180 mg/dl.

Questi obiettivi nel diabetico in età avanzata vengono rivisti, in considerazione del grado di efficienza psico-fisica e delle condizioni cliniche del paziente. Inoltre, spesso gli anziani si alimentano in modo incongruo, talora saltano i pasti o li riducono a spuntini frugali, consumano il pasto serale molto presto, allungando così il periodo di digiuno notturno. Si rende, pertanto, necessario un approccio assoluta-

mente personalizzato, che tenga conto, oltre a quanto detto sopra, dell'aspettativa di vita, che deve essere sufficiente per raccogliere i benefici di una gestione intensiva del diabete a lungo termine, delle capacità cognitive, comportamentali e motorie, delle comorbilità presenti, delle eventuali disabilità e complicanze dovute al diabete. Si possono quindi distinguere i diabetici in due gruppi:

1. pazienti non fragili;
2. pazienti fragili.

Il primo gruppo, secondo gli Standard of Care dell'ADA, quelli dell'American Geriatric Society, quelli dell'European Union Geriatric Medicine Society e secondo gli Standard Italiani per la Cura del diabete mellito, dovrebbe avere come obiettivo una HbA_{1c} tra 6.5 e 7.5%; il secondo gruppo, una HbA_{1c} tra 7.5 e 8.5%. Da tenere presente che il valore di HbA_{1c} negli anziani può essere sottostimato per l'aumentata emocateresi splenica e della frequente malnutrizione calorico-proteica.

Se questi sono gli obiettivi da perseguire, è da ricordare comunque che al momento sono pochi gli studi clinici controllati sui benefici a lungo termine di uno stretto controllo glicemico nei diabetici anziani. I dati dello studio UKPDS evidenziano nei diabetici nel range di età più elevato che una riduzione della HbA_{1c} dell'1% si associa ad una riduzione del 37% delle complicanze microvascolari e del 21% degli eventi avversi legati al diabete. Altri studi, con numerosità relativamente scarsa, hanno

dimostrato che un elevato tasso di mortalità e complicanze si correla con uno scarso controllo glicemico. È da tenere comunque sempre presente che un incremento del rischio di eventi cardiovascolari può essere attribuibile all'aumento della frequenza di episodi ipoglicemici correlato ad un approccio terapeutico intensivo, messo in atto per raggiungere gli obiettivi prefissati. Nel VADT, che è, assieme all'ACCORD e all'ADVANCE, uno dei tre recenti trials progettati per valutare se uno stretto controllo glicemico possa ridurre i problemi cardiovascolari, è stato rilevato come il maggior predittore di infarto o ictus non sia l'iperglicemia, quanto piuttosto il suo contrario, valori glicemici troppo bassi. Non c'è alcun dubbio, tuttavia, che un buon controllo glicemico debba essere perseguito anche nel paziente anziano, in cui risulta essenziale per il miglioramento dello stato funzionale complessivo, attraverso i suoi effetti sulla visione, sulla forza muscolare e

sull'equilibrio, sulle prestazioni cognitive e sul controllo dei sintomi.

Bibliografia essenziale

1. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. California Healthcare Foundation/American Geriatric Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes: Guidelines for improving in the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003, 51 (5 Suppl Guidelines): S265-80.
2. Standard of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009, 32 (Suppl 1).
3. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. AMD e SID. Ed. Informatica 2010.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009, 360: 129-39.

Il diabete mellito di tipo 2 nell'anziano

Maurizio Nizzoli

U.O. Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì

La prevalenza del diabete mellito nella popolazione di età > 65 anni è del 20% ed è in continuo aumento. Negli annali AMD risulta che il 36.2% dei diabetici assistiti ha una età compresa tra i 65 e 75 anni, e il 26.7% una età > 75 anni. Dati non dissimili sono quelli dello studio NHANES III, dove il diabete noto di tipo 2 ha una prevalenza del 15.3% e quello non noto del 6.9%. I dati ISTAT indicano che l'Italia, pur essendo il quarto paese in termini demografici, è il più anziano d'Europa, con 142 anziani per ogni 100 giovani (con età < 15 anni) e la vita media è di 84 anni per le donne e 78 per gli uomini.

L'invecchiamento di per sé costituisce un fattore di rischio per diabete. La tolleranza al glucosio peggiora nel tempo per l'intervento di diversi fattori: diminuisce la secrezione insulinica, aumenta l'insulino-resistenza soprattutto

a livello muscolare, diminuisce la massa magra, aumenta la massa grassa con distribuzione di tipo viscerale, diminuisce l'attività fisica, diminuisce l'efficienza del sistema incretinico, è frequente la comorbilità e la politerapia conseguente. La glicemia aumenta con l'età: per ogni decade di età il valore a digiuno aumenta di 0.7-2 mg/dl, quello dopo carico di 6-15 mg/dl. Ciononostante, sia la diagnosi di diabete sia i target glicemici per un buon controllo della malattia si basano sul valore della glicemia indipendentemente dall'età.

Il diabete di tipo 2 nell'anziano rappresenta una popolazione molto eterogenea per durata di malattia, rischio di complicanze, comorbilità e aspettativa di vita. In particolare, questo ultimo aspetto e i dati di prevalenza del diabete nell'anziano ci inducono a valutare nuove complicanze oltre a quelle da sempre ricono-

sciute. Accanto a quelle microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia, correlate alla durata di malattia e al grado di compenso) e a quelle macroangiopatiche (principale causa di mortalità e morbilità), possiamo riconoscere come nuove complicanze tardive quelle che comunemente facciamo rientrare nella “sindrome geriatria”, che è caratterizzata da:

- disturbo della funzione cognitiva;
- depressione;
- malnutrizione;
- declino della funzione fisica;
- disabilità;
- rischio di caduta e frattura;
- dolore cronico;
- incontinenza urinaria.

Deterioramento cognitivo. Diversi studi trasversali e longitudinali hanno evidenziato un legame tra diabete e demenza, apparentemente correlato alla durata di malattia, al grado di compenso metabolico, a severità e numero degli episodi ipoglicemici. Il rischio di demenza è di circa 1.5 volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica. Dallo studio di Framingham, il diabete mellito è risultato un fattore di rischio indipendente per malattia di Alzheimer ed è particolarmente evidente quando la malattia esordisce prima dei 65 anni.

Depressione. Il diabete mellito raddoppia il rischio di sviluppare depressione, che a sua volta si associa a uno scadente compenso metabolico. Sebbene non siano ancora chiari i meccanismi, il mancato riconoscimento della depressione può avere certamente un impatto negativo sulla gestione della malattia e sulla qualità della vita.

Malnutrizione. Una condizione di malnutrizione è frequente nella popolazione anziana per numerosi fattori fisici e socio-economici. Possiamo avere: una malnutrizione in eccesso, responsabile della sindrome metabolica, la cui frequenza nello studio Italiano ILSA è del 31% negli uomini e ben del 59% nelle donne, nella fascia di età compresa tra i 65 e 84 anni; una malnutrizione per difetto, per perdita della massa magra correlata sia all'invecchiamento, sia al diabete fino ad arrivare alla sarcopenia. La malnutrizione comporta una riduzione della

forza fisica, con conseguente maggior rischio di disabilità, morbilità e mortalità.

Disabilità. Numerosi studi hanno dimostrato una maggiore prevalenza di disabilità clinica e subclinica nei pazienti diabetici, rispetto ai loro coetanei, che sembra correlata alla durata di malattia. L'arteriopatia periferica, la neuropatia, l'obesità, la depressione, la compromissione visiva e la comorbilità sono risultati essere i maggiori fattori di rischio.

Rischio di caduta e frattura. Sono numerose le evidenze che indicano come il diabete mellito, in particolare se insulino-trattato, sia uno dei maggiori fattori di rischio di caduta e il rischio di frattura è del 50% maggiore rispetto alla popolazione non diabetica.

Ipoglicemia. Il diabetico anziano è a maggior rischio di ipoglicemia rispetto a quello giovane. I fattori predisponenti sono numerosi: la scadente compliance dietetica e farmacologica, la disabilità, la compromissione dello stato cognitivo, l'insufficienza epatica e renale, la terapia insulinica e ipoglicemizzante orale (in particolare farmaci insulino-secretori). I segni adrenergici premonitori dell'ipoglicemia (cardiopalmo, sudorazione, tremori, nervosismo, senso di fame) possono essere assenti o molto attenuati per la neuropatia autonoma. I sintomi secondari alla neuroglicopenia molto spesso sono sottovalutati o mal interpretati dai familiari e dai clinici, e la risposta degli ormoni contro-insulari si instaura su valori glicemici significativamente inferiori. All'ipoglicemia è stato attribuito di recente un maggior rischio di mortalità improvvisa, cardiovascolare, di caduta, di frattura e di deterioramento cognitivo.

Il diabetico anziano istituzionalizzato. Costituisce una popolazione numericamente importante, dal 15 al 20% dei residenti in RSA, ma da sempre trascurata nonostante siano i diabetici più fragili. Dai pochi studi si evince come siano trattati in modo molto eterogeneo e a volte approssimativo, per mancanza sia di cultura diabetologica da parte del personale sanitario sia di protocolli assistenziali condivisi. Tutto questo comporta un maggior rischio di ospedalizzazione per condizioni metaboliche acute (comi ipoglicemici e iperosmolari soprattutto).

È questo un campo di impegno non più procrastinabile da parte della comunità scientifica.

Conclusioni. Il diabetologo di fronte a un paziente anziano dovrebbe fare una valutazione delle sindrome geriatriche concomitanti, con l'apporto nei casi più complessi, se necessario, di altri specialisti di tipo multidimensionale. Gli obiettivi del trattamento potranno variare dalla sola attenuazione dei sintomi correlati all'iperglicemia, all'evitare le ipoglicemie e le complicanze acute nel paziente molto fragile. La scelta dovrà tenere in conto anche dell'aspettativa di vita, del grado di istruzione e della condizione socio-economica, e accettare un compromesso tra ciò che *dovrebbe* essere fatto e ciò che *può* essere fatto.

Bibliografia essenziale

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
2. Clinical guidelines for type 2 diabetes in elderly individuals; European diabetes working party for older people 2001-2004.
3. Araki A, Hideki I. Diabetes mellitus and geriatric syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2009, 9: 105-14.
4. Maggi S, et al. Physical disability among older Italians with diabetes, the ILSA study. *Diabetologia* 2004, 47: 1957-62.
5. Selvin E, et al. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S.A. *Diabetes Care* 2006, 29: 2415-9.

Farmaci vecchi e nuovi nella terapia del diabete di tipo 2

Silvia Manfrini

Università Campus Biomedico di Roma

Il trattamento farmacologico del diabete mellito nell'anziano deve tenere conto di diversi fattori legati alla particolare condizione della popolazione senile, che presenta frequentemente comorbidità, un particolare metabolismo dei farmaci, la tendenza alla minore compliance verso i trattamenti. Pertanto, si rende necessaria una scelta terapeutica personalizzata e orientata alla prevenzione delle complicanze acute del diabete e ad un adeguato controllo glicemico.

In generale, possiamo dire che per l'anziano è a disposizione la terapia ipoglicemizzante orale utilizzata nell'adulto, se pur con alcune precauzioni per evitare effetti collaterali importanti, in primis l'ipoglicemia.

Secretagoghi. Le *sulfaniluree* hanno il vantaggio di avere una buona azione ipoglicemizzante e un basso costo, ma presentano un rischio maggiore di ipoglicemia, per cui nell'anziano andrebbe data la precedenza a molecole a breve durata d'azione, quali gliclazide e glipizide. Invece, non andrebbero usate alcune molecole a lunga emivita, come la clorpropamide e la glibenclamide, per evitare episodi

ipoglicemici in fase post-prandiale tardiva o post-assorbitiva. Le ipoglicemie indotte dalla glibenclamide possono risultare più pronunciate, in quanto la molecola tende ad accumularsi all'interno della beta-cellula e i suoi metaboliti conservano un'attività ipoglicemizzante residua. Inoltre, in caso di alterazione della funzionalità renale si può verificare un ulteriore prolungamento dell'episodio ipoglicemico. Le *glinidi*, segretagoghi a meccanismo simile alle sulfaniluree ma con emivita molto breve, possono limitare la probabilità di ipoglicemie nella popolazione senile.

Biguanidi. La *metformina* migliora la sensibilità all'insulina, non dà ipoglicemia né aumento ponderale e ha effetti favorevoli, se pur modesti, sull'assetto lipidico e sullo stress ossidativo. Tra gli svantaggi sono da tener presenti gli effetti collaterali gastro-intestinali e la scarsa efficacia in monoterapia. Nella pratica clinica è da considerare una particolare vigilanza sul VFG, che non deve essere < 30 ml/min, e quindi vanno sempre valutati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale. Al di sotto

di tali valori, infatti, è controindicato l'uso di metformina, dato il maggior rischio di acidosi lattica, complicanza rara ma potenzialmente grave. Pertanto, nei diabetici anziani trattati con metformina il controllo del filtrato glomerulare stimato dovrebbe essere effettuato almeno una volta all'anno e in occasione di ogni incremento posologico. La *fenformina* è maggiormente associata ad acidosi lattica fatale: in Italia è presente in associazione con sulfaniluree, ma nell'anziano in particolare non è consigliata.

Tiazolidinedioni o glitazoni. Classe di farmaci di recente introduzione nella pratica clinica, rappresentata dal rosiglitazone e dal pioglitazone. Hanno il vantaggio di mantenere un buon controllo glicemico nel tempo, di ridurre i livelli circolanti di citochine infiammatorie e di non dare ipoglicemie. Tuttavia, possono dare aumento ponderale, ritenzione idrica e osteoporosi, per cui non devono essere utilizzati nei pazienti con scompenso cardiaco (classi NYHA I-IV) e con edema della macula. Rimane ancora qualche ombra sulla correlazione tra rosiglitazone e infarto del miocardio, nonostante la mancanza di evidenze definitive sull'argomento.

Incretine. Molecole capaci di stimolare la secrezione di insulina e inibire la secrezione di glucagone. L'effetto ipoglicemizzante si associa ad azioni in grado di promuovere la crescita, proliferazione e sopravvivenza delle beta-cellule pancreatiche. Pertanto, rappresentano un approccio più fisiologico e con minori effetti collaterali laddove occorre stimolare la secrezione insulinica.

Gli incretino-mimetici o analoghi del GLP-1 (exenatide), somministrati sottocute, migliorano il compenso metabolico, in particolare la glicemia post-prandiale, riducono il peso corporeo e non provocano ipoglicemia. Tuttavia, sono gravati da effetti collaterali quali nausea e vomito.

Inibitori del DDP-4 (sidagliptin e vildagliptin) sono somministrati per via orale, privi di effetti collaterali gastrointestinali significativi rispetto agli analoghi del GLP-1 e pertanto più accettati dal paziente. Tra gli svantaggi osser-

vati, minore efficacia ipoglicemizzante rispetto agli analoghi del GLP1.

I farmaci ad effetto incretinico-mimetico possono essere considerati promettenti alternative terapeutiche nel paziente anziano, ma l'esiguo numero di dati clinici suggerisce la massima cautela.

Acarbose. Farmaco utile per evitare escursioni glicemiche post-prandiali, caratterizzato da sicurezza per le ipoglicemie e maneggevole in pazienti con comorbilità complesse. Gli svantaggi sono una azione ipoglicemizzante solo modesta ed effetti collaterali fastidiosi, quali flatulenza e meteorismo.

Bibliografia essenziale

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009 – 2010.
2. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. *Diabetes* 1994, 43: 403-10.
3. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in non dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 4059-67.
4. Monami M, Lamanna C, Marchionni M, et al. Comparison of different drugs as add-on treatment to metformin in type 2 diabetes. A metanalysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008, 79: 196-203.
5. Dormandy Ja, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366: 1279-89.
6. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007, 356: 3457-71.
7. Phillips P, Karrasch J, Scott R, et al. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. *Diabetes Care* 2003, 26: 269-73.

Highlights

Aula 5

8.00-9.00

*Male Gonad***Andrea Fabbri, Andrea Lenzi, Francesco Romanelli***Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università di Roma Sapienza; Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma Tor Vergata*

Sebbene la prevalenza del riscontro di ridotti livelli circolanti di testosterone totale negli uomini aumenti progressivamente dal 20 al 50% a partire dalla sesta fino alla nona decade di vita¹, l'utilità della terapia con testosterone negli anziani appare a tutt'oggi controversa. Varie meta-analisi pubblicate, concernenti gli effetti della terapia con testosterone su uomini appartenenti a fasce di età avanzate, dimostrano miglioramenti in alcuni ambiti della funzione sessuale, della densità minerale ossea, della massa magra e della forza muscolare; tuttavia numerose sono le aree di incertezza. Gli studi finora pubblicati sull'argomento, spesso caratterizzati da un numero basso di soggetti arruolati, da *follow-up* brevi (raramente > 6 mesi), dall'elevata percentuale di *drop-out* o dalla presenza di imprecisioni metodologiche, come ad esempio l'assenza di chiari *end-points*, non forniscono evidenze conclusive.

Nonostante gli sforzi di Società Scientifiche congiunte (ISA, ISSAM, EAU, EAA e ASA)² nel definire l'ipogonadismo ad esordio tardivo come sindrome clinico-biochimica, che si configura qualora al sospetto clinico si affianchi il riscontro laboratoristico di deficit androgenico, non esiste un comune accordo sui precisi criteri diagnostici da adottare, sulle modalità di *follow-up*, sulla durata e sulla sicurezza del trattamento ormonale.

Le rinnovate linee-guida della *Endocrine Society* sulla terapia con testosterone³, particolarmente accurate nell'approfondire vari aspetti, quali ad esempio il rischio di insorgenza di

complicanze prostatiche durante il trattamento, la gestione del deficit androgenico correlato all'HIV e ad altre patologie croniche, gli effetti (favorevoli ed avversi) della terapia, offrono numerosi spunti di riflessione, tuttavia risultano ancora contenenti raccomandazioni non estremamente chiare sul preciso *cut-off* di testosterone da applicare in fase diagnostica. Gli Autori difatti si limitano ad indicare la soglia ormonale (300 ng/dl) al di sotto della quale risulterebbe più probabile osservare la comparsa di sintomi e segni caratteristici di ipogonadismo.

In tal senso, risulta conveniente citare il contributo dello *European Male Aging Study* (EMAS) *Group* che in una recente pubblicazione⁴, basata sulle osservazioni effettuate su un campione di più di 3000 uomini di età compresa tra 40 e 79 anni, ha mostrato strette correlazioni tra riduzione del testosterone circolante (totale e libero) e comparsa di specifici sintomi suddivisi in tre classi: sessuali (ridotta frequenza di erezioni mattutine e di pensieri erotici, disfunzione erettile), fisici (incapacità nel cimentarsi in attività fisiche di diversa intensità o nel camminare per distanze > 1 km, ecc.) e psicologici (perdita di energia, tristezza e senso di fatica). La probabilità dei sintomi cresceva in maniera proporzionalmente inversa alla riduzione del testosterone. In particolare, gli Autori riscontravano come a precisi valori soglia di testosterone totale corrispondessero sintomi distinti: a 230 ng/dl riduzione della frequenza di pensieri erotici, a 250 ng/dl disfunzione erettile, a 320 ng/dl riduzione della

frequenza di erezioni mattutine ed a 370 ng/dl diminuzione del vigore; lo stesso accadeva per precisi valori di testosterone libero. Tuttavia, spesso si osservava nei soggetti più anziani una mancanza di associazione tra sintomi classici di ipogonadismo e ridotti livelli di testosterone, come a ricordare quanto è facilmente osservabile nella fascia di età in oggetto (> 60-65 anni), ove la presenza di polipatologie associate, di disabilità motorie, o di terapie farmacologiche preesistenti possono giustificare la presenza di disturbi subdoli e confondenti. Inoltre, è noto che la diversa sensibilità individuale ai livelli di testosterone circolante, dovuta al polimorfismo del numero dei CAG repeats presenti nel recettore androgenico, da sola può giustificare l'assenza di sintomatologia in presenza di livelli androgenici ridotti.

Una recente meta-analisi sugli effetti avversi della terapia con testosterone⁵, condotta su un totale di 51 *trials*, non ha documentato differenze sostanziali tra il gruppo di soggetti trattati con testosterone vs il gruppo dei non trattati/trattati con placebo, nell'incidenza del cancro della prostata, nel numero di biopsie prostatiche effettuate o nei livelli di PSA, nei tassi di morte, di infarto del miocardio, di procedure di rivascularizzazione e di episodi aritmici; non sono risultate significative differenze tra i due schieramenti nell'incidenza di diabete mellito, né sono state segnalate modificazioni rilevanti rispetto ai valori di base dei fattori di rischio cardiometabolici, ad eccezione che per i livelli di colesterolo HDL, significativamente ridotti nel gruppo dei trattati con testosterone. I livelli di emoglobina e di ematocrito sono risultati significativamente più elevati nel gruppo dei soggetti trattati con testosterone, comportando un aumento del rischio di eritrocitosi.

In conclusione, ci si augura per il prossimo futuro di definire un ruolo per il testosterone

libero vs il testosterone totale nella diagnosi di ipogonadismo maschile e indagare sull'affidabilità delle formule suggerite per ricavare mediante calcolo i valori del testosterone libero e del biodisponibile (ad esempio la formula di Vermeulen, rintracciabile gratuitamente sul sito www.issam.ch/freetesto.htm); di verificare l'utilità della determinazione della densità minerale ossea prima e durante la terapia con testosterone; di definire la soglia di ematocrito da utilizzare durante il *follow-up* del trattamento ormonale ed i rischi e i benefici della terapia con testosterone, in particolare nei soggetti diabetici o cardiopatici.

Bibliografia essenziale

1. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 724-31.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009, 21: 1-8.
3. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2536-59.
4. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010, 363: 123-35.
5. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2560-75.

Simposio

9.30-11.00

Aula 1

From the Intersociety Group to the Endocrine Societies Federation

Simposi

11.00-12.30

Aula 1

The tool-box in andrology

(con Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità)

Androtest

Giovanni Corona^{1,2}, Mario Maggi¹

¹Unità di Andrologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze;

²Unità di Endocrinologia, Ospedale Maggiore-Bellaria, Bologna

L'ipogonadismo maschile è una condizione piuttosto frequente nel paziente che lamenta un disturbo della sessualità. In particolare, quando si consideri una soglia di 10.4 nmol/l (300 ng/dl) di testosterone totale, la prevalenza di ipotestosteronemia è di circa il 20%, con percentuali ancora più alte in presenza di diabete mellito o sindrome metabolica. Gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 rappresentano i farmaci di prima linea per il trattamento della disfunzione erettile (DE). Tali farmaci sono estremamente efficaci e privi di importanti effetti collaterali. Recenti studi hanno dimostrato come la correzione di un ipogonadismo anche di lieve entità migliori la risposta clinica a tali farmaci. D'altro canto la presenza di ipogonadismo può

associarsi anche ad altri disturbi della sessualità, come il desiderio sessuale ipoattivo o l'eiaculazione ritardata. Tali evidenze cliniche sottolineano l'importanza dello screening dell'ipogonadismo nel paziente con disturbo della sessualità prima di qualunque approccio terapeutico.

La raccolta di una *accurata anamnesi* rimane il punto cruciale per porre il sospetto di ipogonadismo. Alcuni questionari come il St. Louis University Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM), l'Aging Male Scales (AMS) e il questionario derivato dal Massachusetts Male Aging Study (MMAS) possono essere di ausilio in tal senso, sebbene la loro specificità sia risultata piuttosto bassa. Inoltre, il limite più importante di tali questionari è nella loro stessa

essenza: il questionario è infatti svolto isolatamente dal paziente, che non sempre può riuscire ad interpretare correttamente le domande e a scegliere quindi la risposta più adeguata alla propria situazione. Infine, nessuno di questi strumenti è stato specificatamente pensato per il paziente che lamenta un disturbo della sessualità. Una forma alternativa al questionario del tipo sopra descritto è l'intervista strutturata, dove per "intervista strutturata" si intende una serie di domande che il medico somministra con modalità e ordine predefinito al paziente (spiegate con linguaggio semplice), alle quali poi il medico assegna un punteggio numerico, precedentemente codificato.

L'ANDROTEST rappresenta un'intervista strutturata messa a punto recentemente dal nostro gruppo, specificatamente indirizzata ai pazienti che si rivolgono ad un ambulatorio andrologico per disturbo della sessualità. Si tratta di 12 domande che hanno mostrato una specificità, sensibilità ed accuratezza di circa il 70% nell'identificare un ipogonadismo. In particolare, tali domande riguardano l'età del paziente, l'epoca dello sviluppo puberale, l'anamnesi positiva per alcune patologie specifiche (quali la presenza di una patologia ipofisaria o di criptorchidismo), la vita sessuale e aspetti antropo-

metrici. Ciascuna domanda prevede una risposta graduata, da 0 a 3 secondo una scala del tipo "qualche volta" / "abbastanza spesso" / "spesso" / "sempre", e/o risposte dicotomiche no/sì (0/3 o 0/1). Il punteggio totale varia da un minimo di 1 ad un massimo di 32. Un punteggio più alto identifica una maggiore prevalenza di sintomi correlabili alla presenza di un ipogonadismo. Tale strumento si è dimostrato utile nella quantificazione dei sintomi associati alla presenza di ipogonadismo in diversi studi, sia con disegno trasversale sia longitudinale recentemente pubblicati dal nostro gruppo. Tuttavia, occorre sottolineare come la diagnosi finale di ipogonadismo richieda sempre una conferma biochimica.

Bibliografia essenziale

1. Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al. ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006, 3: 706-15.
2. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl* 2009, 32: 587-98.

Which blood test?

Mauro Schiesaro, F. Presotto

U.O.C. di Medicina Interna, ULSS 17, P.O. Este (PD)

L'aumento della sopravvivenza della popolazione generale e l'osservazione che l'uomo vive mediamente alcuni anni in meno della donna hanno provocato un crescente interesse anche riguardo alla salute del maschio non più giovanissimo. È stato quindi possibile identificare e caratterizzare una serie di modificazioni cliniche e metaboliche, che sono risultate essere dipendenti da modificazioni ormonali legate all'invecchiamento. Questa sindrome clinica nell'arco degli anni è passata attraverso

una serie di definizioni (ADAM, PADAM, AAAD, LOH), ma la definizione di *Sindrome da Carezza di Testosterone* (TDS, Testosterone Deficiency Syndrome) è probabilmente quella più corretta.

La diagnosi di questa patologia si ottiene tramite l'integrazione di sintomatologia clinica da carezza androgenica con il dosaggio del Testosterone circolante. A tale proposito le evidenze scientifiche ci suggeriscono di utilizzare il dosaggio del Testosterone totale, dal momento

che il dosaggio del Testosterone libero (2% del totale circa), sicuramente specchio più fedele della funzione testicolare, non dà risultati attendibili (i metodi di dosaggio più affidabili sono estremamente costosi e non applicabili alla routine). In taluni casi si suggerisce anche di ricorrere all'integrazione con valutazione anche dell'SHBG. Il prelievo deve essere effettuato, al mattino, tra le 7 e le 11 e deve essere ripetuto per conferma a distanza di poche settimane: livelli di Testosteronemia < 8 nmol/L (230 ng/dl) sono francamente patologici e caratterizzano quei soggetti per i quali è indicata la terapia sostitutiva, mentre livelli > 12 nmol/L (350 ng/dl) vengono considerati nella norma. La zona "grigia" compresa tra 8 e 12 nmol/L impone un'attenta valutazione individuale dei soggetti in esame, per escludere altre cause dei sintomi che hanno portato alla valutazione della Testosteronemia. Non vi sono evidenze che il dosaggio anche di altri androgeni diversi dal Testosterone, quali DHT, Androstenedione o DHEA-S, sia di qualche utilità ai fini della diagnosi di TDS. Per una valutazione indiretta del Testosterone libero, può essere utilizzata la formula di Vermeulen, reperibile anche in rete nel sito ISSAM. Una volta dimostrata la TDS, vanno valutati anche LH, solitamente nella norma, ma comunque inappropriato nei confronti della Testosteronemia, e Prolattina.

È ovvio che non è proponibile uno screening di massa per TDS, ma esistono categorie di pazienti, quali, per esempio, quelli affetti da OSAS, HIV, Osteoporosi grave, Diabete mellito tipo 2, Disfunzione erettile (DE), per i quali è assolutamente indicato il dosaggio del Testosterone.

Per quanto riguarda la DE, ormai è da considerarsi non una patologia ma un sintomo. Per questa evoluzione concettuale, la diagnosi eziologica può risultare estremamente complessa e lunga. Un ruolo cardine continuano a rivestire i dosaggi ormonali, in particolar modo il già citato Testosterone, con le medesime implicazioni e limitazioni già descritte in precedenza,

come pure la Prolattina. È invece tuttora in corso la discussione riguardante il possibile utilizzo del dosaggio del TSH come test di screening, ma non vi sono a tale proposito evidenze significative.

Nonostante recenti revisioni sistematiche della letteratura non consentano di stabilire se maschi con DE abbiano una maggiore prevalenza di ipogonadismo o di iperprolattinemia rispetto a maschi che non presentano turbe dell'erezione, e nonostante le cause endocrine di DE non siano certo le più frequenti dal punto di vista epidemiologico, i dosaggi ormonali citati devono essere sempre eseguiti in soggetti con DE. La motivazione è di tipo epidemiologico e clinico, dato che esiste una stretta correlazione tra il sintomo DE ed alcune patologie metaboliche, diabete mellito tipo 2 e dislipidemia in primis, per le quali è stata anche dimostrata una stringente associazione con il deficit androgenico, la cui correzione è in grado di modificare l'andamento delle complicanze e quindi la prognosi. Sulla base di queste considerazioni, è indicato quindi uno studio metabolico del soggetto con DE, almeno per quanto riguarda il profilo glucidico e lipidico, nonché lo studio diagnostico di altre patologie con andamento cronico (epatopatie, nefropatie, eteroplasie) che possano essere suggerite dall'esame clinico del paziente.

Bibliografia essenziale

1. Bhasin S, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2536-59.
2. Tamler R. Diabetes, obesity and erectile dysfunction. *Gen Med* 2009, 6 Suppl.1: 4-16.
3. Qaseem A, Snow V, et al. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2009, 151: 639-49.

When an UltraSound assessment?

Andrea Isidori

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma Sapienza

andrea.isidori@uniroma1.it

High-frequency ultrasonography (US) is the modality of choice for the evaluation of scrotal pathology. Testis imaging is required when a patient complains of testicular pain, scrotal swelling, or feeling of a lump in the scrotum. The use of high frequency transducers can detect intrascrotal mass with nearly 100% accuracy. Besides, the scrotal scan can demonstrate most parts of the male reproductive system including the testes, mediastinum, rete testes, and epididymis.

The first objective in a scrotal US is to distinguish intratesticular from extratesticular masses. Extratesticular masses are usually obviously benign cystic lesions and even if solid, are so rarely malignant that a conservative approach is usually adopted. Primary solid neoplasms are considered rare among paratesticular lesions, with a 3-16% prevalence of all patients referred for scrotal ultrasonography. The most common benign extratesticular neoplasms are lipomas of the spermatic cord and adenomatoid tumours, mainly of the epididymis.

In the presence of an intratesticular mass, the objective of the scan is to try to differentiate benign from malignant lesions. Ideally, scrotal US should distinguish between tumourous and non-tumourous lesions. US now allows a better characterization of many benign intrascrotal lesions that can be treated with non-surgical management or testicular-sparing surgery. Most testicular tumours present as palpable mass, but not all palpable masses are malignant tumours, nor are all testicular lesions palpable.

Unsuspected non-palpable intratesticular lesions are nowadays found with increased frequency at routine scans for infertility. Up to 10% of these lesions are tumours, half of which will prove to be malignant. About 10 years ago, the leading concept was that was impossible to distinguish the latter from the few benign

masses, at least with any accuracy. Virtually all intratesticular masses were therefore treated by radical orchiectomy. This approach can no longer be accepted. It is now clear that clinical and radiological findings need to be merged on the basis of pre-defined criteria, in order to improve the diagnostic process and categorisation accuracy. In order to provide physicians with an accurate “non-invasive” diagnosis, ultrasound findings should be merged with clinical and laboratory data; nevertheless, the diagnostic process must adhere to a precise protocol to avoid subjective interpretation.

The first step in describing an intratesticular lesion is to define it as tumourous (proliferating) or non-tumourous (non-proliferating) and the second is to judge it as “probably benign”, “undetermined” or “probably malignant”. Even though some of these lesions are very small, a categorisation should be attempted anyway. Active surveillance – especially in such cases – can avoid unnecessary surgery, or support a testis-sparing approach instead of a radical orchiectomy. We suggest repeated follow-up scans during which the adherence to pre-defined benignity or malignancy criteria should be checked, possibly in a “blinded fashion”, and compared to the findings of the previous examination. Repeated scanning would allow obtaining the necessary clinical data to interpret functionally the US findings. Such approach requires a deep knowledge of the histopathological pictures associated with certain conditions (i.e. genetic disorders, cryptorchidism, surgical manipulation, hormonal abnormalities).

The large majority of malignant intratesticular tumours are focal, solid and hypoechoic to normal testicular tissues, independently of any associated cystic degeneration. However there are a number of exceptions, as tumours

can be multi-focal, calcified, necrotic or occur in a homogeneously hypoechoic testes.

There are other pathologies of the testis and scrotum that can be studied and characterized by high frequency US, e.g. hydrocele, haematocoele and pyocoele, spermatocele, epididymal cyst, epididymitis, varicocele, torsion, scrotal pearls and microlithiasis.

Testicular microlithiasis (TM) is an uncommon condition characterized by intratubular calcifications within a multilayered envelope, usually discovered incidentally at ultrasonography. Although minor microcalcification within a testis is considered normal, the typical US appearance of TM is of multiple nonshadowing echogenic foci measuring 2-3 mm, and randomly scattered throughout the testicular parenchyma. The clinical significance of testicular microlithiasis remains unclear. It has been associated with an increased incidence of testicular tumours, so the patient must be observed with routine ultrasound examinations and serum tumour markers.

Duplex and colour Flow Doppler are necessary for a complete evaluation of normal and pathological findings. The superior detection of slow flow velocity is essential to evaluate the small intratesticular and intralesional vessels. The application of colour-Doppler is particularly useful in establishing the diagnosis of testicular torsion, scrotal trauma, testicular abscess and varicocele. Besides, flow studies are

helpful in the differential diagnosis of small unsuspected non-palpable lesions, as they can demonstrate an increased vascularity in most malignant tumours, helping to better define testicular involvement, margins, cystic degeneration and any necrotic areas of the lesion. However the presence of hypervascularity is not specific enough for a diagnosis of malignancy. The use of intravascular contrast agents in US has grown considerably in recent years and has acquired a role in selected cases, as it may improve the sensitivity of blood-flow detection in scrotal lesions or in the acute scrotum. This approach could enable an attempt to quantify vascular inflow and outflow from the testis; however, standardised data are not yet available.

Bibliografia essenziale

1. Lenzi A, Isidori A.M. Scrotal Ultrasound: Morphological and Functional Atlas, 1st edition. Accademia Nazionale di Medicina. Genoa 2008.
2. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens DJ. Sonography of the scrotum. *Radiology* 2003, 227: 18-36.
3. Bhatt S, Rubens DJ, Dogra VS. Sonography of benign intrascrotal lesions. *Ultrasound Q* 2006, 22: 121-36.
4. Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA. From the archives of the AFIP: extratesticular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003, 23: 215-40.

Clinical evaluation and recommendations

Vito Angelo Giagulli

O.U. Metabolic Diseases and Endocrinology, P.O. Monopoli-Conversano, ASL BA, Conversano

Background. As for other medical fields, both anamnesis and physical examination are basic of all medicine procedures in andrology and reproduction medicine. Hypogonadism (H) is a syndrome characterized by a spectrum of signs and symptoms that are quite variable depending on the age of problem onset, rang-

ing from an almost complete female phenotype and various defects in virilization to eunuchoidal aspect. However, in the case of adult or elderly onset H, symptoms and signs will be relatively mild, insidious and difficult to be differentiated from normal ageing, given that a healthy-independent and age-related longitudi-

nal decrease in both serum Testosterone (T) and its free fraction levels has been demonstrated in normal ageing process. Therefore, it is useful to describe them according to their age onset.

Signs and symptoms present at birth.

At birth the outer genitalia should be examined to check if both testis are in the scrotum and there may be a bifid scrotum or a genital sinus. Sometimes there is a unilateral or bilateral absence of testis in the scrotum which requires a careful diagnosis between anorchism and cryptorchidism. In the last case one testis or both might be laid intra-abdominally or in the inguinal channel or even in ectopic place (i. e. in the groin or at the roof of femur). The characteristic of penis and the location of urethral orifice to exclude hypospadias must also be evaluated. Indeed, the outer genitalia might vary from a typical female phenotype with testis in labia majora (complete androgen insensitivity) (CAI) to the “between two sexes” phenotype (i.e. partial androgen insensitivity (PAI), 5α -reductase type 2 defect, ecc).

Signs and symptoms present at prepuberty and puberty. Puberty process is triggered by the sequential gonadotrophins (Gn) and T secretion. Therefore, the most important symptoms and signs mainly depend on this relationship.

Skeleton structure and body proportions. If T secretion is deficient at the normal age of puberty onset, the subject will present a eunuchoid tall stature with arm span that will exceed body length and legs longer than the trunk. Similarly the muscle mass can be underdeveloped.

Voice, skin and olfactory sense. If H is present the larynx won't grow, showing no change of voice; the sexual and body hair will be sparse, the upper pubic hairline will remain horizontal (i.e. Klinefelter S.) (KS) and also beard won't grow. The complete absent of axillary and pubic hair with typical female phenotype or ambiguous outer genitalia characterize the puberty of a XY Karyotype man with CAI or PAI. Finally, the presence of hyposmia or anosmia is a specific diagnostic symptom of H Hypogonadotropic (i.e. Kallman S).

Testis and penis. At the end of puberty, testis has a firm consistency, whereas it is small and

soft in case of Gn deficiency or small and very firm in KS. The testis growth follows the puberty stage, being a strict and direct correlation between its size and the spermatogenesis. Testis size can be evaluated by palpation and comparison to testis-shaped models of defined sizes (Prader orchidometer). A testis volume > 12 ml is typically found in a postpubertal young. The penile length can be measured when is flaccid or stretched as there is a direct correlation between these two assessments.

Breast gland. At the first stages of puberty, there might be a soft enlargement of mammary gland that will disappear within 1-2 years. A persistent gynecomastia with small and firm testis are typical of KS; gynecomastia with female or ambiguous outer genitalia and sparse virilization are typical of CAI or PAI.

Signs and symptoms present in adult and aging men. Infertility, sexual and urinary disorders are the most important symptoms that an adult or elderly man can show. Given that the complexity and the wide variety of signs and symptoms that one can present, a complete medical history with detailed news about drug treatment, and psychological and relational issues, must be recorded.

Fat distribution and skeletal structures. A long-standing T deficiency leads to abdominal obesity that could be associated with metabolic disease and/or full-blown diabetes mellitus. Osteoporosis often presents with severe lumbago, pathological spine and hip fractures and also height loss.

Testis and accessory glands. Testis place as well as their size and consistency should be evaluated. Palpation is performed with the patient standing or supine. Cryptorchidism and retractile testis should be sought as well as the presence of hydrocele. Size and consistency reduction might be an important signs of acquired H. Finally, differences in testicular consistency between the two sides must be carefully assessed: a very hard testis or an uneven surface may raise suspicion of a testicular tumor. Varicocele should be sought by careful palpation of the standing subject. The subclinical varicocele should be diagnosed by Valsalva

manoeuvre. The palpation of the epididymis may reveal cystis, spermatocele or its acute or chronic inflammation, being, in the last case, painful and swelling. Using thumb and index finger, the deferent duct can be palpated in the standing patient. Absence of the deferent duct without cryptorchidism leads to obstructive azoospermia. A normal prostate gland presents a smooth surface during rectal palpation. In cases of H prostate volume is small and has a smooth consistency. A doughy, soft consistency may suggest prostatitis. General enlargement can be found out in case of benign prostatic hyperplasia, whereas nodular surface and hard consistency may indicate cancer.

Bibliografia essenziale

1. Nieschlag E, Behre H. Anamnesis and Physical Examination. In: Andrology. Nieschlag E, Behre H & Nieschlag S eds. 3rd Edn, Springer 2009: 92.
2. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005, 26: 833.
3. Morelli A, Corona G, Filippi S, et al. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 2007, 30: 880-8.

Aula 3

Binge eating: instructions for use

Risk factors and pediatric obesity

Simonetta Marucci

ASL 2 Perugia, Centro per i Disturbi Alimentari "Palazzo Francisci", Todi

L'insoddisfazione per il corpo porta a stati mentali negativi e ad un conseguente mangiare disordinato, che aumentano il rischio di Eating Disorders (ED), soprattutto tra bambini ed adolescenti. L'adolescenza è un periodo di forti cambiamenti nell'aspetto fisico, e la formazione della propria immagine corporea è un processo complesso, influenzato dalla famiglia e dai pari, oltre che dai media (1), e porta a molti tentativi di raggiungere l'ideale di magrezza attraverso la restrizione. Questo induce spesso emozioni negative, che, a loro volta, aumentano il rischio di Binge Eating ed il conseguente uso di comportamenti compensatori come il "purging" (uso di lassativi).

La preoccupazione per il corpo prevale in

bambini ed adolescenti in sovrappeso, i quali, stigmatizzati e presi in giro a causa del loro aspetto fisico, sono indotti a mettersi a dieta, con frequente conseguente perdita di controllo, nuovo aumento di peso e maggiore rischio di ED.

Sovrappeso e Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA), sono i due maggiori problemi di salute pubblica tra gli adolescenti e molti lavori dimostrano una relazione diretta tra sviluppo di DCA ed obesità infantile. La correlazione tra obesità infantile ed ED è stata sottolineata anche da Fairburn (2), in uno studio caso-controllo, dove ha rilevato che l'obesità, presente fin da bambino, era tre volte più elevata tra individui con Bulimia Nervosa rispetto ai controlli sani.

Questi dati stanno sempre più orientando gli interventi di prevenzione e trattamento, simultaneamente verso obesità ed ED, cercando di identificare quali siano i fattori che abbiano rilevanza in entrambe le situazioni.

Bibliografia essenziale

1. Hogan MJ, Strasburger VC. Body image, eating disorders and the media. *Adolesc Med State Art Rev* 2008, 19: 521-46.
2. Fairburn C, et al. Risk factors for bulimia nervosa. *Arch Gen Psych* 1997, 54: 509-17.

Psychiatric evaluation

Laura Dalla Ragione

Endocrine derangements

Massimo Scacchi

Università degli Studi di Milano, Istituto Auxologico Italiano, Milano

Nell'obesità la secrezione sia spontanea che stimolata del GH è marcatamente compromessa, in assenza di un deficit somatomedinico. Le concentrazioni sieriche di IGF-I libero sono addirittura elevate, e ciò può spiegare la normale crescita dei bambini obesi. Al difetto somatotropinico concorrono in misura variabile fattori ipotalamici, ipofisari e periferici. Nell'ambito di questi ultimi sembrano svolgere un ruolo di rilievo le elevate concentrazioni sieriche di NEFA e di insulina descritte in tale condizione clinica. Viene inoltre considerata l'ipotesi che la riduzione dei livelli circolanti di leptina e GHrelina possano contribuire all'iposomatotropinismo del paziente obeso. Tali alterazioni vengono pienamente corrette dalla normalizzazione del peso corporeo, rappresentando così un epifenomeno della patologia di base. Nonostante ciò, va presa in considerazione l'ipotesi che questa anomalia possa contribuire al mantenimento dell'adiposità. Alternativamente, stante il dimostrato effetto del GH, promuovente la proliferazione e la differenziazione dei preadipociti, l'iposecrezione

somatotropinica dell'obesità potrebbe essere interpretata come un fenomeno adattativo, diretto a limitare l'espansione del pool di cellule adipose disponibili per il deposito di lipidi, per prevenire un ulteriore aumento dei già elevati livelli circolanti di NEFA, notoriamente in grado di peggiorare il metabolismo glucidico.

I rapporti tra obesità e tiroide sono stati a lungo interpretati sulla base della convinzione che le variazioni del peso corporeo siano in qualche modo riconducibili a modificazioni della funzione tiroidea. In realtà, nella grande maggioranza dei soggetti obesi le concentrazioni sieriche di fT4 e TSH sono nella norma, mentre quelle di fT3 possono essere incrementate o ridotte, verosimilmente in rapporto con le fasi di iperalimentazione o di restrizione calorica alle quali questi pazienti sono frequentemente esposti. L'uso degli ormoni tiroidei come farmaci anti-obesità è da considerarsi inappropriato, ma è possibile che nel prossimo futuro vengano utilizzati composti sintetici in grado di agire prevalentemente sul metabolismo li-

pidico, grazie alla loro selettività verso alcuni sottotipi recettoriali degli ormoni tiroidei.

L'obesità addominale è una condizione caratterizzata da eccesso dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; è inoltre ipotizzato un aumento della sensibilità al cortisolo a livello di

tessuto adiposo viscerale, fegato e muscoli. Infine, l'eccesso di glucocorticoidi da stress cronico può rappresentare, in modo sinergico con l'insulina, una via di regolazione dell'assunzione di cibo, presumibilmente mediata dal sistema endocannabinoide.

Clinical management

Nicoletta Polli

Day Hospital Endocrinologia, Ospedale San Luca - Istituto Auxologico, Milano

Nel 1994 il Binge Eating Disorder (BED) è stato incluso nel DSM IV con una categoria diagnostica provvisoria, descritto come un disturbo del comportamento alimentare caratterizzato dalla presenza di ricorrenti abbuffate compulsive in assenza di un regolare comportamento compensatorio: ci si è accorti nel tempo che probabilmente tale patologia meriterà il riconoscimento di una entità diagnostica a sé. Le connotazioni cliniche di tale disturbo non sono, tuttavia, sempre immediatamente evidenti, in quanto non peculiari ed infatti nei primi studi che proponevano il BED come una patologia a sé stante, si considerava l'obesità essere l'unica manifestazione clinica e pure non sempre presente.

Il fenomeno del "binge eating" tra gli obesi era stato descritto per la prima volta nel 1955 da Stunkard e da allora l'idea che gli obesi "binge eaters" (BE) possano differire dalle loro controparti "non binge" (non BE) è stata oggetto di numerose speculazioni cliniche e studi sistematici. È stato calcolato che almeno il 20% della popolazione obesa ha un DCA tipo BED.

Gli studi successivi hanno cercato di indagare le differenze organiche tra gli individui obesi con BED e quelli senza, ma non hanno rilevato alcuna maggior suscettibilità alle malattie metaboliche degli uni rispetto agli altri e quindi nessuna differenza in termini di PA, resting metabolic rate, resting energy expenditure, distribuzione del grasso corporeo, esami ematici quali glicemia, insulinemia, ormoni

tiroidei, ecc. Sembra esserci, invece, una correlazione positiva tra il grado di obesità e la severità del disturbo alimentare e c'è evidenza che gli obesi BE hanno una più precoce insorgenza dell'obesità, iniziano diete in una fascia di età più precoce e manifestano più precocemente preoccupazione per il peso, con numerose fluttuazioni di quest'ultimo. Ricordiamo a tale proposito il forte legame esistente tra obesità e disturbi del sonno. La frequenza di OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), ostruzione parziale o completa delle prime vie aeree con caduta dell'ossigeno e conseguente desaturazione ossiemoglobinica arteriosa, correla positivamente con il BMI e la circonferenza del collo. Il 70-80% dei pazienti con OSAS è affetto da obesità; le OSAS determinano un sonno agitato e frammentato, forse peggiorano il BED, ma sicuramente condizionano negativamente la vita di questi pazienti, peggiorandone le prestazioni anche diurne e quindi l'autostima e la fiducia in se stessi.

Il BED, inoltre, appare di per sé stesso associato a fattori di rischio per disturbi psichiatrici (valutazione negativa di sé, depressione familiare, esperienze infantili negative, problemi genitoriali) ed è stata documentata anche l'associazione con maggiori livelli di depressione rispetto alla popolazione obesa. È anche dimostrata l'associazione del BED a disturbi gastrointestinali, sia del tratto prossimale che distale del TGE, in modo indipendente dai livelli di obesità. Tale relazione è una risposta

fisiologica ad un aumentato carico calorico, alla preferenza di cibi particolari, alla rapidità di ingestione e al conseguente carico osmotico. La capacità gastrica nei pazienti obesi con BED è aumentata rispetto a quella dei pazienti obesi non BED, paragonabile a quella dei controlli.

Il paziente con BED è quindi un paziente obeso, con un grado di obesità spesso elevato, con alle spalle infruttuosi tentativi di dietoterapia, che può avere disturbi del sonno, una sindrome depressiva o una deflessione del tono dell'umore, oltre a qualche disturbo gastroenterico.

Una importante realtà clinica è che questi pazienti cercano e vogliono un trattamento per perdere peso, in modo più determinato e significativo rispetto ai pazienti con obesità semplice e questo è anche ciò che ci permette di avvicinarli. Il trattamento di questa patologia è un dovere per il clinico, perché le possibilità di successo sono circa del 50%. L'approccio terapeutico è multidisciplinare e deve prevedere trattamenti psichiatrici, psicologici ed organici integrati.

Le cure per la riduzione del peso possono anche includere, in casi selezionati, la chirurgia bariatrica. Si è osservato che il calo ponderale conseguente all'intervento risulta associato, in tempi brevi, alla riduzione del BED, ma il paziente deve essere seguito anche con trat-

tamento psicologico e psichiatrico. La terapia deve essere concepita quindi, in termini interdisciplinari e integrati. Sono necessari interventi in cui le diverse figure professionali (psichiatri, psicologi clinici, psicoterapeuti, nutrizionisti, internisti, endocrinologi) collaborino in modo sistematico, privilegiando, senza mai escludere l'altro, il versante somatico o quello psichico a seconda delle fasi di malattia; solo così si potrà ottenere un calo ponderale e il suo mantenimento nel tempo, l'annullamento delle complicanze dell'obesità e il reinserimento del paziente nel proprio contesto sociale.

Bibliografia essenziale

1. Stunkard A, et al. The night-eating syndrome. A pattern of food intake among certain obese patients. *Am J Med* 1955, 19: 78-86.
2. de Zwaan M. Binge eating disorder and obesity. *Int J Obes* 2001, 25 S1: 551-5.
3. Cremonini F, et al. Associations among binge eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Int J Obes* 2009, 33: 342-53.
4. Olbrich K, et al. Night Eating, Binge Eating and related features in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Eur Eat Dis Rev* 2009, 17: 120-7.

Aula 4

Sport and hormones

Hormonal changes

Luigi Di Luigi

Hormones as doping

Marco Cappa

U.O.C. di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Università Tor Vergata, Roma

Il termine doping origina probabilmente dalla remota parola “dope”, riferita ad una bevanda alcolica primitiva impiegata come stimolante nel corso di antiche danze sudafricane; gradualmente, il concetto del termine è stato esteso fino ad assumere il significato attuale. Il CIO (Comitato Olimpico Internazionale) ha definito il doping come la somministrazione o l’uso di qualsiasi sostanza estranea all’organismo o di qualsiasi sostanza fisiologica assunta in quantità anormale o introdotta nell’organismo per una via anomala, con la sola intenzione di aumentare, in maniera artificiale e sleale, le prestazioni durante la gara.

La pratica del doping è riprovevole per almeno due motivi: i danni potenziali alla salute e la corruzione apportata alla genuinità del gesto atletico.

Malgrado l’esistenza di molteplici ragioni che legittimano l’utilizzo terapeutico di queste sostanze o metodi, le giustificazioni al loro impiego nello sport sono estremamente limitate. Pertanto, il ricorso a sostanze o metodi proibiti da parte degli atleti è quasi sempre punito con la squalifica. L’aspirazione agonistica, frutto di crescenti interessi economici e politici che ha caratterizzato lo sport competitivo in questi ultimi anni, ha favorito il ricorso a massacranti tecniche d’allenamento, regimi dietetici ristretti e limitanti e, soprattutto, a sostanze o tecniche più o meno lecite, in grado di consentire il raggiungimento del massimo beneficio biomeccanico o psicologico. In concreto, è abbastanza realistico supporre che il doping sia un fenomeno nato contestualmente alla competizione agonistica, quindi presente fin dai tempi delle antiche Olimpiadi greche.

In base alla definizione del CIO si considera doping la somministrazione di farmaci appartenenti a classi di sostanze proibite, e/o l’uso di metodi proibiti, e/o l’uso irregolare di

farmaci appartenenti a classi di sostanze soggette a determinate restrizioni.

A. Doping del sangue: consiste nella somministrazione all’atleta di sangue, globuli rossi e/o emoderivati, procedura che può essere preceduta da un prelievo di sangue sull’atleta che continua l’allenamento in uno stato di insufficienza ematica, o nella somministrazione di trasportatori artificiali di ossigeno o di sostituti del plasma.

B. Manipolazione farmacologica, chimica e fisica: consiste nell’uso di sostanze e metodi per modificare, o tentare di modificare, o che ragionevolmente si ritiene che possano modificare l’integrità e la validità dei campioni di urina utilizzati per i controlli anti-doping, in ciò comprendendo, senza limitazioni, la cateterizzazione, la sostituzione e/o l’alterazione delle urine, l’inibizione della secrezione renale, mediante probenecid e relativi composti, e la somministrazione di epitesterone. Il successo o fallimento dell’uso di una sostanza proibita o di un metodo proibito non è determinante. È sufficiente che la sostanza in questione o il metodo proibito siano stati utilizzati, affinché l’effrazione venga considerata come consumata.

1. Steroidi anabolizzanti androgeni:

sono derivati dell’ormone maschile testosterone. In essi si riscontrano in diverse proporzioni l’effetto anabolizzante (aumento della massa muscolare) e l’effetto androgenico (mascolinizzazione).

- *Utilizzo nella pratica sportiva:* sono stati utilizzati nell’ambito sportivo per aumentare la massa e la forza dei muscoli. L’effetto positivo si riscontra, però, solo se all’assunzione degli steroidi sono abbinati una corretta

alimentazione ed un adeguato allenamento, anche se sussiste comunque il rischio di anomalie nella struttura del tessuto muscolare. La diffusione di queste sostanze è alta tra i praticanti di body building, i sollevatori di pesi ed altri atleti di discipline di potenza.

- **Controindicazioni e rischi:** l'uso degli steroidi anabolizzanti androgenici è collegato con effetti negativi al fegato, alla cute, oltre al sistema cardiovascolare, riproduttivo ed endocrino. Aumenta il rischio di alcuni tumori e di sindromi psicotiche. Nei maschi provoca la diminuzione delle dimensioni dei testicoli, fino all'atrofia, e la riduzione della produzione di spermatozoi. Le donne sviluppano caratteri maschilini come diminuzione del seno, modificazione del timbro della voce e crescita di peli. Negli adolescenti nei quali non è terminato lo sviluppo può portare ad arresto della crescita e bassa statura.
 - **Regolamentazione CIO:** inclusi nell'elenco degli Agenti Anabolizzanti - Classe C delle sostanze proibite.
- 2. GH e IGF-1:** sono prodotti naturalmente dall'organismo, stimolano e regolano la crescita somatica nell'uomo e nella donna.
- **Utilizzo nella pratica sportiva:** gli effetti lipolitici e anabolizzanti hanno indotto molti atleti ad abusare di queste sostanze. Studi per valutare se all'aumento della massa muscolare corrisponda aumento della forza in soggetti sottoposti ad esercizio fisico non hanno dato risposte univoche ed esaurienti.
 - **Controindicazioni e rischi:** tra i numerosi effetti collaterali si hanno cardiopatie, ipertensione, diabete mellito e acromegalia (un anomalo ingrossamento degli organi interni con diminuzione del tessuto adiposo che dovrebbe proteggerli nella cavità addomi-
- nale), in caso di dosi elevate protratte nel tempo. Negli atleti prebuperi alte dosi provocano gigantismo.
- **Regolamentazione CIO:** inclusi nell'elenco degli ormoni peptidici, glicoproteici ed analoghi - Classe E delle sostanze proibite.
- 3. Corticosteroidi:** ormoni secreti dal surrene in seguito allo stimolo della corticotropina (ACTH).
- **Utilizzo nella pratica sportiva:** se ne fa un uso improprio nello sport per ottenere effetti ergonomici, anche se studi clinici non hanno riscontrato effettivi miglioramenti nella performance sportiva.
 - **Controindicazioni e rischi:** l'uso di corticosteroidi non a livello topico può provocare cambiamenti di umore come euforia ed altri effetti collaterali ed è quindi necessario assumerli sotto controllo medico. In caso di terapie prolungate, possono insorgere aumento della pressione sanguigna, aumento della glicemia, cataratta, peggioramento delle infezioni in corso, ulcera gastrica e ritardi della crescita.
 - **Regolamentazione CIO:** inclusi tra le sostanze soggette a particolari restrizioni - Classe D delle sostanze soggette a determinate restrizioni. L'uso è proibito, eccetto per applicazioni topiche (pelle, occhi, orecchie), per inalazione (asma e allergie) e per via intra-articolare con comunicazione scritta del medico curante agli organismi competenti.
- 4. Diuretici e probenecid:**
- **Utilizzo in ambito sportivo.** È dovuto a due ragioni: ridurre velocemente il peso negli sport in cui sono previste categorie di peso e mascherare l'utilizzo di sostanze proibite diluendo le urine. Altre sostanze vengono utilizzate per mascherare l'uso di sostanze proibite. Il Probenecid inibisce l'azione filtrante dei reni e quindi

l'eliminazione di molti farmaci, tra cui in particolare gli steroidi anabolizzanti, in tal modo prolungandone e potenziandone gli effetti.

- *Regolamentazione CIO*: inclusi sotto la voce Diuretici - Classe D delle sostanze proibite.

5. **Genetica**: è un ultimo aspetto che comincia ad essere proposto dopo che si sono evidenziate possibilità di manipolazione genetica per controllare la crescita muscolare (già applicato in veterinaria).

Which tests for doping trials?

Costanzo Moretti

Università di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Medicina Interna, UOC di Endocrinologia, Sezione di Endocrinologia della Riproduzione, Ospedale "San Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Isola Tiberina- Roma

Every year over 100,000 drug tests are conducted worldwide at elevated costs. The drug tests are designed to detect and determine the abuse of performance-enhancing drugs by competitors. The most common method of testing doping abuse is chemical analysis using a urine sample. The athletes are required to give two urine samples (commonly referred as the A and B samples - which are kept in separate places). The A sample is tested chemically for substances on the banned substance list. If a substance is detected in the A sample the B sample is then tested. If both samples are positive for a banned substance then the athlete is asked to explain the findings at a hearing.

Starting drug testing procedure. The drug testing procedure then begins with taking a urine sample. The procedure of urine collection is very important as it may influence the future results. The athlete declares any drug treatment taken in the previous seven days and must check and sign that the sample has been taken and placed in the bottles correctly. In the event of a positive test result, the laboratory will notify the governing body of the sport, who will then notify the athlete. The testing procedure is standardized so that all athletes receive the same treatment. Volume, pH, and in some cases specific gravity and temperature of the sample are tested immediately. These sim-

ple tests check for some of the known methods of cheating the drug tests at this early stage. The urine pH is tested to detect attempts at changing the nature of the sample, which can affect the analysis of certain drugs, as well as their metabolism and clearance. Sodium bicarbonate, for example, can be taken by mouth in order to change urine pH. The pH is also tested to verify that the level of degradation, which a sample may have experienced by the time it is tested, is within acceptable limits. The specific gravity is checked for attempts to dilute the concentration of drugs, as is the case by deliberate diuretic use. The containers are sealed with tamper-proof strips, placed inside other sealed containers, wrapped in tamper-evident seals and coded. The independent official observing the sample procedure records all of the information on a document. This initiates a chain-of-custody record to be continued by anyone who handles the specimen until the urine is used up or discarded in the laboratory. The laboratory staff never knows the athlete's name, only the bottle identification number. Everyone who handles the sample must understand the importance of the chain of custody and the essential role of maintaining it. The chain of custody guarantees that the sample content is protected and that the sample tested is from the correct athlete.

Analysis of conjugated steroid androgens. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) is the preferred technique for the detection of urinary steroid androgens for drug testing in athletes. Excreted in either the glucuronide or sulphated conjugated form, steroids must first undergo deconjugation followed by derivatisation to render them suitable for GC analysis. The deconjugation approach is required as conjugated steroids degrade under the high temperatures required for GC analysis. The steroid is then hydrolyzed and the derivatisation preparative options. The analytical challenges surrounding these preparatory approaches, in particular the inability to cleave the sulfate moiety have led to a focus on testing protocols that rely on glucuronide conjugates. Testosterone represents the most common adverse finding declared by World Anti-Doping Agency (WADA), samples having an augmented testosterone to epitestosterone ratio. The evaluation of precursors and metabolism of testosterone focus the salient topic of origin and interconversion of endogenous androgens in order to interpret the adverse analytical findings. The determination of endogenous epitestosterone (ET) in human urine may be reached performing off-line immunoaffinity solid phase extraction using immobilizing anti-ET monoclonal antibodies coupled to HPLC. Extraction and purification underlie the precision and reproducibility of the assay. Using a molecularly imprinted polymer (MIP) templated with methyltestosterone in the analysis of testosterone and epitestosterone in human urine a more specific extraction procedure may be obtained resulting in increased sensitivity with limit of detection 10 times lower than the ones achieved by other standard extraction methods. A new dimension in doping analysis is the comprehensive two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry which is addressed to separation improvement in the determination of testosterone/ epitestosterone ratio. Several factors may alter the individual GC/MS steroid profile besides the administration of a testosterone-related steroid, from the microbial degradation of the specimen, to the

utilization of inhibitors of 5 α -reductase, masking agents such as probenecid and even alcohol drinking. The limitation of the testing strategies comes from the potentially elevated rate of false negative. Therefore, determining whether the steroidal origin is endogenous or exogenous is of vital importance and necessitates gas chromatography/combustion/isotopic ratio mass spectrometry (GC/C/IRMS) or other methodologies exhibiting the potential to analyse both glucuronide and sulphated conjugates without the need for hydrolysis or derivatisation. By removing the functional groups to leave a carbon skeleton, its amenability to GC/C/IRMS analysis will allow conclusive determination of the origin of steroids.

Detecting GH and IGF-I abuse. GH is used by athletes for its anabolic and lipolytic properties and the detection of abuse with GH is challenging, mainly using two approaches, the first based on the measurement of pituitary GH isoforms and the second based on the measurement of markers of GH action. It is difficult to differentiate between recombinant hGH (rhGH) and endogenously produced pituitary GH as rhGH has an identical amino acid sequence to the native 22 kilo Dalton. Pituitary GH contains multiple isoforms whereas recombinant human GH comprises solely the 22-kDa isoform. Immunoassays that recognize the different isoforms have been developed and form the basis of the test introduced by WADA at the Athens Olympic Games. To date, no athlete has tested positive. Recently a test based on the measurement of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and type III pro-collagen (P-III-P) has been proposed considering that these markers increase in a dose-dependent manner in response to GH and their basal concentration varies much less than GH. When combined with discriminant function analysis, these markers may be able to differentiate between those taking GH and placebo in double-blind placebo controlled trials. Subsequent studies have shown that the test is applicable across different ethnicities and is unaffected by injury. With the aim to measure hGH and its isoforms in urine as a preferred non invasive

biofluid, nanoparticle technology may help to set up a sensitive test in this fluid considering the estimated concentration of urinary hGH of about 1 pg/ml. Detection of abuse with IGF-I is even complicated by the difficulties to distinguish the exogenous recombinant form of the hormone from endogenously-produced IGF-I and techniques such as electrophoresis cannot be used for the structural identity between endogenous and recombinant IGF-I.

Gene doping and new perspectives. Gene doping is the newest threat to the spirit of fair play in sports. Gene doping, like gene therapy, is based on the introduction and subsequent expression of a target gene into a host. It also involves the modulation of expression of endogenous genes. *In vivo* or *ex vivo* methods can be used for the introduction of the target gene into the athlete's body. *In vivo* gene doping involves the direct introduction of the target gene into the body via biological (viral vectors), chemical (e.g. liposomes), or physical methods (direct injection using a syringe or gene gun). Therefore, many research trials are settled up to generate mouse models with outstanding physical performance, by manipulating genes such as insulin-like growth factor 1 (IGF-1) or phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), which are likely to be targeted for gene doping. New perspectives are represented by the detection by mass spectrometry of small interfering ribonucleic acid (siRNA) molecules (siRNA) in plasma samples. siRNA can effect the expression of any gene by inducing the degradation of mRNA. Therefore, these molecules can be

of interest for illicit performance enhancement in sports by affecting different metabolic pathways. An example of an efficient performance-enhancing gene knockdown is the myostatin gene that regulates muscle growth. Although chromatography and sensitive mass spectrometric analysis of oligonucleotides are still challenging, this method is now developed and validated and has adequate sensitivity (limit of detection 0.25-1 nmol/mL) and performance (precision 11-21%, recovery 23-67%) for typical antisense oligonucleotides currently used in clinical studies.

Bibliografia essenziale

1. Fredolini C, Tamburro D, Gambaro G, et al. Nanoparticle technology: amplifying the effective sensitivity of biomarker detection to create a urine test for hGH. *Drug Test Anal* 2009, 1: 447-54.
2. Gomes RL, Meredith W, Snape CE, Sephton MA. Analysis of conjugated steroid androgens: deconjugation, derivatisation and associated issues. *J Pharm Biomed Anal* 2009, 49:1133-40.
3. Holt RIG. Detecting growth hormone abuse in athletes. *Drug Test Anal* 2009, 1: 426-33.
4. Kohler M, Thomas A, Walpurgis K, et al. Mass spectrometric detection of siRNA in plasma samples for doping control purposes. *Anal Bioanal Chem* 2010, 398: 1305-12.
5. Wells DJ. Gene doping: possibilities and practicalities. *Med Sport Sci* 2009, 54: 166-75.

Recommendations

Paolo Moghetti

Simposio

12.30-13.30

Aula 1

Medical treatment of Cushing's syndrome

(con Società Italiana di Endocrinologia ed European Society of Endocrinology)

When

Franco Mantero

U.O. Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Università di Padova

La Sindrome di Cushing (CS), se non è adeguatamente trattata, si associa a importante mortalità e morbilità con una sopravvivenza media ridotta.

Una terapia adeguata può essere in grado di migliorare la qualità di vita e di contrastare le maggiori comorbilità, quali il rischio cardiovascolare e la ridotta densità minerale ossea.

Nell'80% dei casi di ipercorticismo endogeno la causa è un'eccessiva produzione di ACTH, generalmente da parte di un tumore ipofisario (Malattia di Cushing) e meno frequentemente da parte di un tumore ectopico. In circa il 20% dei casi i pazienti riconoscono un'origine ACTH indipendente (tumore surrenale monolaterale o iperplasia surrenalica bilaterale).

Una consensus sulla terapia della CS (Biller, 2008) indica quale terapia di prima scelta per la Malattia di Cushing l'adenomectomia selettiva ipofisaria fatta da un neurochirurgo con dimostrata esperienza in tale settore, con una percentuale di remissione del micro-adenoma variabile del 65-90%, inferiore nel caso di un macroadenoma e nel caso di tumore invasivo. Questo tipo di intervento espone i pazienti al rischio di recidiva (10% a 5 anni, 20% a 10 anni). Un re-intervento nei casi persistenti o dopo recidiva viene effettuato nei centri di maggiore esperienza, ma è seguito da una mo-

desta percentuale di successo e da maggior rischio di ipopituitarismo. Comunque, nel caso di persistenza dopo neurochirurgia per la possibile evenienza di una "remissione ritardata" si suggerisce un tempo di attesa tra il primo e il secondo intervento di almeno 8-12 settimane.

Un'altra alternativa terapeutica è la radioterapia, frazionata esterna convenzionale o radiocirurgia stereotassica (gamma-knife o cyber-knife), che porta al controllo dell'ipercortisolismo nel 50-60% dei casi dopo 3-5 anni, con rischio di possibile recidiva e di insufficienza ipofisaria.

Quando sia necessario un controllo a breve termine dell'ipercortisolismo, si può proporre la surrenectomia bilaterale, dopo aver considerato il rischio di esporre il paziente ad un iposurrenalismo a vita e quello di una sindrome di Nelson.

La terapia medica viene indicata per il controllo pre-operatorio dei pazienti, può essere suggeribile nell'attesa dell'effetto della radioterapia, nelle forme lievi, ad esempio nei casi di iniziale recidiva di malattia di Cushing, o in ogni caso in cui sia indicata una terapia palliativa, quali ad esempio i tumori ectopici occulti, i carcinomi surrenalici metastatizzati; comunque solo raramente è suggerita quale scelta a lungo termine (Biller, 2008).

La terapia medica si avvale di farmaci diretti a livello surrenalico, gli inibitori della steroidogenesi. La maggior esperienza acquisita si ha con il ketoconazolo e con il metopirone. Il primo è meno indicato nel sesso maschile per la concomitante riduzione del testosterone, mentre il secondo può causare un modesto incremento dei mineralcorticoidi e degli androgeni surrenalici, con il rischio di lieve ipertensione ed irsutismo, quindi è meno indicato nel sesso femminile salvo durante la gravidanza.

In uno studio recente di rivisitazione del suo uso, il chetoconazolo (Castinetti, 2008) dimostra la sua efficacia anche come terapia primaria nel 50% dei casi di CS a lungo termine; se la dose è stata adeguatamente aggiustata, la risposta si evidenzia entro i primi 3 mesi.

L'etomidate (ad uso endovenoso e non in commercio in Italia) si usa nelle situazioni nelle quali sia necessario un rapido controllo del cortisolo o quando non sia possibile una terapia orale.

Il mitotane si è dimostrato molto efficace, anche nel lungo termine, per la sua azione adrenolitica, che quindi previene il fenomeno di escape in risposta all'aumento di ACTH, ma la sua comparsa di azione è lenta (settimane o mesi) e ha notevoli effetti collaterali (neurologici e gastrointestinali).

Il mifepristone è un inibitore del recettore dei glicocorticoidi e può essere un'opzione terapeutica, in particolare per il tumore ectopico ACTH-secerne, ma ci sono poche segnalazioni di uso.

La terapia diretta a livello del tumore ipofisario, in grado di controllare la secrezione di ACTH e di inibire la crescita tumorale, rappresenterebbe la miglior proposta non chirurgica alla terapia. Grandi speranze erano nate sui PPAR-gamma agonisti, il cui uso routinario nella CS è improponibile.

Molto più concreti sono gli studi a favore della cabergolina, che trova il suo razionale impiego nella dimostrazione dell'espressione dei recettori D2 in gran parte dei tumori ACTH-secerne (Pivonello, 2008). Una proposta per incrementare il numero dei soggetti responsivi è quella di associare alla cabergolina il chetoconazolo, che permette di ridurre le

dosi di ciascuno e quindi gli effetti collaterali e anche apparentemente il numero dei pazienti con escape (Vilar, 2010).

Un'altra categoria di farmaci estremamente interessanti è quella degli analoghi della somatostatina e in particolare il nuovo pasireotide (SOM 230), che ha la capacità di legare con maggiore affinità dell'octreotide i recettori di tipo 1-3-5 della somatostatina. Il suo uso a brevissimo termine ha dimostrato possibile efficacia anche nei pazienti con Malattia di Cushing de novo (17%) e la sua associazione a cabergolina e chetoconazolo risulta in un controllo biochimico di quasi il 90% dei casi (Feelders, 2010).

Nel caso di tumore ectopico ACTH-secerne la terapia medica ha un suo razionale di utilizzo quando il tumore sia occulto (quindi in circa il 20% dei casi). In tali occasioni si può ricorrere agli inibitori della steroidogenesi o agli antagonisti del recettore dei glicocorticoidi (mifepristone), ma anche agli analoghi della somatostatina, che si sono dimostrati efficaci in alcuni casi (Sanguin, 2010).

Nel caso di ipercortisolismo da iperplasia bilaterale surrenalica ACTH-indipendente, se si sia identificato lo stimolo diverso dall'ACTH, è possibile intraprendere una terapia con inibitori specifici (ad esempio, l'analogo della somatostatina nel caso di cortisolo responsivo al GIP, il β -bloccante propranololo nel caso di stimolo da parte di recettori β -adrenergici).

Bibliografia essenziale

1. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 2454-62.
2. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 91-9.
3. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 223-30.

4. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2010, 362: 1846-8.
5. Sanguin F, Albiger N, Betterle C, et al. Diagnostic and therapeutic challenge in the management of a patient with ectopic adrenocorticotropin secretion. *J Endocrinol Invest* 2010, 33: 507-8.

Today

Massimo Terzolo

Medicina Interna I ad Indirizzo Endocrinologico, AOU S. Luigi Gonzaga, Università di Torino.

Nel trattamento della sindrome di Cushing la prima scelta è l'opzione chirurgica, indipendentemente dall'eziologia, mentre la terapia medica riveste un ruolo secondario ed è riservata ad alcune situazioni particolari, sebbene le indicazioni non siano chiaramente definite:

- recidiva di malattia ipofisaria trattata con radioterapia;
- pazienti che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico per l'elevato rischio operatorio o per mancanza di consenso;
- trattamento temporaneo in preparazione alla terapia definitiva;
- nelle forme di ipercortisolismo ACTH-dipendenti in cui la fonte di ACTH sia ancora sconosciuta;
- pazienti candidabili alla surrenectomia bilaterale.

I farmaci attualmente a disposizione sono suddivisi in vari gruppi a seconda del meccanismo d'azione:

1. inibenti la steroidogenesi surrenalica;
2. che riducono la secrezione di ACTH;
3. antagonisti dei recettori per i glucocorticoidi;
4. antagonisti di recettori aberranti a livello surrenalico.

Nella presente relazione, verranno trattati i farmaci di cui al punto 1, 3 e 4.

Farmaci inibenti la steroidogenesi surrenalica

Chetoconazolo, farmaco antifungino, è in grado di inibire la steroidogenesi surrenalica poiché blocca la demetilazione del lanosterolo e inibisce diversi enzimi del gruppo del citocromo P-450, come la 17-idrossilasi e la 11- β -idrossilasi. Nel 70% dei pazienti la pro-

duzione di cortisolo si riduce con successo; solitamente si ottiene una risposta migliore nelle forme ACTH-dipendenti. La dose giornaliera varia da 200 a 1600 mg. Gli effetti collaterali sono rari a basse dosi, ma diventano significativi con dosaggi elevati; tra i più frequenti vanno citati nausea e vomito, dolore addominale, ipogonadismo maschile ed epatotossicità.

Fluconazolo: l'esperienza è minore e i risultati sembrano inferiori rispetto al chetoconazolo.

Mitotane è tra i farmaci più noti, sia per il trattamento del carcinoma surrenalico, sia, a dosi minori, per la cura della sindrome di Cushing. I meccanismi d'azione sono molteplici, agendo sia come inibitore di enzimi del gruppo del citocromo P-450, sia attraverso la produzione di radicali liberi che determinano danno ossidativo. Avendo un'azione adrenolitica, il farmaco ha alcune caratteristiche peculiari, tra cui il tempo di latenza anche di alcune settimane per ottenere un effetto significativo. Questo periodo di latenza può essere ridotto dall'associazione con chetoconazolo, che ha una più rapida efficacia. L'azione adrenolitica del mitotane, a dosaggi compresi tra 2-4 g/die, si esplica poco sulla zona glomerulosa, per cui la produzione di aldosterone non è inibita. È importante effettuare il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche del mitotane, in modo da evitare sovradosaggi ed effetti collaterali dose-dipendenti; i più frequenti sono la comparsa di anoressia e nausea, sonnolenza, incoordinazione motoria, ed epatotossicità.

Aminoglutetimide ha una rilevanza solo storica, poiché dal 2007 non è più in commercio.

Metopirone è un inibitore della

11 β -idrossilasi. È efficace nel 75% dei pazienti trattati a breve termine e nell'83% di quelli a lungo termine, con una dose giornaliera di 500-2000 mg/die. Tra i possibili effetti collaterali vanno ricordati nausea e vomito, vertigini, acne, irsutismo, ipertensione e ipokaliemia per accumulo di precursori mineraloattivi. Il farmaco non è disponibile in Italia.

Etomidate: la sua azione inibitoria si esplica a livello della 11- β -idrossilasi e di altri enzimi della famiglia del citocromo P450. È l'unico farmaco somministrabile per via parenterale, per cui viene utilizzato in situazioni di emergenza, ma è poco maneggevole poiché è un anestetico e necessita d'infusione continua.

Trilostano: è un inibitore competitivo della 3- β -idrossi-steroido-deidrogenasi, bloccando la conversione del pregnenolone a progesterone. Attualmente è di esclusivo uso veterinario, essendo gravato di importanti effetti collaterali.

Farmaci antagonisti recettoriali

Mifepristone è l'unico farmaco di questa categoria; antagonizza, oltre ai recettori per i glucocorticoidi, anche quelli di androgeni e progesterone. Proprio per quest'ultima attività è stato usato prevalentemente come farmaco abortivo. Al momento gli studi che valutano la sua efficacia non sono molti; uno dei più recenti ed importanti ha dimostrato che tale farmaco è in grado di migliorare la sintomatologia clinica di pazienti con Cushing sia di origine ipofisaria che ectopica, e in quelli affetti da carcinoma del surrene, utilizzando dosaggi compresi tra 400 e 800 mg/die. I principali effetti collaterali sono l'ipokaliemia e l'insufficienza surrenalica; la percentuale di pazienti che sviluppa ipokaliemia può arrivare anche fino al 55%, pur trattandosi di un effetto collaterale del tutto reversibile alla sospensione del trattamento. L'ipokaliemia si verifica in quanto il mifepristone è in grado di

bloccare solo i recettori glucocorticoidi e non quelli mineralcorticoidi che vengono attivati in presenza di elevate concentrazioni di cortisolo. L'insufficienza surrenalica può essere sospettata solo clinicamente e non confermata dal punto di vista biochimico, poiché il mifepristone non altera i livelli di cortisolo e ACTH che possono essere addirittura incrementati.

Farmaci antagonisti di recettori aberranti

Nell'iperplasia surrenalica macronodulare ACTH-indipendente la produzione di cortisolo può essere regolata da ormoni diversi dall'ACTH, per la presenza di recettori aberranti, come, ad esempio, quelli per vasopressina, LH, β -adrenergici. Tale aspetto peculiare della malattia è il razionale all'utilizzo di farmaci come il propranololo, o antagonisti del GnRH per ridurre la produzione di cortisolo.

Bibliografia essenziale

1. Schteingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009, 14: 661-71.
2. Donadille B, Groussin L, Waintrop C, et al., Management of Cushing's Syndrome due to Ectopic Adrenocorticotropin Secretion with 1,Ortho-1, Para-Dichloro-Diphenyl-Dichloro-Ethane: Findings in 23 Patients from a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 537-44.
3. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 35: 169-78.
4. Castinetti F, Fassnacht M, Johansen S, et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 1003-10.

Tomorrow

Gaetano Lombardi

5° CONGRESSO CONGIUNTO AME-ANIED

9.00-17.00

9.00-12.00

1° Sessione

Moderatori: Tommaso Novo, Maria Grazia Zenti

Perchè le complicanze nel paziente diabetico

Emilio Maria De Feo

Implicazioni infermieristiche: screening delle retinopatie

Paola Scuntero

C.P.S.E. Centro Unificato di Diabetologia, Dipartimento di Medicina - ASOU S.G. Battista di Torino

La Retinopatia Diabetica rappresenta una causa comune di grave compromissione della vista e cecità. Si stima che un terzo dei pazienti diabetici soffrano di questa complicanza.

La RD viene distinta in due forme: proliferante e non proliferante. Nella prima i vasi alterati presentano microaneurismi e successivamente edemi o ischemie; la seconda è caratterizzata dallo sviluppo di neovasi, che rappresentano un tentativo di supplire alla ridotta vascolarizzazione. Questi neovasi sono molto fragili e tendono a sanguinare, determinando emorragie pre-retiniche ed endo-vitreali.

Lo screening delle complicanze oculari, eseguito con tecniche di comprovata efficacia e da personale addestrato, consente di individuare precocemente la RD e di attuare interventi efficaci atti a prevenire la cecità. Inoltre, questa metodica risulta avere un ottimo rapporto

costo-beneficio, in quanto, a fronte di un intervento a costo ridotto, vi è un risultato eccellente in termini di qualità di vita del paziente. Lo screening ha quindi lo scopo di:

- identificare i pazienti ad alto rischio, per i quali è indicato un trattamento in tempi brevissimi, atto a prevenire la cecità;
- individuare i pazienti a rischio non immediato, che necessitano di follow-up costante.

Le metodologie per l'esecuzione dello screening possono essere diverse: l'oftalmoscopia diretta ed indiretta, la biomicroscopia, la fotografia a colori e non. Il metodo più utilizzato è quello della fotografia, che permette di ottenere immagini di buona qualità e di archiviare la documentazione.

Lo screening può essere eseguito da personale infermieristico, adeguatamente formato, e successivamente refertato dal medico diabetologo.

La periodicità dello screening varia in base alla tipologia di paziente ed alla gravità della complicanza.

Analizzando nello specifico, l'esecuzione dello screening si compone di diversi steps che consentono di osservare i molteplici aspetti di questa complicanza:

- l'anamnesi recente del paziente, che permette di verificarne il compenso metabolico, la presenza di altre complicanze, la presenza di segni e sintomi specifici, attraverso una cartella clinica con un questionario condiviso e validato;
- il visus;
- il tono oculare, per poter effettuare la mi-driasi;
- la fotografia del fondo dell'occhio con fondus camera digitale;
- la refertazione dell'esame.

L'infermiere, specificamente formato e con un livello di esperienza e competenza elevato, risulta a tutti gli effetti la figura professionale più adeguata ad eseguire lo screening della retina (ad eccezione della refertazione che è di competenza medica). Oltre ad avere le conoscenze specifiche

della malattia e le competenze tecniche ed organizzative, è un professionista dell'educazione e della relazione, entrambi presupposti importanti per un buon programma di prevenzione.

Bibliografia

1. WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe: The Saint Vincent Declaration. *Diab Med* 1990, 7: 360-4.
2. Stefansson E, Bek T, Porta M, et al. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthal Scand* 2000, 78: 374-85.
3. American Diabetes Association. Position Statement. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2001, 24: S73-6.
4. AMD, ANAAO-ASSOMED, Consorzio M. Negri Sud, FAND-AID, FIMMG, Gruppo di Studio Complicanze Oculari SID, SID, SIR, SOI-APIMO-AMOI, Tribunale dei Diritti del Malato. Linee Guida per lo screening, la diagnostica ed il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. 2006.
5. Whitkinson S, Chetram N. A nurse-led approach to diabetic retinal screening. *Nursing Times* 2005, 101: 32-4.

Implicazioni infermieristiche: screening delle neuropatie

P. Sodano

Implicazioni infermieristiche: screening della nefropatia diabetica

Luana Buonomo

UO Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale

La nefropatia diabetica allo stadio terminale (ESRF) colpisce dal 20 al 40% della popolazione dei diabetici. L'insorgenza della malattia è relativamente precoce: nei primi 7-13 anni dalla diagnosi di diabete non compaiono alterazioni ematiche e/o urinarie misurabili, ma si sviluppano importanti alterazioni della struttura e della funzione renale (ipertrofia, lesioni morfologiche, aumento del filtrato glomerulare); a questa fase segue lo stadio della "nefropatia incipiente", che si caratterizza per la presenza di microalbuminuria (escrezione di albumina tra 20 e 200 µg/min) indicativa di danno renale, aumento del filtrato glomerulare, alterazioni glomerulari, tendenza all'ipertensione arteriosa. A 15-20 anni, nei pazienti che progrediscono verso l'ESRF, insorge la nefropatia clinica, caratterizzata da proteinuria clinica persistente, riduzione del filtrato glomerulare e, progressivamente, ipertensione conclamata, associata a lesioni strutturali renali avanzate. Fortunatamente l'ESRF non colpisce tutti i diabetici e, sebbene non sia possibile definire una singola causa, è possibile identificare una serie di fattori di rischio:

- fattori legati al diabete: scadente controllo glicemico, ipertensione arteriosa, microalbuminuria, diabete di lunga durata, iperfiltrazione;
- fattori genetici: sesso maschile, familiarità per ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, appartenenza etnica, polimorfismi genici;
- altri fattori: dislipidemia, fumo.

Le Linee Guida diagnostiche evidenziano 3 segni fondamentali di nefropatia diabetica.

1. Albuminuria: aumentata escrezione urinaria di albumina, è il primo segno di nefropatia e l'esame delle urine standard è il primo step diagnostico. Successivamente, qualora l'esame delle urine risulti norma-

le, è raccomandata la ricerca dell'escrezione urinaria di albumina con metodo radioimmunologico o nefelometrico. Tra le varie metodiche di misurazione, il più raccomandato è il rapporto albumina/creatinina (A/C) sulle urine emesse al mattino al risveglio, mai dopo attività fisica estrema, in assenza di infezioni delle vie urinarie, febbre, scompenso cardiaco, grave iperglicemia o marcata ipertensione. Tali condizioni possono infatti alzare i valori di albuminuria, per cui è bene accertarsene e rimandare il test. Altre metodiche prevedono la raccolta delle urine sulle 24 ore o la raccolta temporizzata (es. su 4 ore o durante la notte).

2. **Filtrato glomerulare:** è il dato che permette di valutare l'entità del danno renale e si ottiene attraverso la misurazione della clearance della creatinina sulle urine delle 24 ore.
3. **Imaging renale:** l'ecotomografia del rene e delle vie urinarie permette di evidenziare possibili anomalie, potenzialmente in grado di accelerare la progressione della nefropatia (cisti, litiasi, idronefrosi, anomalie delle vie urinarie, rene piccolo). La diagnostica che utilizza mezzi di contrasto richiede particolare cautela, soprattutto in presenza di creatinemia > 1.5 mg/dl, per l'elevato rischio di insufficienza renale acuta. Tale rischio deve essere considerato particolarmente in quei casi che richiedono indagini come la coronarografia, l'arteriografia periferica o la TAC, in cui è raccomandato assicurare un'adeguata idratazione nelle 2 ore precedenti e successive l'esame di 1ml/kg/h.

Secondo le linee guida AMD-SID, le raccomandazioni generali per il monitoraggio della nefropatia diabetica sono:

- in tutti i diabetici dosaggio annuale della creatinemia sierica e della clearance della creatinina;

- nei diabetici di tipo 1 con diabete di durata > 5 anni rilevazione della microalbuminuria a cadenza annuale;
- nei diabetici di tipo 2, rilevazione della microalbuminuria annualmente a partire dalla diagnosi.

Le stesse linee guida raccomandano per rallentare la progressione della nefropatia diabetica:

- a) il **compenso glicemico**: studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che il raggiungimento di valori glicemici quanto più possibili vicini alla normoglicemia sono in grado di ritardare l'insorgenza della microalbuminuria e la progressione dalla micro alla macroalbuminuria;
- b) l'**ottimizzazione del controllo pressorio**: la maggior parte delle linee guida raccomandano come obiettivo pressorio un valore < 130/80 mmHg nella riduzione dell'evoluzione della nefropatia diabetica. A tal proposito, la **terapia con ACE-inibitori e ARB** (controindicati in gravidanza) ritarda la progressione dallo stato microalbuminurico a quello macroalbuminurico e può rallentare il declino del filtrato glomerulare; inoltre, gli ACE-inibitori si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori. I restanti farmaci anti-ipertensivi, quali diuretici, calcio-antagonisti e beta-bloccanti andrebbero usati solo come terapia addizionale per ottenere un ulteriore abbassamento dei valori pressori o in caso di intolleranza ai farmaci di prima scelta;
- c) la **dieta**: studi effettuati su soggetti con nefropatia diabetica a diversi stadi hanno dimostrato che la restrizione dell'introito proteico può avere effetti positivi nei pazienti in cui la progressione della nefropatia è inesorabile, pur mantenendo valori pressori e glicemici ottimali. Con nefropatia conclamata è necessaria la formulazione di una dieta individualizzata, che tenga conto dei caratteri antropometrici e del fabbisogno energetico del paziente. La dieta deve rallentare la progressione dell'insufficienza renale, mantenendo un buono stato nutri-

zionale, evitando la malnutrizione. Le linee guida ADA-DOQI-EDTNA-ERCA-SIN indicano la suddivisione della piramide alimentare, con il 60% di carboidrati (preferibilmente zuccheri complessi), il 30% di grassi (acidi grassi polinsaturi:saturi > 1.2; colesterolo 300-350 mg/die), le proteine ridotte a 0.6-0.8 g/kg e la riduzione degli elettroliti (Na 1000-2500 mg/die; K 2000-2500 mg/die; P 600-1000 mg/die). Il coinvolgimento dei familiari, oltre che l'educazione al paziente, è da considerarsi come obiettivo atteso per l'adesione ottimale al programma dietetico.

Il percorso educativo, che vede coinvolta l'equipe diabetologo, nefrologo, dietista e infermiere, inizia durante la degenza e prosegue sul territorio (coinvolgimento all'adesione ad associazioni di pazienti), deve fornire tutte le informazioni inerenti l'Assistenza Farmaceutica Integrativa Regionale per l'erogazione dei prodotti aproteici e i suggerimenti utili nella combinazione dei cibi e nella loro cottura. La presa in carico del paziente affetto da nefropatia diabetica deve tener conto di tutti gli aspetti diagnostico-terapeutici ed educazionali sopra citati, il profilo assistenziale deve assicurare l'accesso alle cure in modo informato e tempestivo, in forme coordinate, integrate e programmate, nonché appropriate e condivise, con lo scopo di migliorare la qualità della vita del paziente e dei suoi familiari, riducendo le complicanze, la morbilità e la disabilità. L'infermiere si evidenzia in questo percorso nell'educazione al paziente:

- all'autocura per l'esito del trattamento;
- alla consapevolezza del suo stato e alla sua evoluzione;
- alla comprensione della malattia e alla gestione dei trattamenti;
- alla prevenzione e gestione delle complicanze.

Bibliografia

1. AMD, SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Ed. Informatica.

12.00-13.00

2° Sessione

Moderatori: Loredana Mastellone, Francesco Scavuzzo

Counselling al paziente affetto da osteoporosi

Anna Maria Ingaramo

C.P.S.I. S.O. Endocrinologia, A.O. Mauriziano, Torino

L'osteoporosi è definita come “un disordine dello scheletro caratterizzato da una compromessa resistenza ossea, che predispone ad un elevato rischio di frattura. La resistenza ossea riflette l'interazione di due elementi principali: densità ossea e qualità ossea.

L'organizzazione Mondiale della Sanità definisce la frattura atraumatica come “una frattura causata da una lesione altrimenti insufficiente ad indurre una frattura in ossa normali, ovvero la conseguenza di una diminuita resistenza compressiva e/o torsionale dell'osso”.

L'osteoporosi è una malattia asintomatica fino agli stadi tardivi. In alcuni casi, dopo aver camminato o essere stati in piedi a lungo, si può accusare un dolore alla schiena più o meno forte, che regredisce in poco tempo sdraiandosi a letto. Potrebbe trattarsi di un dolore legato a microfratture vertebrali, troppo piccole per essere rilevabili con una radiografia. In altri casi può essere completamente silente e rivelarsi con una frattura, anche con un trauma minimo. Le fratture più comuni sono quelle di polso (fratture di Colles), vertebrali, di coste e di omero, e, più temibili di tutte, quelle di femore.

In Italia l'osteoporosi e la fratture sono la causa primaria di disabilità, prima di malattie cardio e cerebrovascolari, diabete, artriti, malattie di vista-udito e deficit cognitivi. Meno della metà dei pazienti torna a camminare autonomamente dopo un anno e nel 20% dei casi l'abilità di camminare è persa completamente. Solo il 30-40% di pazienti riacquistano auto-

nomia e vita normali. Ogni anno si verificano 78mila fratture femorali legate all'osteoporosi. Il 5% delle persone che subiscono una frattura femorale muore in fase acuta, il 15-20% entro un anno dalla frattura.

Le forme più comuni di osteoporosi sono l'osteoporosi post-menopausale, causata essenzialmente dalla brusca caduta della produzione di estrogeni, e l'osteoporosi senile, che dipende dal generale indebolimento di tutti i processi vitali, inclusa la produzione di vitamina D (nella pelle per azione dei raggi ultravioletti) e il ridotto assorbimento intestinale di calcio.

Altre forme di osteoporosi sono secondarie a molte malattie croniche, come l'ipertiroidismo, l'iperparatiroidismo, gli ipogonadismi, le malattie croniche intestinali (celiachia, morbo di Crohn), l'insufficienza renale cronica, o anche l'uso terapeutico di alcuni farmaci come corticosteroidi, eparina, ecc. Malattie congenite, come la fibrosi cistica o la distrofia muscolare di Duchenne, possono provocare osteoporosi anche nei giovani e addirittura nei bambini. Una forma particolarmente grave di osteoporosi giovanile è quella caratteristica dell'anoressia nervosa.

La prevenzione delle fratture associate all'osteoporosi è un obiettivo che, ove raggiunto, permette non solo di migliorare la qualità della vita delle persone, ma anche la riduzione dei costi sociali e di economia sanitaria. I passi chiave che si dovrebbero perseguire a tutte le età per ottenere una valida prevenzione sono: seguire una dieta bilanciata ricca di calcio

e vitamina D (l'adeguato apporto di calcio può essere ridotto da un eccesso di proteine, caffeina e sodio), regolare esercizio fisico in relazione al peso corporeo, seguire stili di vita sani (senza alcool, fumo o droghe).

Il trattamento farmacologico dell'osteoporosi è volto alla riduzione del rischio di fratture. Nel caso del trattamento con i bisfosfonati è importante che il paziente assuma il farmaco a digiuno e mantenga la posizione eretta (o perlomeno il busto eretto) per almeno trenta minuti al fine di prevenire l'esofagite. Per prevenire le fratture, è importante valutare i fattori di rischio individuali per le cadute, legati all'ambiente. La mancata aderenza terapeutica può essere legata alla depressione, perchè il pa-

ziente non vede miglioramenti: molte volte il dolore è persistente, molte interruzioni sono legate agli effetti collaterali dei farmaci e al fatto che il paziente non segnala la decisione al medico. Importante è rivedere periodicamente con il paziente le sue difficoltà, motivarlo per continuare ad avere una buona qualità di vita.

Bibliografia

1. Studio ESOPPO (Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis).
2. Osteoporosi: una malattia sociale. Epidemiologia, costi assistenziali, interventi terapeutici. Ministero della Salute.
3. Linee guida per osteoporosi SIOMMS.

14.00-17.00

3° Sessione

Moderatori: Manila Martinelli, Raffaele Volpe

Acromegalia e deficit di GH nell'adulto

Bruno Raggiunti

U.O. di Endocrinologia, P.O. di Atri, ASL Teramo

L'ipopituitarismo è una condizione caratterizzata da insufficienza secretiva parziale o totale degli ormoni ipofisari. Può essere congenito o acquisito e determina un danno, in genere permanente, tale da richiedere terapie ormonali adeguate e croniche. L'incidenza nell'adulto è di 8-10 casi/milione/anno, quindi in Italia abbiamo circa 500-600 nuovi casi l'anno, escludendo i traumi cranici nell'adulto.

La sintomatologia è assai variabile e dipende in gran parte dall'età di insorgenza e dalla natura del danno: infatti, è molto diversa se si ha un danno isolato di un ormone invece che un deficit multiplo. I segni ed i sintomi si sviluppano molto lentamente, in modo insidioso, ma eventi acuti, quali stress o malattie intercorrenti, possono dar luogo a quadri drammatici in soggetti con deficit latenti.

Studi retrospettivi hanno evidenziato che in questi pazienti si ha un aumento della mortalità che varia, nelle diverse casistiche, dal 20% al 120% rispetto alla popolazione normale. Le principali cause di mortalità sono quelle cardiovascolari e cerebrovascolari, soprattutto nei pazienti in cui la diagnosi di insufficienza ipofisaria è stata posta prima dei 40 anni.

Tra le principali cause ricordiamo: tumori ipofisari, metastasi (carcinomi della mammella o melanomi), sindrome di Sheehan, apoplezia ipofisaria, terapia neurochirurgica, traumi cranici, malattie infiltrative (istiocitosi-X, sarcoidosi), autoimmuni, metaboliche (diabete mellito e insufficienza renale cronica) e malformazioni come la sindrome della sella vuota.

Nella relazione verranno trattate dettagliatamente le varie forme di insufficienza ipofisaria con i relativi percorsi diagnostico-terapeutici. Particolare attenzione sarà dedicato al capitolo dei traumi cranici e saranno presentati i dati di un nostro studio, come particolare attenzione sarà rivolta agli esami da richiedere nello studio e nel follow-up di questi pazienti, al fine di evitare la prescrizione di esami inutili.

Acromegalia. Una delle prime e forse più completa descrizione dell'acromegalia è stata quella di Andrea Verga, che nel 1864 descrisse un caso da lui definito "prosopectasia" di una donna sterile con amenorrea secondaria, gravi dolori reumatici invalidanti, disturbi visivi con ingrossamento del volto, mani e piedi. All'esame autoptico rilevava un ingrossamento di cuore, fegato, visceri, deformità osteoarticolari gravi e presenza di un grosso tumore a livello della sella turcica. Dopo 20 anni Pierre Marie sistematizzava tale patologia e la definiva acromegalia. Solo nel '900 Cushing identificava in un non ben conosciuto fattore ipofisario la causa di tale patologia.

L'acromegalia è una malattia relativamente rara, con prevalenza pari a 40-70 casi per milione ed incidenza pari a 3-4 casi per milione/anno. Colpisce entrambi i sessi con lieve prevalenza femminile (F:M = 1.4:1). La diagnosi generalmente viene posta alla quarta decade di età.

La causa principale dell'acromegalia è l'adenoma ipofisario GH-secernente (99%), che rappresenta a sua volta il 25% di tutti adenomi ipofisari. Alla diagnosi il 65-70% si presentano come macroadenomi, con dimensioni > 1 cm, la restante parte con dimensioni < 1 cm, i microadenomi. L'1% della malattia è di natura ipotalamica, con aumentata produzione di GH-RH. In genere la maggior parte di questi adenomi secernono solo GH, ma esistono anche forme miste: nel 25% GH-PRL, nel 15% GH con la subunità alfa del TSH e solo nel 2% GH con TSH completo. Un quarto dei pazienti con adenoma GH-secernente produce anche PRL, sia per la presenza nell'adenoma di cellule mammotrope oltre che somatotrope, che per fenomeni compressivi sul peduncolo ipofisario con riduzione del tono dopaminergico.

L'iperincretazione del GH esercita i suoi effetti sia direttamente che indirettamente attraverso l'IGF-1. Il GH ha effetti diretti come anabolizzante (cartilagine ed osso), effetto anti-insulinico, stimola la lipolisi e la ogluconeogenesi, con riduzione della captazione di glucosio. L'IGF-1 ha un effetto sinergico sull'osso ed un effetto insulinico-simile, quindi contrapposto a quello del GH.

I sintomi principali sono: aumento delle estremità, con necessità di allargare scarpe e anelli, ed artralgie (80-90%), iperidrosi, seborrea, modificazione dei lineamenti e cefalea (60-70%), problemi masticatori, sleep-apnea, irregolarità mestruali (50-60%). Tra i segni principali ricordiamo: ingrossamento dell'estremità (98%), visceromegalia (90%), artrosi (86%), gozzo (80%), cute oleosa (70%), diastasi dentaria (65%), ridotta tolleranza ai carboidrati (50%), ipertensione (36-50%), irsutismo (40-45%), diabete mellito (circa 20%). Con frequenza inferiore possono essere presenti anche ridotta potenza, astenia, sindrome del tunnel carpale e modificazione del tono dell'umore.

La diagnosi è spesso tardiva, in media 5-8 anni successiva alla comparsa della malattia, anche nei centri dedicati a questa patologia.

Bibliografia

1. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. The Pituitary Society and European Neuroendocrine Association. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrin Invest* 2003, 26: 1242-7.
2. Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 86-93.
3. Beck-Peccoz P. Ipofisi. SEU 2010.

Acromegalia e gravidanza

Monia Valota*U.S. Neuroendocrinologia, Ospedali Riuniti di Bergamo*

La gravidanza nelle pazienti affette da malattia acromegalica è un evento inusuale, in quanto la loro fertilità è spesso ridotta. Per questo, nella paziente che richiede una gravidanza deve esserci prima un periodo adeguato di trattamento nel quale bisogna prendere in considerazione tre aspetti principali: il controllo biochimico della malattia, il controllo della massa tumorale e il controllo della sintomatologia.

Negli ultimi 3 anni presso la nostra U.S. di Neuroendocrinologia si sono verificati tre casi di gravidanza, che hanno richiesto la predisposizione di un percorso di gestione della gravidanza nell'acromegalia. Vista l'eccezionalità degli eventi e la diversità delle pazienti, si è deciso di attuare un'assistenza infermieristica personalizzata basata sui loro bisogni.

Caso 1 (BM, anni 33). Acromegalia nota da 12 anni, pregresso intervento neurochirurgico senza guarigione, in terapia cronica con analoghi della somatostatina con normalizzazione di GH e IGF-1. Nel febbraio 2009 gravidanza (UF 20/12 e ultimo octreotide LAR 31/12/08). In assenza di terapia soppressiva, valori normali di IGF-1 e GH < 2 ng/mL, senza peggioramento del metabolismo glucidico, ma comparsa di ipertensione arteriosa persistente. Parto cesareo alla 36° settimana: femmina sana con dati antropometrici compatibili con età gestazionale. Al controllo post-partum (in corso di allattamento) GH 1.1 ng/mL, IGF-1 1.6 ULN, non incremento del residuo. Il bisogno principale della paziente è quello informativo riguardan-

te la gravidanza e la tempistica per i controlli biochimici della malattia acromegalica e della gravidanza. Si riesce ad organizzare un *planning* dei controlli endocrinologici in concomitanza con quelli ostetrici. Durante la gravidanza compare ipertensione arteriosa: in questo caso abbiamo soddisfatto il bisogno di apprendere le metodologie per la misurazione corretta della pressione arteriosa.

Caso 2 (MLM anni 41). Acromegalia nota da 16 anni, pregresso intervento neurochirurgico senza guarigione, in terapia cronica con analoghi della somatostatina con controllo dei valori di GH e delle dimensioni del residuo tumorale, ma incostante controllo di IGF-1. Nel luglio 2008 gravidanza (UF 19/07, ultimo lanreotide ATG 29/7) dopo due aborti spontanei alla 13° e 9° settimana (la paziente è affetta da utero bicorni). Nel corso della gravidanza, in assenza di terapia GH-soppressiva, non peggioramento del metabolismo glucidico, GH < 2.5 ng/mL e IGF-1 0.75-1.25 ULN. Parto cesareo alla 37° settimana: 2 gemelli maschi sani, con normali parametri auxologici. Dopo il parto, GH 7 ng/mL, non incremento del residuo. La paziente presenta sin dall'inizio una gravidanza a rischio, visti la pluri-abortività, l'acromegalia, l'età e l'utero bicorni, per cui viene messa a riposo assoluto. Il bisogno primario da soddisfare è quindi quello dell'ascolto, per sedare l'ansia della paziente, ma anche il bisogno organizzativo dei controlli biochimici e di visite ambulatoriali in contemporanea tra

neuroendocrinologia ed ostetricia (anche perché la paziente è molto sofferente).

Caso 3 (BG, anni 28). Acromegalia nota da un anno, sottoposta alcuni mesi prima a NCH con risultato solo parziale, non assunse farmaci GH-soppressivi. Nel marzo 2009 gravidanza (UF 11/2). In assenza di terapia soppressiva GH 1.4 ng/mL e IGF-1 1.5 ULN. Parto eutocico alla 40° settimana: maschio sano con parametri auxologici nella norma. Non allattamento per mancanza di montata

lattea. Dopo il parto, GH 1.6 ng/mL e IGF-1 1.4 ULN, non incremento del residuo. La paziente presenta sin dall'inizio della gravidanza un'ansia eccessiva, sia per la gravidanza che per i frequenti monitoraggi biochimici in ospedale. Per questo, il bisogno primario da soddisfare era la gestione dell'ansia, attraverso l'ascolto e si è deciso che i controlli biochimici avvenissero presso il centro prelievi, con comunicazione telefonica dell'andamento della gravidanza.

Nursing dell'ipopituitarismo

Angela Rufo

U.O. di Endocrinologia, P.O. Atri, ASL Teramo

L'ipopituitarismo è una condizione clinica caratterizzata da un deficit di secrezione, parziale o totale, degli ormoni dell'ipofisi anteriore. Può essere congenito o acquisito e determina un danno, in genere permanente, che necessita di terapia ormonale sostitutiva.

Se si esclude il deficit di GH, si può tranquillamente affermare che l'ipopituitarismo è una patologia rara: nell'infanzia ha un'incidenza di 3 casi/1.000.000/anno, mentre nell'adulto si arriva a 8-10/1.000.000/anno.

La sintomatologia è estremamente variabile e dipende da molteplici fattori: età di insorgenza, entità e natura del difetto ormonale (isolato o multiplo), e dalla patologia responsabile del danno ipotalamo-ipofisario. I segni ed i sintomi si sviluppano in maniera insidiosa e lenta, ma un evento scatenante, come stress o malattie, può slatentizzare la patologia in quadri drammatici. Negli ultimi anni si è posta molta attenzione all'aumentata mortalità nei pazienti affetti da ipopituitarismo: alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato un aumento della mortalità, che varia dal 20 al 120%, per cause cardiovascolari e cerebrovascolari. Tale aumento di mortalità sarebbe dovuto alla chirurgia ipofisaria, alla radioterapia, al deficit di GH (GHD) e al deficit delle gonadotropine,

soprattutto nei pazienti in cui la diagnosi viene posta prima dei 40 anni.

La causa più frequente di ipopituitarismo è la presenza di lesioni espansive della regione ipotalamo-ipofisaria come gli adenomi, che determinano una compressione sull'ipofisi normale circostante. Considerando poi la fragilità della struttura ipotalamo-infundibulo-ipofisaria, si intuisce facilmente come altre patologie endocraniche possano determinare l'ipopituitarismo, come nel caso dei traumi cranici (TC), delle emorragie subaracnoidee e delle neoplasie cerebrali primitive extra-sellari. ITC rappresentano un problema sempre più grave nei paesi industrializzati; infatti, dati recenti dimostrano che un 20-30% di pazienti con pregresso TC presenta un ipopituitarismo isolato o multiplo e circa 150-250 soggetti per 100.000 abitanti decedono come conseguenza dei TC.

Per quanto riguarda la clinica, questa è dipendente dal tipo di deficit ormonale presente. In questa relazione verrà trattato in particolare il nursing nel paziente adulto con GHD (GHDA). Il paziente affetto da ipopituitarismo presenta una serie di problematiche che coinvolgono l'aspetto fisico e, soprattutto, quello psicologico; spesso il paziente è disorientato, affaticato, presenta cute pallida e secca, a volte

dispnea, tachicardia, incapacità ad eseguire le normali attività quotidiane. Il compito prioritario dell'infermiere è di occuparsi dell'accoglienza del paziente e, per quanto di sua competenza, cercare di tranquillizzarlo ed informarlo sull'iter clinico-diagnostico, procedendo poi con la raccolta dati e la realizzazione di un piano di assistenza specifico. Il piano d'assistenza infermieristica prevede:

- raccolta dati;
- diagnosi infermieristica e relativi obiettivi;
- interventi;
- valutazione finale.

La prima diagnosi infermieristica è l'affaticamento: il paziente lamenta stanchezza anche per l'esecuzione delle minime attività quotidiane. L'obiettivo dell'infermiere sarà quello di aiutare il paziente a gestire l'energia corporea, alternando momenti di attività a momenti di riposo, riuscendo così a trattare e prevenire l'affaticamento. Per raggiungere questo obiettivo, l'intervento infermieristico prevede un'adeguata informazione del paziente riguardo al suo stato di malattia, educandolo a modificare il proprio stile di vita, supportandolo psicologicamente, spiegandogli che seguendo una buona terapia otterrà un netto miglioramento della sintomatologia e quindi della sua QoL. Nella valutazione infermieristica finale si dovrà evidenziare che il paziente, nonostante le difficoltà, riesce ad organizzare il proprio quotidiano in base alle proprie risorse energetiche corporee.

La seconda diagnosi infermieristica è l'ansia, con riduzione dell'autostima. L'obiettivo

dell'infermiere sarà quello di ridurre il più possibile l'ansia, aiutandolo a recuperare l'autostima, invitando il paziente ad aderire bene al piano terapeutico. Questo obiettivo sarà raggiunto informando il paziente che le alterazioni psichiche sono correlate alla patologia e che scompariranno con l'assunzione della terapia, educando i familiari a comprendere il disagio del paziente, supportando il paziente con informazioni scritte ed orali sia sulla patologia che sul percorso diagnostico terapeutico. La valutazione infermieristica finale dovrà constatare nel paziente una netta riduzione dello stato ansioso.

La terza diagnosi infermieristica è l'incapacità del paziente ad aderire al piano terapeutico. L'obiettivo dell'infermiere sarà quello di rendere il paziente autonomo nella gestione della terapia domiciliare. A tal fine sarà opportuno scegliere per lui il presidio terapeutico più adatto, educarlo al suo utilizzo, rassicurando il paziente che comunque può sempre contare sul supporto di personale specializzato. La valutazione infermieristica finale dovrà verificare che il paziente è del tutto autonomo nella gestione del proprio presidio terapeutico.

In conclusione possiamo affermare che una stretta collaborazione tra famiglia, equipe medico-infermieristica e paziente è fondamentale al fine di migliorare la QoL della vita del paziente con GHD.

Bibliografia

1. Beck-Peccoz P. Ipofisi. SEU 2010.

Indice degli argomenti

1. Ipotalamo-ipofisi

Endocrine diseases in the elderly	pag.	70
Update on management of acromegaly	pag.	110
Highlights	pag.	152
Non functioning pituitary adenomas	pag.	180
Clinical cases discussion	pag.	200
Multidisciplinary approach to craniopharyngioma	pag.	215
Multi-targeted therapies in pituitary disease	pag.	227
Medical treatment of Cushing's syndrome	pag.	282
ANIED.....	pag.	291

2. Tiroide

Diagnostic and interventional US in Endocrinology	pag.	32
Endocrine diseases in the elderly	pag.	70
Target therapy and endocrine changes	pag.	116
Subclinical hypothyroidism. An interactive discussion	pag.	119
Hyperthyroidism and Pregnancy	pag.	128
What is the diagnostic role of hormone testing?	pag.	129
Highlights	pag.	154
Management of Graves' orbitopathy.....	pag.	160
Thyroid lymphoma: a multidisciplinary management	pag.	186
Clinical cases discussion	pag.	197
The initial approach to differentiated thyroid carcinoma	pag.	205
A computer-based algorithm for nodular goiter management.....	pag.	227
Management of autonomously functioning nodular goiter	pag.	243
FNA biopsy of thyroid nodules.....	pag.	258

3. Paratiroidi, osteoporosi e metabolismo calcio-fosforo

Diagnostic and interventional US in Endocrinology	pag.	32
Hypoparathyroidism: clinical management	pag.	104
A biologic approach to change the future of bone loss diseases	pag.	111
Treatment and follow-up of osteoporosis: cost efficacy	pag.	123
Nonsurgical treatment of hyperparathyroidism	pag.	227
ANIED.....	pag.	290

4. Gonadi

Diagnostic and interventional US in Endocrinology	pag.	32
Management of precocious puberty	pag.	58
Hyperthyroidism and Pregnancy	pag.	128
What is the diagnostic role of hormone testing?	pag.	129
Eiaculatio precox: diagnosis and therapy.....	pag.	162
Highlights Female Gonad	pag.	168
Highlights Male Gonad.....	pag.	265
Clinical cases discussion.....	pag.	193
Gender identity disorders.....	pag.	222
PCOS: what management?.....	pag.	248
Menstrual disturbances in the adolescent.....	pag.	260
The tool-box in andrology	pag.	267

5. Surreni e ipertensione endocrina

Steroid replacement in adrenal insufficiency.....	pag.	96
Screening for hyperaldosteronism in hypertensive patients.....	pag.	113
Hypertension in adolescents	pag.	143
Medical treatment of Cushing's syndrome	pag.	282

6. Diabete mellito, obesità e metabolismo

Metabolic syndrome and cardiovascular risk.....	pag.	20
Sartanes and CV risk: beyond blood pressure control.....	pag.	51
“Diabesity”: which therapeutic tools?	pag.	78
Diet and lifestyle for metabolic syndrome.....	pag.	86
Bariatric surgery.....	pag.	126
Combined treatments for dyslipidemia	pag.	139
Glucose sensors and insulin infusion devices.....	pag.	145
Obesity: a differential diagnosis	pag.	165
DPP4-inhibitors: present and future	pag.	120
Highlights	pag.	168
A comparison of the therapeutic algorithms for T2DM	pag.	169
Insulin treatment in type 2 diabetes	pag.	177
Clinical cases discussion Metabolism.....	pag.	191
Clinical cases discussion Diabetes.....	pag.	192
Adult onset T1DM	pag.	202
Incretines in clinical practice	pag.	222
Self management of Diabetes Mellitus: present state and future perspectives.....	pag.	226
Novel therapeutic approaches for glycemic and blood pressure control in diabetic patients	pag.	231
New diagnostic criteria for diabetes	pag.	235
Non-insulin treatment in the elderly diabetic	pag.	260
ANIED.....	pag.	286

7. Endocrinologia pediatrica

Management of precocious puberty pag. 58
 Hypertension in adolescents pag. 143
 Multi-targeted therapies in pituitary disease pag. 227
 Menstrual disturbances in the adolescents pag. 260

8. Oncologia endocrina

Neuroendocrine tumors: present and future of target therapy pag. 51
 A clinical approach to carcinoid tumors pag. 91
 Thyroid lymphoma: a multidisciplinary management pag. 186
 The initial approach to differentiated thyroid carcinoma pag. 205
 Multidisciplinary approach to craniopharyngioma pag. 215
 Controversies in the treatment of NET..... pag. 241

9. Diagnostica

Diagnostic and interventional US in Endocrinology pag. 32
 What is the diagnostic role of hormone testing? pag. 129
 Nuclear medicine imaging for endocrine tumors..... pag. 222
 New diagnostic criteria for diabetes pag. 235
 FNA biopsy of thyroid nodules..... pag. 258
 The tool-box in andrology pag. 267

10. Gestionale

Patients Organizations:
 La Giornata della Tiroide e le strategie future pag. 82
 Informed consensus and professional responsibility pag. 176
 From the Intersociety Group to the Endocrine Societies Federation..... pag. 267

11. Varie

The consultant endocrinologist in cardiology unit pag. 64
 Endocrine diseases in the elderly pag. 70
 Target therapy and endocrine changes pag. 116
 Clinical cases discussion Autoimmune disorders pag. 199
 Endocrine disruptors pag. 212
 Current management of hyponatremic syndromes..... pag. 258
 Binge eating: instructions for use pag. 273
 Sport and hormones..... pag. 276

impaginazione e stampa a cura
di Scripta s.c.
via Albere 19 - 37138 Verona
tel. 045 8102065 - fax 045 8102064
idea@scriptanet.net - www.scriptanet.net

