

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE

ENDOCRINOLOGICHE E METABOLICHE XXVI CICLO

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità



MISURAZIONE DIRETTA DEL TRAFFICO NERVOSO SIMPATICO IN DIFFERENTI FASI DELL'ACROMEGALIA

Settore scientifico-disciplinare: MED/13

Tesi di Dottorato di:

Dott.ssa Chiara CARZANIGA

Matricola n. S 54713

TUTOR: DOTT. MASSIMO SCACCHI

COORDINATORE: PROF. ANGELO POLETTI

A.A. 2012-2013

INDICE

INTRODUZIONE	2
1.1 LA PATOLOGIA ACROMEGALICA	2
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA	4
1.1.2 PATOGENESI	5
1.1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	6
1.1.4. ITER DIAGNOSTICO.....	20
1.1.5. TRATTAMENTO.....	23
1.2 IL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO	31
ACROMEGALIA E SISTEMA NERVOSO SIMPATICO: EVIDENZE MICRONEUROGRAFICHE	33
2.1. PREMESSE E SCOPO DELLO STUDIO.....	33
2.2. PAZIENTI E METODI	37
2.3. RISULTATI.....	47
2.4. DISCUSSIONE	64
BIBLIOGRAFIA.....	70

INTRODUZIONE

1.1 LA PATOLOGIA ACROMEGALICA

Il termine acromegalia deriva dalla lingua greca e significa letteralmente estremità (akros) grandi (megas). Si tratta di una sindrome clinica, che si determina dopo anni di prolungata esposizione dell'organismo a elevati livelli circolanti di ormone della crescita o growth hormone (GH) e del suo mediatore periferico: l'insulin like growth factor tipo 1 (IGF-1 o somatomedina C). E' una malattia cronica debilitante, caratterizzata dall'ingrossamento di piedi, mani, lingua e ossa del volto e dall'organomegalia, cioè dall'aumento di volume di organi interni (cuore, fegato, tiroide, intestino, rene..).

La prima descrizione della patologia acromegalica risale a Giovanni Verga che nel 1864, la denominò "prosopectasia"¹ (dal greco: prospon: faccia e ektasis: allargamento, stiramento) descrivendo lo scheletro di una donna presente al museo anatomico di Modena caratterizzato da uno spiccato prognatismo. Verga, però, non ne aveva capito la causa, che invece fu suggerita nel 1886 dal francese Pierre Marie^{2,3}, il quale descrisse due casi con la medesima connotazione clinica: osservò visceromegalia e allargamento della sella turcica in due autopsie di pazienti e definì tale condizione "acromegalia". Marie però non poté attribuire con certezza all'ingrandimento ipofisario la causa dell'acromegalia. Alcuni anni più tardi, alcuni collaboratori dello stesso Pierre Marie e successivamente nel 1909 l'americano Harvey Cushing⁴ descrissero in alcuni pazienti acromegalici

una sella turcica allargata contenente un'ipofisi con diametro variabile ma con volume invariabilmente aumentato.

Nelle foto che seguono, un esempio di paziente acromegalico che ha segnato la storia: il famoso Golia che ha mantenuto nei leggendari racconti tramandati nel tempo le proprie fattezze acromegaliche.

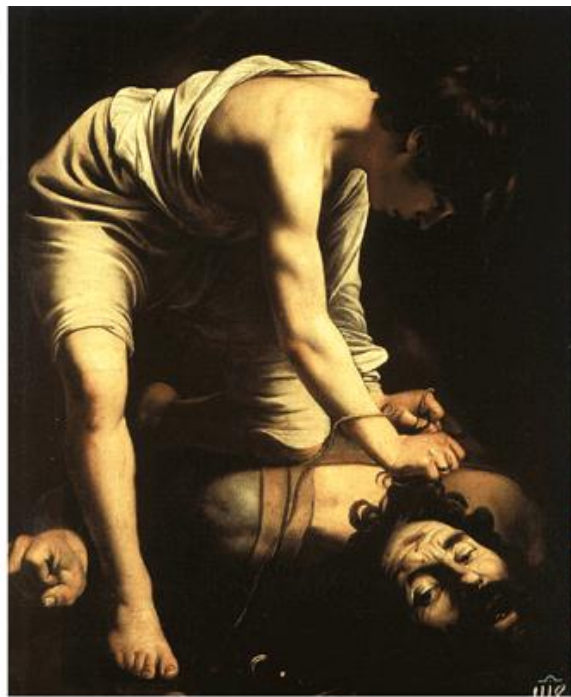


Fig1: “David il vainqueur de Goliath” di Pierre Puget

Fig2: “Davide e Golia” del Caravaggio

Le fattezze acromegaliche di Golia si sono tramandate nella storia già dalle sacre scritture. Una reinterpretazione contemporanea della storia attribuisce la causa della sconfitta del gigante alle conseguenze di un grosso adenoma ipofisario che gli comprimeva il chiasma ottico. Questo provocava a Golia difetto del campo visivo che gli ha impedito di scorgere l'avversario mentre si imbatteva contro di lui. Infatti immaginando la scena del combattimento potremmo scorgere una immensa collina con schierati da una parte i Filistei e dall'altra gli Israeliti, e il gigante Golia imponente nel mezzo. Davide, giovane rappresentante degli israeliti dopo aver rifiutato ogni tipo di armatura e portando con se un solo ciottolo nascosto nell'imbracatura, inizia a strisciare verso il gigante sfruttando il suo difetto visivo. Raggiunta l'area di tiro, lancia la pietra contro la fronte di Golia colpendolo a morte. A questo punto i Filistei impauriti concedono la vittoria agli Israeliti e scappano. Questa interpretazione è ovviamente moderna, e risale alla scoperta delle malattie ipofisarie. Ma l'aspetto acromegalico del gigante si vede rappresentato in più di un'occasione nei secoli come si può vedere da questi pochi esempi riportati.

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA

L'acromegalia è una patologia rara, caratterizzata da una prevalenza di 40-70 casi per milione di abitanti e un'incidenza di 3-4 nuovi casi per milione per anno⁵. Tali dati epidemiologici sono sottostimati perché la diagnosi è spesso tardiva e per il misconoscimento sul territorio. La patologia, infatti, viene diagnosticata dopo circa 7-9 anni dall'insorgenza e secondo alcuni autori anche dopo 10 anni a causa della paucisintomaticità iniziale della sintomatologia⁶.

In questi pazienti la mortalità è significativamente aumentata rispetto alla popolazione di pari età (circa 2-3 volte); le principali cause di morte sono per il 60% accidenti cardiovascolari, per il 25% patologie respiratorie e per il 15% circa neoplasie^{7,8}.

I più importanti fattori predittivi di mortalità sono la durata della malattia prima della diagnosi, i livelli particolarmente elevati di GH-IGF-I, età del paziente, presenza di malattie cardiovascolari o ipertensione arteriosa alla diagnosi.

Anche la morbilità è maggiore rispetto alla popolazione di pari età ed essa è dovuta ad artropatia, neuropatia, sindrome del tunnel carpale, intolleranza glucidica o diabete mellito, cefalea^{9,10}.

1.1.2 PATOGENESI

L'ipersecrezione ormonale è in oltre il 99% dei casi sostenuta da un adenoma ipofisario GH secernente. Si tratta prevalentemente di macroadenomi (diametro massimo maggiore di 1 cm). Nei restanti rarissimi casi la patologia è causata da un'ipersecrezione di GHRH di origine intracranica (adenomi ipotalamici a crescita lenta, choristomi, ganglioneuromi) o extracranica, più frequentemente carcinoidi bronchiali, raramente tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale e carcinoidi timici¹¹. I tumori GH secernenti di origine ectopica sono per lo più intracranici ed originano da residui embriogenetici della migrazione verso la tasca di Rathke e la sella, mentre è stato descritto un solo caso di tumore GH-secernente extracranico (tumore insulare pancreatico).

La gran parte dei somatotropinomi sono sporadici, mentre alcuni compaiono o con un'aggregazione di tipo familiare o come componenti delle neoplasie endocrine multiple, in particolare sia nella MEN di tipo 1, sia all'interno del complesso di Carney della Sindrome di McCune Albright. Quando l'acromegalia non è associata ad altri tipi di alterazioni o neoplasie si parla invece di somatotropinoma familiare isolato^{12,13}.

1.1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche dell'acromegalia possono essere dovute sia ad effetti di compressione centrale esercitati dalla massa ipofisaria che all'azione periferica dell'eccesso di GH ed IGF1. I primi includono cefalea, spesso grave e talvolta addirittura debilitante, disturbi visivi dovuti alla compressione del chiasma ottico (emianopsia bitemporale) o all'estensione laterale della massa con compressione del III, IV o VI nervo cranico e quindi diplopia, o del V nervo cranico, con conseguente dolore facciale¹⁴ (Fig. 3).

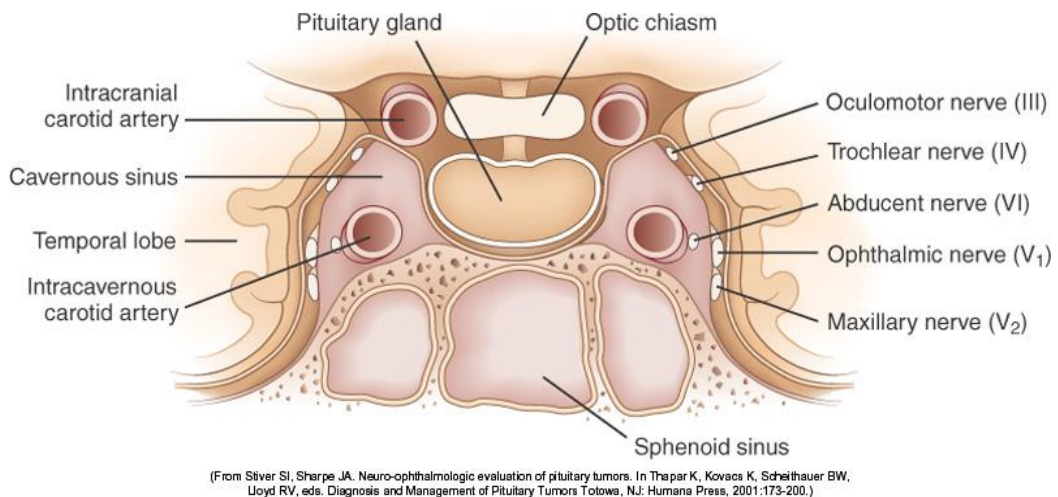


Fig. 3. Rapporti tra ghiandola ipofisaria e strutture anatomiche limitrofe.

L'estensione inferiore della massa può determinare una rinoliquorrea ed un'invasione dei seni nasofaringei.

I sintomi centrali sono spesso presenti, dato che il 65% dei pazienti è portatore di un macroadenoma. È inoltre sempre importante indagare la funzionalità anteroipofisaria, che può essere compromessa in vario grado per l'effetto compressivo del tumore. La linea cellulare più facilmente danneggiata è quella gonadotropino-secerne, mentre le più resistenti sono quelle tireotropino e corticotropino-secerne.

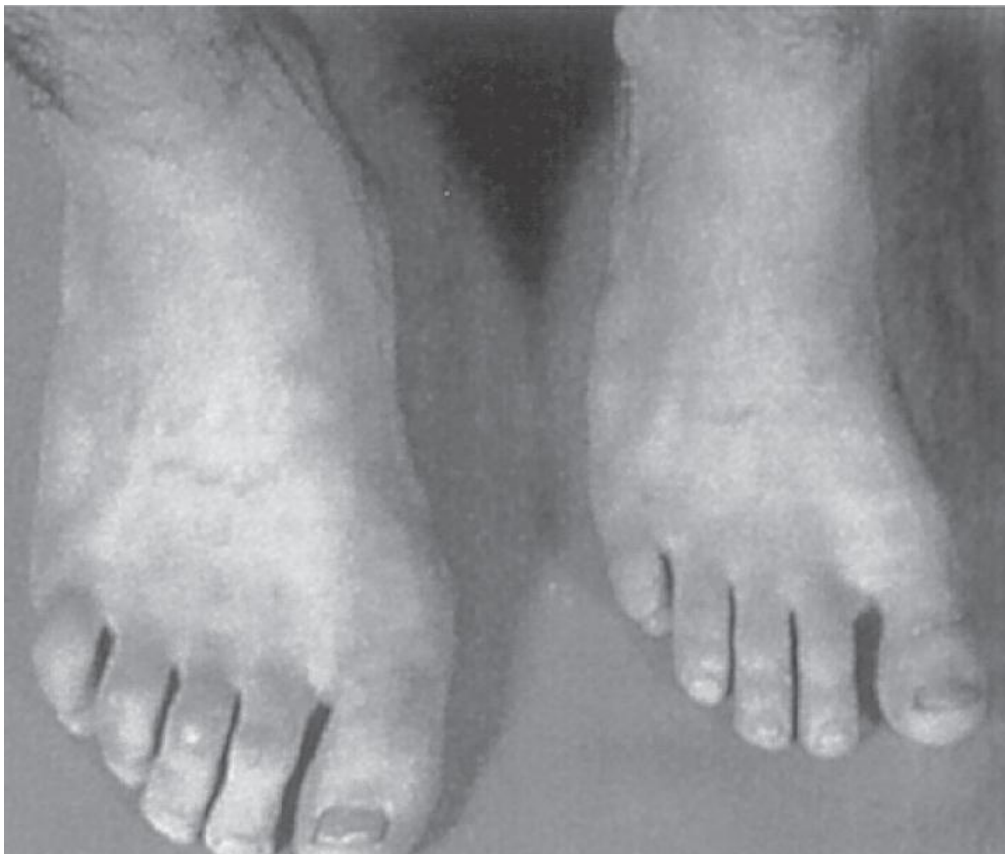
Quasi mai si assiste ad un'invasione della neuroipofisi da parte della neoplasia: così il deficit di ADH è presente quasi esclusivamente quale conseguenza dell'atto neurochirurgico.

Le manifestazioni periferiche rimangono a lungo sfumate e ciò rende ragione del ritardo diagnostico della malattia, che è di circa 8 anni.

Le principali manifestazioni somatiche sono l'ingrandimento dell'estremità ed un ispessimento dei tessuti molli (attribuito al deposito di glicosaminoglicani e all'aumentata produzione locale di collagene), soprattutto a livello delle mani e dei piedi (Fig.4).



(From Gagel R, McCutcheon IE. Images in clinical medicine: pituitary gigantism. N Engl J Med 1999;324:524.)



(From Gagel R, McCutcheon IE. Images in clinical medicine: pituitary gigantism. N Engl J Med 1999;324:524.)

Fig. 4. Ingrandimento acrale in paziente portatore di somatotropinoma (A: mani; B: piedi).

Tipicamente i pazienti riferiscono di aver dovuto cambiare il numero di scarpe o la taglia dei guanti, o allargare gli anelli o il bracciale dell'orologio negli ultimi anni.

La cute di questi pazienti è oleosa, maleodorante e diaforetica; le rughe facciali, le pieghe nasolabiali ed i cuscinetti plantari sono ispessiti. Anche i peli possono diventare più densi ed aumentare di dimensioni.

Frequentemente sono presenti macchie cutanee che possono associarsi alla presenza di adenomi del colon.

In un terzo dei pazienti si riscontra il fenomeno di Raynaud.

Talora si verifica un vero e proprio esoftalmo che però è mascherato dall'ipertrofia delle bozze frontali.

Sono presenti parestesie acrali e miopatia prossimale.

L'ingrandimento dei seni nasali può manifestarsi con frequenti sinusiti e russamento.

La visceromegalia caratteristica della malattia può interessare la lingua, la tiroide, le ghiandole salivari, il fegato la milza ed i reni¹⁵.

Le altre manifestazioni cliniche dell'acromegalia dovute ad una ipersecrezione di GH e di IGF-1, comprendono:

- patologie cardiovascolari e cardiomiopatia acromegalica
- ipertensione arteriosa
- complicanze metaboliche
- patologie respiratorie
- patologie osteo-articolari

- neoplasie
- patologie tiroidee

Le **PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI** rappresentano la principale causa di morte (60% del totale) ed un importante elemento di morbilità negli acromegalici¹⁵⁻¹⁶.

La prevalenza della **cardiomiopatia** è comparabile nei due sessi; nei soggetti con una malattia di lunga durata è di circa il 90%.

Gli ormoni somatogenici hanno un ruolo chiave per lo sviluppo e trofismo cardiaco e l'eccesso di GH ed IGF-1 può indurre ad alterazioni strutturali e funzionali cardiache¹⁷.

La IGF 1 agisce attraverso recettori specifici sulle cellule miocardiche indotti dal GH, il GH agisce direttamente sul miocardio attraverso suoi recettori specifici e aumenta la sensibilità delle proteine contrattili al calcio incrementando così la contrattilità¹⁸. L'ipertrofia biventricolare concentrica è un evento precoce che peggiora proporzionalmente con la durata e con l'attività della malattia stessa.

L'ipertensione è il principale cofattore aggravante il quadro. Il sovraccarico di pressione e di volume costituisce uno stimolo biomeccanico per i cardiomiociti e questo effetto è modulato dall'azione autocrina e paracrina di IGF1.

I valori di pressione diastolica sono il miglior parametro predittivo circa la possibilità di sviluppare ipertrofia¹⁵.

Dal punto di vista istologico le alterazioni configurano un quadro simil miocarditico che altera progressivamente la normale architettura cardiaca.

Si evidenziano fibrosi interstiziale, deposizione extracellulare di collagene, aree di necrosi e d'infiltrazione linfo-monocitaria¹⁵.

Il principale disordine funzionale associato all'acromegalia è l'inadeguato riempimento diastolico, che può verificarsi anche in assenza d'ipertrofia se la fibrosi interstiziale è marcata.

Questo disordine può rimanere asintomatico per anni prima che segni clinici o strumentali diventino palesi.

In fase precoce si osserva la cosiddetta sindrome ipercinetica, caratterizzata da un aumento della contrattilità cardiaca e della gittata e da basse resistenze periferiche. Successivamente, quando si sviluppano ipertrofia e fibrosi interstiziale, si verifica una diminuzione del riempimento diastolico e della velocità di flusso transmitralico e transtricuspidale (insufficienza diastolica). Il mancato raggiungimento di un adeguato precarico può influenzare i parametri sistolici durante l'esercizio.

Nello stadio terminale si verifica una dilatazione ventricolare, la portata cardiaca si riduce anche in condizioni di riposo. Frequentemente sono presenti alterazioni valvolari permanenti, conseguenti al rimodellamento fibrotico^{15,19}.

Circa il 40% dei pazienti è affetto da disturbi di conduzione, per lo più subclinici, al momento della diagnosi, dovuti all'ipertrofia e alla fibrosi che possono compromettere l'integrità del tessuto di conduzione.

Le anomalie più frequenti sono: battiti ectopici, fibrillazione atriale parossistica, tachicardia parossistica sopraventricolare, sick sinus syndrome, tachicardia ventricolare e blocchi di branca.

La gravità delle aritmie è direttamente proporzionale alla massa del ventricolo sinistro e spesso queste anomalie del ritmo persistono anche dopo la remissione dell'acromegalia²⁰.

L'attenta valutazione della morfologia e della funzionalità cardiaca, mediante ecocardiogramma ed elettrocardiogramma Holter delle 24 ore, è mandatoria sia

al momento della diagnosi che nel successivo follow-up.

La risoluzione dell'ipertrofia cardiaca ed il recupero funzionale dipendono non solo dal miglioramento dei parametri biochimici ma anche dall'età dei pazienti e dalla durata della malattia prima del trattamento²¹.

L'**IPERTENSIONE ARTERIOSA**, riscontrabile in circa un terzo dei soggetti acromegalici, costituisce un importante elemento di morbilità⁵.

La prevalenza è uguale in entrambi i sessi; la durata della malattia non sembra influenzare lo sviluppo di questa complicanza, anche se gli acromegalici più anziani tendono ad avere valori pressori più elevati.

I valori di GH ed IGF1 sono sovrapponibili nei pazienti normotesi ed ipertesi.

Generalmente non è grave e risponde bene alla terapia antiipertensiva²².

I meccanismi sono diversi: sicuramente è implicato un aumento del volume plasmatico che coinvolge, probabilmente, la pompa del sodio. L'azione si estrinseca a livello renale con riassorbimento tubulare di sodio mediante stimolazione della pompa Na/K ATP asi dipendente. Il GH sarebbe inoltre in grado di indurre sintesi locale renale di IGF-1 che determinerebbe un ulteriore incremento del riassorbimento tubulare distale di sodio. La causa sicura però non è chiara, anche se sono stati considerati diversi ormoni responsabili, dall'aldosterone al peptide natriuretico alle catecolamine, si è visto che in realtà tutti questi non sono direttamente implicati nella patologia acromegalica.

Un altro meccanismo potrebbe essere l'insulino resistenza nei pazienti diabetici o con ridotta tolleranza al glucosio. Anche l'aumento della resistenza vascolare in alcuni distretti potrebbe giustificare la presenza dell'ipertensione²³.

La mortalità per **PATOLOGIE RESPIRATORIE** è tre volte più elevata nei soggetti acromegalici rispetto ai controlli, ed i disordini respiratori sono responsabili del 25% della mortalità totale nell'acromegalia¹⁵.

GH ed IGF1, interagendo con specifici recettori espressi a livello polmonare, esercitano un effetto proliferativo sia sul parenchima che sulla muscolatura liscia (pneumomegalia), compromettendo la funzione e l'elasticità di tutto l'apparato respiratorio. Il volume polmonare aumenta dalle due fino alle sei volte in misura direttamente proporzionale alla durata della malattia.

Sia la spirometria che la pletismografia evidenziano un aumento della capacità polmonare totale.

La gravità della disfunzione ventilatoria dipende sia dall'attività sia dalla durata della malattia. La ventilazione in risposta allo sforzo è spesso inadeguata.

Il volume polmonare e la sua distensibilità decrescono dopo 3-11 mesi di trattamento con octreotide²⁴.

Non raramente si possono anche riscontrare polipi nasali e "riniti ormonali", definite come una congestione permanente delle mucose nasali. Tutte le alterazioni dell'apparato respiratorio superiore possono contribuire a cambiamenti di voce e russamento.

La complicanza respiratoria più frequente nell'acromegalia è infatti la **sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno**²⁵, definita dalla presenza di ripetuti episodi di ipopnea (riduzione del flusso aereo oronasale > 50% per almeno 10 secondi) o di apnea (assenza completa di flusso aereo oronasale per almeno 10 secondi), associati a cadute della ossiemia con conseguenti desaturazioni ossiemoglobiniche arteriose.

Sia GH che IGF1 potrebbero esercitare un effetto diretto sui centri del respiro, ma più probabilmente è l'aumentato tono somatostatinergetico che riduce la

sensibilità dei chemocettori all'ipossia ed altera la soglia di sensibilità all'anidride carbonica²⁶.

Negli acromegalici prevale comunque la forma ostruttiva, che si caratterizza per la presenza di movimenti toraco-addominali in assenza di flusso aereo.

I cambiamenti anatomici nel distretto craniofacciale, sostenuti dall'azione ipertrofica di GH e di IGF1, determinano un restringimento delle vie aeree intra ed extratoraciche¹⁵. L'entità di questa modificazioni è direttamente proporzionale alla durata della malattia.

Un'ostruzione al flusso nelle alte vie aeree è imputabile anche ad un ispessimento delle corde vocali (sia vere che false), all'ingrossamento della lingua, all'aumento di volume delle ghiandole sottomandibolari e dei seni paranasali.

Durante il sonno le pareti della faringe divengono più facilmente collassabili e la riduzione del lume determina un incremento delle resistenze al passaggio dell'aria. Inoltre, durante il riposo la posizione declive riduce l'efficacia meccanica del sistema toraco-addominale interferendo ulteriormente sugli scambi gassosi²⁷.

Sul piano clinico, questo fenomeno si caratterizza per la presenza di russamenti (tipici rumori indotti dalla vibrazione del palato molle e dei pilastri posteriori delle fauci per riduzione del lume delle alte vie aeree), sonno frammentato, secchezza delle fauci e stordimento al risveglio, cefalea mattutina, sonnolenza diurna, addormentamenti involontari, alterazioni delle performance cognitive e delle prestazioni lavorative, ed aumento del tempo impiegato per addormentarsi (Sleep Latency Time)²⁸.

Le **COMPLICANZE METABOLICHE** sono di frequente riscontro nella patologia acromegalica in quanto il GH contrasta gli effetti dell'insulina sul metabolismo glucidico e lipidico, mentre condivide con essa alcune azioni anaboliche sul metabolismo proteico¹⁵.

L'eccesso di GH induce uno stato d'insulino-resistenza che si associa a diversi quadri clinici (normale tolleranza glucidica, alterata tolleranza glucidica e diabete mellito) a seconda del grado d'iperfunzione compensatoria delle cellule beta pancreatiche²⁹.

Elevati livelli di GH, età avanzata e lunga durata di malattia sono significativamente predittivi circa la possibilità di sviluppare diabete.

La cura dell'acromegalia si associa generalmente ad una remissione del diabete e ad un ripristino del normale pattern di secrezione dell'insulina, sebbene quest'ultimo effetto possa essere ritardato.

L'octreotide induce un miglioramento dell'insulino-resistenza dato che la riduzione della concentrazione di GH bilancia l'effetto inibitorio del farmaco sulla secrezione d'insulina.

In conseguenza di tale inibizione, gli analoghi della somatostatina, all'inizio della terapia, quando non hanno ancora prodotto un miglioramento dei livelli di ormone della crescita, peggiorano la tolleranza glucidica, che però migliora in corso di trattamento a lungo termine³⁰. Il pegvisomant migliora la sensibilità all'insulina ed il metabolismo dei carboidrati³¹.

L'ormone della crescita interferisce direttamente con diversi enzimi implicati nel metabolismo lipidico che, nei pazienti acromegalici, risulta essere alterato. Essi infatti presentano ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

Dopo il trattamento con octreotide i livelli di trigliceridi si riducono notevolmente, aumentano quelli di HDL, mentre i valori di LDL rimangono invariati³².

Il GH aumenta la massa magra, incrementa anche la spesa energetica a riposo e promuove la conversione di T4 a T3, determinando quindi un aumento del metabolismo basale. Parte dei cambiamenti sul metabolismo proteico derivano dall'influenza esercitata da GH ed IGF1 sulla funzione renale.

L'iperfiltrazione glomerulare è una caratteristica tipica dell'acromegalia¹⁵, infatti la velocità di escrezione urinaria notturna dell'albumina e la clearance della creatinina risultano essere più elevate rispetto ai controlli³³.

Per quanto riguarda le **COMPLICANZE SCHELETRICHE**, l'artropatia è la più frequente causa di morbilità ed inabilità negli acromegalici e spesso già alla diagnosi sono presenti segni e sintomi riferibili a problemi articolari³⁴.

Il coinvolgimento articolare e l'entesopatia sono responsabili dell'aumentata disabilità di questi pazienti e coinvolgono sia i siti assiali che periferici. Lo scheletro appendicolare coinvolge in diversi gradi più del 74% dei pazienti. In ordine di frequenza abbiamo il coinvolgimento delle articolazioni periferiche del ginocchio, spalla, gomiti e mani con presenza di gonfiore e stiffness; a seconda dell'attività di malattia è anche possibile trovare ipermotilità o limitazione dei movimenti articolari³⁵.

A livello radiologico abbiamo un precoce allargamento degli spazi articolari seguito da un più tardivo restringimento dovuto alla deposizione o alla fusione ossea. Frequentemente si riscontra la modificazione della gabbia toracica. L'ossificazione della superficie anteriore dei corpi vertebrali è molto comune. Nei casi più gravi questo processo di ossificazione può condurre alla chiusura

degli spazi intervertebrali come nella DISH syndrome (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis).

Il tunnel carpale sintomatico è presente nei pazienti acromegalici con una prevalenza che varia dal 20 al 64%³⁶.

A livello renale il GH induce aumento della sintesi di colecalciferolo attraverso l'induzione dell'attività della 1 alfa idrossilasi determinando un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, e un aumento del riassorbimento tubulare dei fosfati che contribuisce all'insorgenza di iperfosforemia (20% dei casi). Ipercalcemia (8 16% dei casi) ed ipercalciuria (30 60% dei casi) sono state attribuite oltre che ad un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio anche ad un aumento del rimodellamento osseo. Frequente il riscontro di calcoli renali da ipercalciuria (6 12% dei pazienti)³⁷. I livelli di PTH sono normali. Si osserva un aumento degli indici di sintesi e riassorbimento osseo indicativi di aumentato turnover osseo.

Il GH e l'IGF-1 promuovono l'incremento sia della deposizione ossea che del riassorbimento a livello corticale, pure se i dati riferibili alla massa ossea sono ancora controversi anche in relazione ai differenti siti ossei investigati. Nei pazienti acromegalici si osserva aumento della massa corticale ossea. Studi che suddividono i pazienti in base alla presenza o meno di ipogonadismo mostrano che nei pazienti ipogonadici i valori della massa ossea nel tessuto trasecolare sono simili a quelli della popolazione controllo, questo dato suggerisce che l'eccesso di GH e IGF-1 induce un incremento della densità dell'osso corticale indipendentemente dalla funzione gonadica mentre l'ipogonadismo sembra cointeragire con gli effetti anabolici del GH sull'osso trabecolare.

Nei pazienti affetti da acromegalia è segnalato un incremento di incidenza di **PATOLOGIE NEOPLASTICHE**, anche se queste non costituiscono la principale causa di morte³⁸.

Le neoplasie più frequentemente osservate sono quelle del colon retto, mammella, bronchi e sistema linfo emopoietico (quest'ultimo verosimilmente per la diminuzione del numero dei linfociti Beta e delle cellule natural killer)³⁹.

La neoplasia del tratto gastroenterico costituisce circa il 27% di tutte le neoplasie che coinvolgono i pazienti acromegalici, il 18% dei quali origina dal tratto colon-rettale⁴⁰. Il rischio di cancro del colon negli acromegalici è aumentato dalle 2.6 alle 2.5 volte rispetto alla popolazione generale.

Dati sperimentali in vitro mostrano come l'IGF1 sia in grado di stimolare in vitro la crescita di diverse linee cellulari di carcinoma del colon e cellule di carcinoma mammario. In cellule di carcinoma polmonare e del colon è stata dimostrata la presenza di recettori per l'IGF1. Il GH è in grado di indurre l'espressione del c-myc un protooncogene in grado di provocare alterazioni displastiche nella mucosa del colon. Sono state evidenziate mutazioni in geni oncosoppressori come il p53 e il DDC (deleted in colon cancer). Molto più recentemente è stata evidenziata, nella mucosa del colon dei pazienti acromegalici, una espressione ridotta del PPAR-gamma; (peroxisome proliferators activated receptors). L'espressione di PPAR-gamma è stato dimostrato essere inversamente proporzionale ai livelli di IGF-1, suggerendo un ruolo diretto di questo fattore nell'aumentata incidenza del tumore al colon^{41,42}.

Elementi predisponenti sono il sesso maschile, la lunga durata di malattia e l'attività di malattia, la presenza di 3 o più skin tags, la storia familiare di carcinoma del colon, l'età maggiore di 50 aa (non tutti hanno riscontrato le stesse

correlazioni). Età avanzata e sesso maschile rappresentano un fattore di rischio anche per la popolazione generale. I pazienti acromegalici presentano polipi adenomatosi del colon con frequenza maggiore rispetto ai gruppi di controllo e con maggiore frequenza i polipi sono multipli⁴³. Il rischio di sviluppare polipi del colon è maggiore nei pazienti giovani rispetto a quelli con età maggiore di 60 anni, a differenza di quanto avviene nella popolazione generale in cui il rischio aumenta con l'aumentare dell'età⁴⁰. La spiegazione di tale reperto può essere ricercata nella maggiore attività della malattia acromegalica nei giovani.

E' indicata l'esecuzione di una colonscopia⁴⁴ alla diagnosi seguita da ripetizione dell'esame a cadenza biennale o triennale in quei pazienti risultati positivi per poliposi colica e a cadenza quinquennale in quelli risultati negativi.

Il tumore della mammella costituisce il 13% di tutte le neoplasie maligne che si riscontrano nell'acromegalia e determina circa l'11% di tutte le morti legate al cancro¹⁵. Il rischio di sviluppare cancro è direttamente proporzionale ai livelli di IGF1 ed è inversamente correlato a IGFBP3.

La combinazione di elevati livelli di IGF1 e bassi valori di IGFBP3 aumenta il rischio relativo di cancro della prostata di 9.5 punti¹⁵. Tuttavia, sebbene i livelli di IGF1 siano correlati allo sviluppo di tumori della prostata, questi risultano essere una minoranza

L'aumento di volume della **TIROIDE** in presenza di elevati livelli di GH ed IGF1 è considerato uno degli aspetti tipici della visceromegalia acromegalica.

IGF1 aumenta direttamente la proliferazione delle cellule tiroidee e potenzia l'effetto proliferativo del TSH⁴⁵.

Nell'acromegalia è aumentato il rischio di sviluppare gozzo, ma la prevalenza di cancro della tiroide è ancora materia di discussione.

L'ingrandimento della tiroide sembra verificarsi indipendentemente da fattori nutrizionali, endemici o ereditari ma risulta essere associato all'età, alla durata di malattia ed ai livelli di IGF1.

La palpazione del collo e l'esame ecografico hanno rilevato la presenza di gozzo nel 25-92% dei casi, indipendentemente dai valori di TSH¹⁵.

Un gozzo multinodulare è rilevabile nel 65% dei pazienti e la possibilità di sviluppare noduli tiroidei aumenta all'aumentare della durata della malattia⁴⁶.

Il cancro della tiroide costituisce il 3.1% di tutte le neoplasie maligne che si riscontrano negli acromeglici. I tumori esprimono recettori per IGF e sono prevalentemente papilliferi, con un comportamento poco aggressivo (raramente sono multifocali e la mortalità per tali neoplasie è bassa)^{47,48}.

1.1.4. ITER DIAGNOSTICO

La diagnosi di acromegalia si effettua mediante la valutazione basale e dopo test di soppressione dell'ormone della crescita e della somatomedina C.

Il miglior test singolo per effettuare la diagnosi è il dosaggio dell'IGF-1 che permette chiaramente di differenziare i pazienti affetti da malattia dai soggetti non acromegalici.

Elevati livelli di IGF-1 associati ad elevati livelli di GH, permettono di effettuare una diagnosi, rendendo superflui ulteriori test ematochimici⁴⁹.

E' importante ricordare che nell'acromegalia i livelli sierici di GH sono elevati ma, livelli elevati di GH per se non consentono di effettuare la diagnosi di malattia⁵⁰. Solo valori di GH maggiori di 40 µg/l possono essere considerati

patognomonici per acromegalia, mentre valori di GH inferiori a 0.3-0.4 µg/l permettono di escludere la diagnosi nella maggior parte dei casi⁵¹.

Livelli elevati di GH si riscontrano in diverse condizioni fisiologiche (soggetti sani durante i picchi di secrezione di GH, dopo i pasti, durante l'esercizio fisico e durante il sonno) e in alcune patologie (diabete mellito, patologie epatiche, insufficienza renale cronica, depressione, malnutrizione, disturbi alimentari, ipertiroidismo). In molte di queste condizioni i livelli di IGF-1, contrariamente a quello che succede nell'acromegalia, sono bassi^{52,53,54,55}.

Per riuscire a differenziare le condizioni fisiologiche dalla malattia acromegalica, si deve effettuare il dosaggio del GH durante il test con carico orale di glucosio, il gold standard per la diagnosi di acromegalia. Viene effettuato dopo una notte di digiuno posizionando un ago canula eparinata nell'avambraccio del paziente. I prelievi per dosare il GH (ed eventualmente anche la glicemia e l'insulinemia) vengono effettuati ai tempi -30, 0, 30, 60, 90 e 120 minuti. Al tempo 0 si somministrano 75 g di glucosio.

Il cut off proposto prevede livelli di GH < 0.3-0.4 µg/l per l'esclusione della diagnosi di acromegalia; il valore di 1 µg/l generalmente accettato al giorno d'oggi, è ritenuto troppo elevato, dato che nel soggetto normale i valori di GH scendono di solito a 0.14 µg/l dopo OGTT^{56,57}.

La risposta degli acromegalici è comunque eterogenea: in un terzo dei casi il carico stimola la secrezione di GH, in un terzo i valori rimangono invariati ed in un altro terzo si assiste ad una lieve diminuzione senza soppressione al di sotto del cut off di normalità.

I livelli plasmatici di IGF1, indicativi della secrezione di GH durante le 24 ore precedenti, sono invariabilmente elevati nell'acromegalia. Il suo dosaggio, come sottolineato in precedenza, costituisce il miglior test di screening per individuare

L'acromegalia ed è utile per monitorare l'attività della malattia nel follow up. In questo caso, bisogna considerare che possono rimanere elevati per mesi dopo che i livelli di GH vengono adeguatamente controllati dal trattamento.

Il range di normalità dell'IGF-1 dipende dall'età e dal sesso; i suoi valori s'innalzano fisiologicamente durante la gravidanza e la pubertà mentre possono essere ridotti in corso di malattie epatiche⁴⁹.

Anche i livelli di IGFBP3 sono elevati nell'acromegalia, ma la loro misurazione ha un valore diagnostico aggiuntivo trascurabile.

In una percentuale variabile di pazienti si evidenzia una risposta anomala al TRH e al GnRH, ma nella pratica clinica questi test non vengono utilizzati a scopo diagnostico⁵⁸.

In fase diagnostica è importante effettuare lo studio della funzione antero-ipofisaria per valutare la presenza di ipersecrezione ormonale associata (PRL, TSH) e la presenza di deficit di altre tropine ipofisarie.

La RM o la TC sono le metodiche di imaging utilizzate per la localizzazione dei tumori ipofisari (visibili nel 99% dei casi), indispensabile nella fase diagnostica e fondamentale anche ai fini della decisione terapeutica.

L'esame di prima scelta è la RM della regione ipotalamo ipofisaria, eseguita con mezzo di contrasto paramagnetico; l'adenoma ipofisario appare ipodenso/ipointenso. Tale esame strumentale permette inoltre di valutare l'eventuale compressione del chiasma ottico e/o invasione del seno cavernoso.

Pazienti che mostrano segni clinici tipici dell'acromegalia, normali valori di GH ed IGF1 e nessuna evidenza di tumore ipofisario rappresentano probabilmente un'acromegalia "spenta", associata ad un adenoma ipofisario infartuato che esita in una sella vuota.

La figura 5 mostra una flow-chart per la diagnosi di acromegalia.

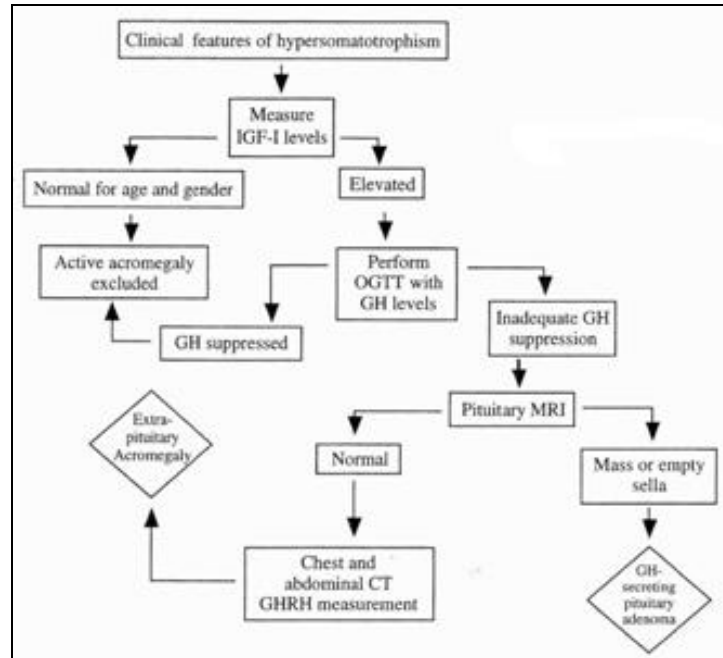


Fig. 5. Flow-chart per la diagnosi di acromegalia.

1.1.5. TRATTAMENTO

Il trattamento dell'acromegalia è volto a rimuovere la massa tumorale (o almeno a ridurne le dimensioni o a controllarne la crescita), inibire l'ipersecrezione di GH, normalizzare i livelli di IGF1, alleviare i sintomi e ridurre morbilità e mortalità dei pazienti⁴⁹.

I criteri di guarigione e /o remissione sono stati recentemente rivalutati durante l'ultima Consensus e prevedono valori di GH durante OGTT inferiori a 0.4 µg/L, quando vengono usati kit di dosaggio ultrasensibili e di IGF1 nella norma per sesso e per età⁵⁹.

Anche il controllo della massa tumorale è un obiettivo essenziale della terapia.

Solitamente esiste una concordanza tra la risposta biochimica ed anatomica, ma bisogna sottolineare che lo shrinkage del tumore può verificarsi anche in assenza della normalizzazione dei parametri biochimici⁶⁰. Le dimensioni del tumore devono essere monitorate mediante RM.

Esistono attualmente tre approcci terapeutici principali: la chirurgia, il trattamento farmacologico e la radioterapia.

TERAPIA CHIRURGICA

L'exeresi per via transnasosfenoidale (TNS) degli adenomi è il mezzo più rapido per ridurre i livelli di GH ed IGF1 ed alleviare i sintomi compressivi della massa tumorale (Fig. 6).

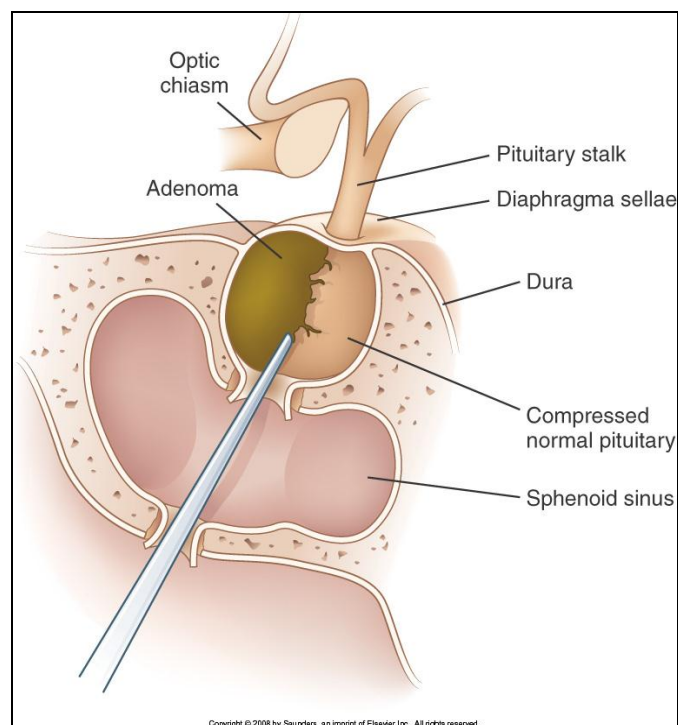


Fig. 6. Approccio TNS nella chirurgia degli adenomi ipofisari.

In assenza di controindicazioni costituisce il presidio terapeutico di prima linea.

In caso di microadenomi intrasellari la rimozione chirurgica normalizza i livelli di IGF1 nel 75-95% dei pazienti. L'efficacia è minore in caso di macroadenomi non invasivi, in cui l'IGF1 ritorna ai valori di normalità nel 40-68% dei pazienti. L'esatta influenza delle dimensioni del tumore sul risultato non è certa, tuttavia in caso di neoplasie di almeno 2 cm di diametro le possibilità di remissione completa sono notevolmente ridotte⁶¹: il 40-60% dei macroadenomi non riesce ad essere controllato completamente con la sola chirurgia (ad esempio quelli con un'invasione laterale del seno cavernoso o quelli con un'invasione intraaracnoidea transcapsulare).

I livelli di GH preoperatori sembrano correlare in maniera inversa con le possibilità di successo dell'intervento⁶².

Fondamentali sono anche l'esperienza del chirurgo (che effettui almeno 50 interventi all'anno sull'ipofisi) e la presenza di un team multidisciplinare composto da neurochirurghi, endocrinologi e radioterapisti^{63,62}.

La scelta di nuovi mezzi e tecniche (navigazione computerizzata, endoscopia, risonanza magnetica intraoperatoria) in associazione o al posto di quelle tradizionali dipende dalle preferenze del chirurgo.

In mani esperte le complicanze della chirurgia per via transnasosfenoidale sono rare (deterioramento della vista 0,1%, paralisi transitoria dell'oculomotore 0.3%, meningite 0,3%, fistola liquorale 1%, danno all'arteria carotide <1%, epistassi <1%) e pertanto la sicurezza degli interventi con le nuove tecniche ha un margine di miglioramento estremamente limitato da questo punto di vista.

Solo raramente è indicata la craniotomia come approccio chirurgico⁶⁴.

Costituiscono una controindicazione all'intervento una grave cardiomiopatia o patologia respiratoria, la mancata disponibilità di un chirurgo esperto o il rifiuto del paziente.

Il trattamento medico prima dell'intervento non è controindicato, tuttavia non ci sono ancora prove sufficienti che permettano di affermare che migliori l'outcome postoperatorio. Infatti i risultati degli studi sono ancora contrastanti: secondo alcuni il pre-trattamento con analoghi della somatostatina può migliorare la percentuale di normalizzazione dei livelli di GH ed IGF1 dopo la chirurgia e ridurre il tempo di ospedalizzazione, mentre altri autori non confermano ciò^{65,66}.

Quando la terapia chirurgica non può essere effettuata o non comporta la guarigione, la terapia medica contribuisce a migliorare l'outcome del paziente^{67,68}.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Esistono tre classi di farmaci per il trattamento medico dell'acromegalia: gli analoghi della somatostatina, gli antagonisti recettoriali del GH e i dopamino agonisti.

Gli **analoghi della somatostatina** (octreotide e lanreotide) si legano ai sottotipi 2 e 5 dei recettori della somatostatina, presenti sulle cellule somatotrope adenomatose, esercitando effetti antisecretori ed antitumorali. L'efficacia dei vari analoghi è sostanzialmente equivalente.

Si ottiene una riduzione dei livelli di GH sotto i 2 µg/L nel 60-70% dei pazienti ed una normalizzazione di IGF1 nel 50-80% dei casi⁶⁹.

La riduzione del volume tumorale si verifica tra il 20 ed il 70 % dei casi (indipendentemente dall'età dei pazienti e dalle dimensioni iniziali del tumore) e sembra che il massimo beneficio possa essere raggiunto dopo 10 anni di terapia^{70,71}.

Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono: meteorismo e crampi addominali (che diminuiscono dopo i primi mesi di trattamento), calcolosi della colecisti e fango biliare (solo raramente colecistite)⁷².

Alcuni studi hanno dimostrato un effetto soppressivo degli analoghi della somatostatina sulla funzione beta cellulare, il che potrebbe peggiorare la tolleranza glucidica. Tale effetto viene solitamente controilanciato dalla diminuzione dei livelli di GH e nel complesso si assiste ad un miglioramento dell'insulino-resistenza durante il trattamento³⁰.

Le indicazioni all'impiego di tali farmaci possono essere varie:

- come terapia di prima linea, quando ci sono evidenze che la chirurgia avrà uno scarso successo (grosso tumore con espansione extrasellare in assenza di sintomi compressivi)
- dopo la chirurgia, se non si è ottenuto un controllo biochimico della malattia
- prima della chirurgia per trattare le comorbidità che possono complicare o controindicare l'intervento
- per controllare la malattia dopo aver effettuato la radioterapia prima che si manifestino gli effetti della stessa (possono essere necessari anche anni).

Gli **antagonisti del recettore del GH** (pegvisomant) agiscono legandosi al recettore del GH impedendone la dimerizzazione, bloccandone la trasduzione del segnale ed inibendone l'attività⁷³.

È indicato in pazienti che mostrano livelli di IGF1 persistentemente elevati nonostante abbiano raggiunto la dose massimale di analoghi della somatostatina. In tali pazienti, nella maggior parte delle serie riportate, è in grado di normalizzare l'IGF-1 nel 76% dei casi⁷⁴. Tuttavia, esso non può rappresentare la terapia farmacologica di prima scelta, a meno che il paziente non sia stato sottoposto precedentemente ad intervento chirurgico o radioterapia.

Tra gli effetti collaterali si annoverano modeste alterazioni transitorie della funzionalità epatica (25%), lipodistrofia ed un aumento di volume dell'adenoma (<2%). Tuttavia per quanto riguarda quest'ultimo evento, non può essere imputato con certezza al pegvisomant ma potrebbe essere indipendente e dovuto alla storia naturale della neoplasia o alla sospensione degli analoghi della somatostatina (esercitanti un effetto di controllo sulla massa tumorale). Resta comunque l'indicazione ad effettuare controlli periodici con RM⁷⁵.

E' stato dimostrato che Pegvisomant è determina un netto miglioramento della qualità di vita⁷⁶.

Gli studi preliminari che prevedono l'associazione di analoghi della somatostatina ed antagonisti del recettore del GH suggeriscono buoni risultati della terapia combinata⁷⁷.

Gli **agonisti dopaminergici** (bromocriptina e cabergolina) riducono modestamente i sintomi dell'acromegalia e normalizzano IGF1 nel 10% dei casi, con una maggiore efficacia della cabergolina rispetto alla bromocriptina⁷⁸. Solo nel 5% dei casi si è verificata una diminuzione della massa tumorale⁷⁹.

L'impiego è indicato:

- dopo la chirurgia (solo occasionalmente come terapia di prima linea) in pazienti selezionati con livelli di prolattina marcatamente elevati e valori di GH ed IGF1 solo modestamente superiori alla norma.

- in aggiunta alla terapia con analoghi della somatostatina in pazienti non responsivi al dosaggio massimo con analoghi della somatostatina (circa il 50% dei pazienti riesce ad ottenere un buon controllo dei livelli di GH ed IGF1 con la terapia combinata).

Dato che nei pazienti con malattia di Parkinson l'uso della cabergolina (a dosaggi peraltro molto più elevati di quelli impiegati nell'acromegalia) si associa ad anomalie valvolari cardiache, è opportuno eseguire controlli ecocardiografici periodici nei pazienti posti in tale trattamento⁸⁰.

RADIOTERAPIA/RADIOCHIRURGIA

I possibili candidati a tale trattamento sono pazienti che non hanno ottenuto né una normalizzazione dei livelli ormonali né un arresto della crescita del tumore con la chirurgia e la terapia medica o pazienti in terapia con pegvisomant a rischio di espansione tumorale⁸¹.

Con la radioterapia convenzionale (irradiazione esterna centrata sul tumore, apportante una dose di circa 50 Gy al mese frazionata in una ventina di sedute) si ottiene una riduzione dei valori di GH al di sotto di $<2\mu\text{g/L}$ e una normalizzazione di IGF1 si ottengono tra il 5 ed il 60% dei casi entro 7 anni. Gli effetti massimi sono visibili a 10-15 anni dal trattamento (circa il 70%) e durante questo intervallo è necessario continuare la terapia medica⁸².

Esiste la possibilità di somministrare la radioterapia in singola dose e in maniera più focalizzata mediante Gamma Knife o Acceleratore Lineare.

La Gamma Knife è superiore rispetto all'acceleratore lineare perché riesce a colpire maggiormente il tumore a parità d'irradiazione ricevuta dalle vie ottiche e la radionecrosi è estremamente precisa.

Con questa metodica la percentuale di successo terapeutico a 5 anni varia tra il 29 ed il 60% nelle diverse serie^{83,84}. Bisogna sottolineare che esiste un bias

riguardo questi studi dato che accedono a questa metodica solo pazienti con tumori di piccole dimensioni.

Prima di effettuare la radiochirurgia è essenziale sospendere la terapia medica che altrimenti ne diminuirebbe l'efficacia⁸⁵.

Non è stato ancora provato che la modalità con gamma knife migliori i livelli di GH ed IGF1 più velocemente rispetto alla forma convenzionale.

Un effetto collaterale importante di questo trattamento è l'ipopituitarismo che si verifica nel 50% dei casi^{86,87}. Esiste un piccolo (5.5%) ma significativo rischio di incorrere in difetti visivi (che sembra essere maggiore con la modalità stereotassica). L'irradiazione del chiasma non è mai nulla, ma se riceve meno di 10 Gy, la zona può essere comunque considerata *safe*.

La modalità convenzionale si associa ad un rischio di sviluppare secondi tumori che è di poco superiore a quello della popolazione di riferimento. È aumentata anche l'incidenza di eventi cerebrovascolari (conseguentemente ad una vasculopatia da radiazioni)⁸⁸.

1.2 IL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

Il sistema nervoso simpatico (SNS) gioca un ruolo fondamentale nell'omeostasi cardiocircolatoria ed è stato ampiamente dimostrato avere una rilevanza fisiologica, fisiopatologica e clinica. Esso è infatti coinvolto nella patogenesi e/o nella progressione di molte patologie, tra cui l'ipertensione arteriosa essenziale, l'infarto del miocardio (IMA), le aritmie cardiache e lo scompenso cardiaco⁸⁹. È stato inoltre dimostrato che nei pazienti affetti da IMA il grado di attivazione del sistema simpatico è inversamente correlato alla sopravvivenza^{90,91}. Per tutti questi motivi lo studio della funzione adrenergica costituisce uno dei campi principali di ricerca in ambito cardiologico⁹².

Il SNS interagendo strettamente con diversi sistemi umorali (insulina, leptina, renina-angiotensina, vasopressina ecc.), gioca un ruolo importante anche nella patogenesi di malattie che non interessano primariamente il sistema cardiovascolare, ma che rappresentano importanti condizioni in grado di aggravare il rischio cardiovascolare. Tra queste ricordiamo l'obesità, l'insufficienza renale e la cirrosi epatica. Inoltre sono numerosi gli studi che riportano un coinvolgimento diretto del SNS nella sindrome metabolica⁹².

Esistono diverse metodiche, sia dirette che indirette, per valutare l'attivazione simpatica. Le più comunemente utilizzate sono l'analisi spettrale della frequenza cardiaca, il dosaggio delle catecolamine plasmatiche ed urinarie, lo spillover delle catecolamine e la registrazione diretta dell'attività nervosa simpatica al distretto muscolare scheletrico o cutaneo mediante microneurografia⁹².

L'analisi spettrale, valutata mediante registrazione ECG-Holter nelle 24 ore, è in grado di discriminare la modulazione vagale e simpatica della frequenza e di fornire informazioni riguardanti la variabilità della frequenza cardiaca⁹³.

La tecnica dello spillover permette la valutazione della differenza artero-venosa della noradrenalina marcata introdotta per via endovenosa. Tale differenza di concentrazione viene valutata perifericamente o a livello di differenti distretti dell'organismo (cervello, cuore, rene)^{94,95,96}.

Il dosaggio delle catecolamine urinarie o plasmatiche costituiscono le metodiche più comunemente utilizzate nella pratica clinica. La valutazione delle catecolamine urinarie nelle 24 ore, tuttavia, fornisce solo un'informazione "statica" della funzione simpatica e non è utile per valutare gli effetti acuti degli stimoli adrenergici. Inoltre nei pazienti affetti da insufficienza renale il dosaggio delle catecolamine urinarie non può essere considerato attendibile^{97,98}.

Alla luce di queste considerazioni è possibile capire come questa metodica sia stata oramai sostituita dal dosaggio delle catecolamine plasmatiche. Nelle condizioni fisiologiche in cui il tono simpatico aumenta (esercizio fisico) o si riduce (sonno) si osserva un consensuale cambiamento nella concentrazione delle catecolamine plasmatiche⁹⁴.

Studi più recenti hanno tuttavia dimostrato una superiorità della metodica microneurografica, di cui si parlerà ampiamente successivamente, rispetto al dosaggio delle catecolamine plasmatiche nella valutazione dell'SNS. Infatti, nonostante vengano utilizzate tecniche di dosaggio molto raffinate, quali la cromatografia liquida ad elevata precisione, la sensibilità e la riproducibilità dei valori di noradrenalina sono inferiori rispetto a quelle delle misurazioni ottenute mediante registrazione microneurografica diretta⁹⁹. E' pertanto possibile affermare che, ad oggi, la tecnica microneurografica è quella in grado di monitorare più precisamente il tono adrenergico e dotata di maggior riproducibilità sia nel breve che nel lungo termine.

ACROMEGALIA E SISTEMA NERVOSO

SIMPATICO: EVIDENZE

MICRONEUROGRAFICHE

2.1. PREMESSE E SCOPO DELLO STUDIO

Numerosi studi hanno fornito evidenza circa l'esistenza di una relazione tra asse somatotropo ed attività del sistema adrenergico^{100,101,102,103}, ma non è stato ancora pienamente chiarito il ruolo regolatorio di GH e somatomedina sull'attività del sistema autonomico. L'ipotesi di un'azione restrittiva del GH sul tono simpatico è sostenuta dal fatto che la registrazione del traffico nervoso simpatico al distretto muscolare (TNSM) ha dimostrato: valori più bassi nelle donne¹⁰⁴, caratterizzate da una maggiore produzione di GH rispetto ai maschi¹⁰⁵; un aumento con l'età¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ (in parallelo con la diminuzione della secrezione somatotropinica¹⁰⁷); un aumento durante il sonno REM¹⁰⁸, quando la secrezione di GH diminuisce¹⁰⁹; un aumento nell'obesità¹¹⁰, condizione in cui il rilascio di GH è ampiamente compromesso¹¹¹; una diminuzione nell'ipertiroidismo¹¹², patologia in cui la secrezione somatotropinica è aumentata¹¹¹. Inoltre, nel ratto l'infusione intracerebroventricolare di CRH, sopprime, mediante stimolazione

della somatostatina ipotalamica, la secrezione di GH e determina una stimolazione simpatica¹¹³.

È stato dimostrato che il deficit di GH si associa ad un aumento dell'attività del TNSM (valutata mediante tecnica microneurografica), che ritorna parzialmente nella norma dopo trattamento sostitutivo per un periodo di 12 mesi con GH ricombinante umano¹⁰²⁻¹⁰³.

Tuttavia, in tale condizione, si potrebbe imputare l'incremento dell'attività simpatica a fattori periferici caratteristici della sindrome (aumento del tessuto adiposo viscerale ed insulino-resistenza, ed incremento della leptina circolante, i cui livelli correlano direttamente con il TNSM), e la successiva diminuzione in corso di terapia sostitutiva all'effetto sulla composizione corporea esercitato dal GH stesso. Per eliminare tali fattori confondenti e valutare il ruolo del GH per sé sulla modulazione dell'attività del sistema simpatico, sono stati effettuati studi in soggetti ipopituitarici sostituiti adeguatamente per tutti gli assi eccetto quello somatotropo ed anche in questo caso il TNSM è risultato aumentato rispetto ai controlli¹⁰².

In questa condizione l'aumento dell'attività simpatica potrebbe essere interpretata come un fenomeno reattivo al deficit di GH nel tentativo di stimolarne la produzione (infatti, da un lato la noradrenalina è nota stimolare a livello ipotalamico la secrezione di GHRH¹⁰², dall'altro l'aumento di TNSM riscontrato nei soggetti GHD riflette l'aumento spillover sottocorticale di NE¹¹⁴); in ogni caso, suggerisce l'esistenza di una correlazione bidirezionale tra i due sistemi.

Negli acromegalici i livelli plasmatici basali e medi nelle 24 ore di noradrenalina ed adrenalina, nonché l'escrezione urinaria di catecolamine, sono risultati nel range di norma^{23,115,116}.

Come già anticipato precedentemente, la misurazione della noradrenalina plasmatica rappresenta il più comune indice di attività del sistema simpatico nell'uomo. L'attendibilità di questa misurazione è comprovata anche dal fatto che numerose condizioni caratterizzate da un aumento o da una diminuzione del tono simpatico si riflettono in un aumento o in una diminuzione della concentrazione plasmatica di noradrenalina. La sensibilità e la riproducibilità della concentrazione di noradrenalina plasmatica non sono tuttavia ancora ottimali⁹⁹.

Infatti, va ricordato che la noradrenalina circolante costituisce solo una piccola frazione (5-10%) della noradrenalina secreta dalle terminazioni nervose simpatiche e che la noradrenalina plasmatica non subisce variazioni significative se la stimolazione del sistema simpatico non è quantitativamente rilevante.

Pertanto, il ritrovamento di normali valori plasmatici ed urinari di catecolamine non è un dato sufficiente per poter affermare che l'attività simpatica negli acromegalici sia sovrapponibile a quella dei soggetti sani.

Inoltre, va sottolineato che nell'acromegalia il profilo delle catecolamine nelle 24 ore presenta alcune anomalie, essendo caratterizzato dalla mancanza del fisiologico calo notturno (che si ripristina dopo la chirurgia, concomitantemente alla riduzione dei livelli di GH ed IGF1)²³.

Questo dato potrebbe almeno in parte essere dovuto alle alterazioni della qualità del sonno (OSAS) presenti in molti di questi pazienti¹¹⁷.

Uno studio condotto dal gruppo di Napoli, utilizzando la metodica dello spillover delle catecolamine al muscolo scheletrico, ha dimostrato una normale attività simpatica in tale sede in condizioni basali ed una normale risposta agli effetti simpatico eccitatori dell'insulina. Secondo gli autori di questo lavoro

quindi, l'insulino-resistenza associata all'acromegalia non è legata a meccanismi adrenergici¹⁰⁰.

Recentemente è stato documentato con l'uso di test autonomici uno squilibrio simpato-vagale in un gruppo di pazienti affetti da acromegalia, essenzialmente dovuto ad un ipertono vagale. Tale alterazione sembra inoltre scarsamente modificabile dal trattamento e dall'attività della malattia¹⁰¹.

Date queste premesse, ci siamo prefissati l'obiettivo d'indagare il sistema nervoso autonomico in soggetti acromegalici in fasi differenti di malattia. In particolar modo è stato studiato il traffico nervoso simpatico a livello muscolare (GRUPPO 1) a livello cutaneo (GRUPPO 2) in pazienti affetti da acromegalia di recente diagnosi con normale funzione antero-ipofisaria. Con lo scopo di valutare gli effetti della terapia farmacologica sull'attività nervosa adrenergica muscolare, quest'ultima è stata successivamente studiata in un gruppo di pazienti acromegalici in terapia con analoghi della somatostatina (SSA), alcuni dei quali avevano raggiunto il controllo biochimico della malattia (GRUPPO 3). Lo studio è proseguito analizzando nello specifico un gruppo limitato di acromegalici affetti da OSAS con lo scopo di valutare le possibili diverse interferenze sul sistema simpatico (GRUPPO 4). Infine l'attività nervosa simpatica è stata studiata in un gruppo di pazienti acromegalici guariti chirurgicamente dalla malattia (GRUPPO 5).

Peculiarità di questo studio è stata quantificare l'attività del sistema simpatico mediante tecnica microneurografica, che consente di registrare il traffico nervoso simpatico postganglionare presinaptico al distretto muscolare scheletrico e cutaneo (quest'ultimo solo nel GRUPPO 2).

2.2. PAZIENTI E METODI

PAZIENTI

GRUPPO 1 E 2: PAZIENTI AFFETTI DA ACROMEGALIA IN FASE ATTIVA

Sono stati studiati 15 pazienti affetti da acromegalia in fase attiva di recente diagnosi (7 uomini e 8 donne, di età compresa tra 26 e 66 anni, mediana 52; BMI 22.8-30.5 kg/m², mediana 26.5). In tutti i pazienti la diagnosi di acromegalia era stata stabilita secondo criteri clinici e laboratoristici, questi ultimi rappresentati da elevati livelli di GH ed IGF-1 e mancata sopprimibilità del GH sotto 1 µg/l dopo carico orale di glucosio (75 g).

La durata approssimativa media della malattia era 6±1 anni, stimata sulla base della storia clinica e dal confronto con vecchie foto dei pazienti.

L'acromegalia era sostenuta da un macroadenoma ipofisario in 11 pazienti, da un microadenoma in 2 casi, mentre in 2 soggetti il quadro radiologico deponeva per un'empty sella. La restante funzionalità ipofisaria era normale.

I criteri di esclusione erano rappresentati da precedenti interventi neurochirurgici o radioterapici, iperprolattinemia, deficit tiroideo, gonadico o surrenalico, neoplasie attive, insufficienza renale (creatininemia > 1.5 mg/dl), insufficienza cardiaca (grado II-IV NYHA) o cardiopatia ischemica, insufficienza respiratoria grave, sindrome delle apnee notturne, aritmie.

Come popolazione di controllo sono stati utilizzati 15 soggetti sani, paragonabili per età (21-73 anni, mediana 51), sesso (7 uomini e 8 donne) e BMI (23.8-27.5 kg/m², mediana 25.3).

Nella tabella 1 sono riassunte le caratteristiche cliniche biochimiche e ormonali dei pazienti affetti da acromegalia in fase attiva.

GRUPPO 3 (PAZIENTI ACROMEGALICI IN TERAPIA FARMACOLOGICA)

Sono stati valutati 22 pazienti posti in terapia con analoghi della somatostatina, di cui 11 (7 uomini e 4 donne, 32-75 anni, mediana 52) avevano raggiunto il controllo biochimico della malattia e 11 (5 uomini e 6 donne, 23-78 anni, mediana 59) non erano controllati dalla terapia farmacologica.

Sono stati considerati biochimicamente controllati i pazienti che presentavano, in corso di terapia con SSA, livelli di IGF-I compresi nel range di riferimento per l'età.

La diagnosi di acromegalia in questo gruppo di pazienti era stata posta da 18 anni ad un anno prima dell'arruolamento ed erano tutti in terapia farmacologica da almeno 6 mesi.

Dei 22 acromegalici 15 erano in terapia con octreotide (30 mg ogni 28 giorni in 14 casi e 20 mg ogni 28 giorni in un caso, 7 con lanreotide (90 mg ogni 28 giorni in 4 casi, 120 mg ogni 40 giorni in 2 casi, 120 mg ogni 21 in un caso e 120 mg ogni 28 giorni nel caso rimanente).

In questo gruppo di pazienti 5 presentavano un quadro neuroradiologico di microadenoma ipofisario, 3 di empty sella e i restanti pazienti erano affetti da macroadenoma ipofisario.

Inoltre, 3 di questi pazienti erano stati precedentemente sottoposti ad intervento chirurgico per via trans-naso-sfenoidale e 2 a radioterapia, più di 10 anni prima rispetto all'arruolamento nello studio.

GRUPPO 4 (PAZIENTI ACROMEGALICI AFFETTI DA OSAS)

Due pazienti affetti da acromegalia in fase attiva e sindrome delle apnee del sonno sono stati arruolati nello studio.

Uno (paziente A), di sesso maschile e di 68 anni, con BMI pari a 29.4 kg/m² era affetto da microadenoma ipofisario. In seguito alla diagnosi di OSAS era stata consigliata terapia con C-PAP a 10 cm di H₂O, non ancora iniziata al momento dello studio.

L'altro (paziente B), di sesso maschile e di 57 anni, con BMI pari a 26.5 kg/m², era affetto da macroadenoma ipofisario. La polisonnografia era indicativa di OSAS lieve per cui non era stata posta indicazione a terapia con C-PAP.

GRUPPO 5 (PAZIENTI ACROMEGALICI GUARITI)

L'ultimo gruppo di pazienti arruolati nello studio è quello dei guariti chirurgicamente dalla malattia acromegalica.

Questa popolazione era composta da 10 soggetti (5 uomini e 5 donne), di età compresa tra i 39 e i 61 anni (mediana 49) e con un BMI di 24.4-37.8 kg/m² (mediana 28.39).

Alla diagnosi di malattia, 3 dei pazienti avevano un quadro neuroradiologico compatibile con macroadenoma mentre gli altri 7 con microadenoma.

Nove pazienti erano stati sottoposti ad intervento chirurgico di adenomectomia per via TNS mentre uno sia ad intervento chirurgico che a radioterapia mediante gamma-knife. L'intervento risale da 18 anni ad 1 anno prima dell'arruolamento. Tutti presentavano normali valori di IGF-1 al momento dello studio.

Per poter essere arruolati nello studio, i pazienti dei gruppi 3 e 5 dovevano presentare una funzione antero ipofisaria nella norma.

PROTOCOLLO

Nei pazienti acromegalici dei GRUPPI 1, 2 e 4 e nei soggetti di controllo sono stati valutati:

- parametri antropometrici (peso ed altezza, circonferenza vita e fianchi per il calcolo rispettivamente di BMI e WHR)
- quadro lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi)
- questionario Epworth per valutare la severità della sonnolenza diurna. Il punteggio era definito in questo modo: 0 per un ESS \leq 3 (normale), 1 per un ESS tra 4 e 9 (sonnolenza lieve-normale), 2 per un ESS tra 10 e 16 (sonnolenza moderata-severa) e 3 per un ESS \geq 16 (sonnolenza severa).
- glicemia ed insulinemia per il calcolo dell' HOMA index
- TSH, fT4, PRL, cortisolo, ACTH, LH, FSH, estradiolo nelle donne e testosterone negli uomini, GH ed IGF-1 e leptina plasmatica.
- ecocardiogramma mono- e bidimensionale
- Composizione corporea mediante bioimpedenziometria
- PA 24 ore
- ECG Holter 24 ore
- registrazione microneurografica postganglionare presinaptica da nervo peroneale al muscolo scheletrico con contemporaneo monitoraggio non

invasivo battito-battito della PA (Finapres), registrazione della frequenza cardiaca da derivazione ECGgrafica e registrazione dell'attività respiratoria (Respitrace). La registrazione, effettuata dopo 30 minuti di riposo, dura 30 minuti, in condizioni standardizzate di luogo, operatore, temperatura, rumorosità e decubito, con la registrazione sia della branca muscolare che di quella cutanea. Il paziente deve aver assunto una colazione leggera, aver preliminarmente vuotato la vescica ed essere in astinenza da fumo, alcool, e caffè/the dalla sera precedente.

- Ai pazienti del GRUPPO 2 è stata effettuata la registrazione del traffico nervoso cutaneo a livello cutaneo (vedi sotto).

Nei pazienti acromegalici dei GRUPPI 3 e 5 sono stati valutati:

- parametri antropometrici (peso ed altezza, BMI)
- GH ed IGF-1 e leptina plasmatica.
- registrazione microneurografica postganglionare presinaptica da nervo peroneale .

Nel gruppo 3 è stata inoltre valutata la composizione corporea mediante bioimpedenziometria.

MICRONEUROGRAFIA

Numerosi studi hanno chiaramente dimostrato che la tecnica microneurografica rappresenta la metodica più sensibile e riproducibile per quantificare l'attività del sistema simpatico^{118,119}.

La registrazione diretta del traffico nervoso simpatico correla bene con altre misurazioni in grado di individuare l'attività simpatica globale (livelli plasmatici di noradrenalina, spillover di noradrenalina totale e regionale)⁹⁹.

La microneurografia è una tecnica che registra direttamente in un paziente sveglio e collaborante l'attività di una o più fibre di un nervo periferico; può essere impiegata su nervi cutanei o muscolari, mielinizzati o non mielinizzati (come le fibre simpatiche postgangliari di tipo C), afferenti o efferenti¹²⁰.

Fu ideata da un gruppo di neurofisiologi svedesi, guidati da Hagbarth e Valbo, nel 1966 con lo scopo di studiare le afferenze provenienti dai fusi muscolari¹²¹.

La microneurografia non possiede ancora alcuna applicazione nel campo della diagnostica ma è largamente impiegata a scopo di ricerca. Le principali aree in cui è utilizzata sono: lo studio delle sensibilità cutanea, il controllo propriocettivo dei movimenti volontari, lo studio delle forze prensili durante l'esecuzione di delicati movimenti manuali e l'indagine dell'attività del sistema simpatico (soprattutto in termini di registrazione del traffico nervoso spontaneo e solo in minor parte dell'attività nervosa dopo stimolazione elettrica).

La registrazione del traffico simpatico avviene generalmente a livello del nervo peroneale comune posteriormente alla testa fibulare.

Il paziente viene fatto sdraiare e dopo aver inserito nel sottocute un elettrodo di riferimento si procede all'individuazione del decorso del nervo stimolandolo con un elettrodo esplorante (setting di stimolazione: 0.2 msec durata, 1 pps, 3-7 V).

Durante questa fase il paziente può avvertire un senso di calore o formicolii locali o possono verificarsi delle contrazioni della muscolatura peroneale.

Una volta che il nervo è stato localizzato viene inserito manualmente nello stesso un microelettrodo in tungsteno per la registrazione (Fig. 7).

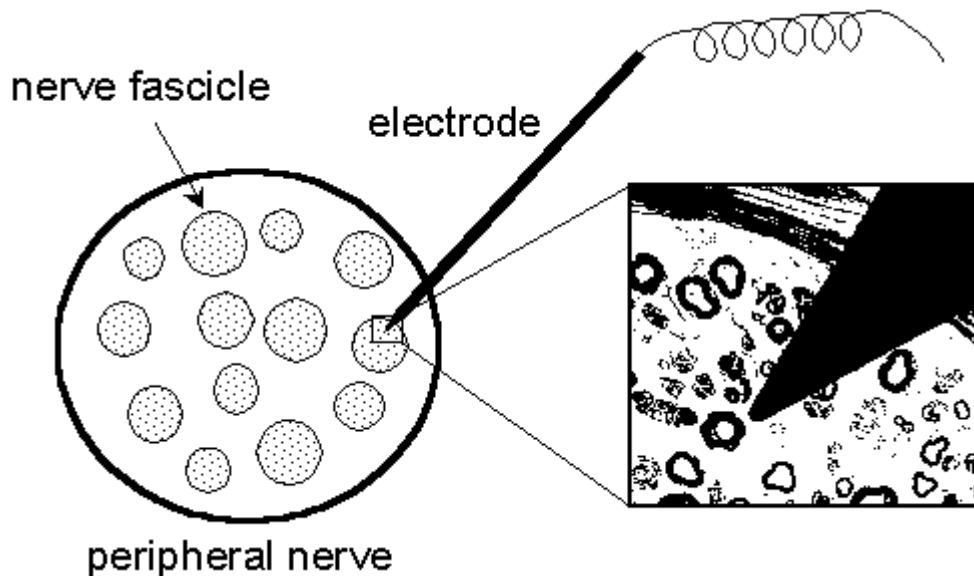


Fig. 7. Visualizzazione schematica di un microelettrodo all'interno di un nervo.

L'elettrodo ha un diametro di 200 μm a livello dell'impugnatura ed è affusolato a livello della punta, che non è provvista di un rivestimento isolante (resina epossidica) ed ha un diametro tra 1 e 5 μm .

Gli elettrodi sono connessi ad un preamplificatore (Fig. 8) ed il segnale registrato è inviato attraverso un discriminatore di ampiezza ad un oscilloscopio, ad un poligrafo e ad un altoparlante. Questo consente un'identificazione sia acustica sia visiva delle scariche simpatiche spontanee e la loro quantificazione come numero nell'unità di tempo.

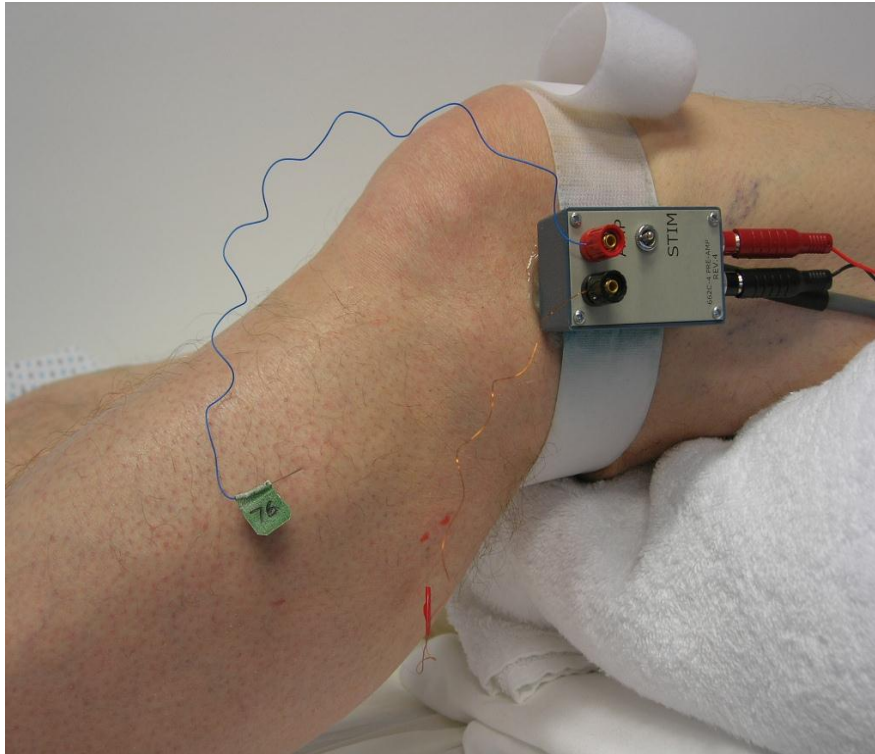


Fig. 8. Visualizzazione in vivo degli elettrodi connessi al preamplificatore.

Il segnale nervoso viene amplificato x 70000, allo scopo di generare scariche rappresentative di una scarica di multiunità, è poi filtrato (larghezza di banda da 700 a 2000Hz) ed integrato (costante di tempo 0.1s) da un sistema di analisi del traffico nervoso (Bioengineering Department, University of Iowa).

L'attività nervosa integrata viene monitorata da un oscilloscopio (model 511A, Tektronix).

La registrazione viene considerata accettabile se il rapporto segnale-rumore è maggiore di 3.

La natura muscolare delle scariche simpatiche muscolari è stata stabilita e differenziata da quelle cutanee sulla base dei seguenti criteri¹²¹:

- 1) interruzione dell'attività mediante un blocco nervoso prossimale al sito di registrazione, ma non distale ad esso
- 2) eliminazione dell'attività mediante blocco ganglionare

- 3) velocità di conduzione di circa 1m/sec (la tipica velocità di conduzione delle fibre non mielinizzate, quali appunto sono le fibre C efferenti postganglionari).
- 4) mancanza di attività spontanea caratteristica delle fibre cutanee (questa può essere ulteriormente accertata mediante uno stimolo acustico che agisce sulle scariche cutanee ma non muscolari)

Caratteristiche dell'attività nervosa simpatica nel distretto muscolare sono anche le scariche spontanee, intermittenti e sincrone con il polso che aumentano durante l'inspirazione mantenuta nel tempo e durante le fasi 2 e 3 della manovra di Valsalva.

Per lo studio dell'attività nervosa simpatica a livello cutaneo sono stati utilizzati i seguenti criteri:

- stimolazione elettrica con microelettrodi per indurre parestesie cutanee senza concomitante contrazione muscolare;
- stimolazione degli impulsi nervosi afferenti toccando leggermente la cute
- lo stiramento passivo del muscolo fornito dal nervo non stimola impulsi afferenti dai meccanocettori.

La registrazione era considerata accettabile solo se non vi era simultanea registrazione del traffico cutaneo e muscolare e se il rapporto segnale:interferenza era maggiore di 3.

La risposta dell'SSNA ad uno stimolo acustico era quantificata come un cambiamento assoluto dell'ampiezza della scarica dopo lo stimolo rispetto all'ampiezza media delle scariche spontanee che si verificano durante i 3 minuti che precedono lo stimolo stesso.

In condizioni di riposo le scariche simpatiche vengono quantificate come numero di scariche nel tempo (scariche per minuto), come numero di scariche corrette per la frequenza cardiaca (scariche su 100 battiti cardiaci), e come la percentuale di variazione dell'attività integrata (scariche/minuto X ampiezza media della scarica).

Tale registrazione consente di ottenere un'elevata riproducibilità ($r = 0.99$), con differenze solo del 2.4% quando eseguita due volte sullo stesso tracciato in due momenti temporali differenti dallo stesso operatore. Tale metodica risulta inoltre significativamente riproducibile anche in registrazioni eseguite in differenti sessioni eseguite con le stesse modalità e dallo stesso operatore ($r = 0.90$).

Sebbene la microneurografia sia una tecnica potente, non bisogna dimenticare che ha delle limitazioni: gli esperimenti richiedono parecchio tempo e sono impegnativi sia per il medico che per il soggetto studiato, in particolare quando si debba registrare l'attività di una singola unità; inoltre, la tecnica non consente al paziente di effettuare ampi movimenti e questo limita l'impiego della microneurografia nello studio del sistema motorio; infine, è una metodica d'indagine invasiva (che tuttavia non si associa ad alcuna sintomatologia permanente).

I principali disturbi successivi all'esecuzione dell'esame sono rappresentati da parestesie (dovute ad uno stress meccanico esercitato dagli elettrodi sul tessuto connettivo perineurale o sulle fibre nervose stesse) e, in un esiguo numero di casi da una debolezza transitoria a carico dei muscoli peroneali¹²².

2.3. RISULTATI

In accordo con i criteri di inclusione ed esclusione precedentemente descritti, nessuno dei pazienti acromegalici del GRUPPO 1 e 2 presentava deficit dell'asse ipofisi-tiroide, ipofisi-surrene o ipofisi-gonadi.

La tabella 1 mostra i dati demografici, antropometrici, emodinamici, ecocardiografici, metabolici ed ormonali registrati nei gruppi dei pazienti e dei controlli.

Nessuno dei pazienti acromegalici presentava un profilo di rischio per OSAS, come suggerito da valori individuali di ESS inferiori a 10 da una media di ESS sovrapponibile a quella osservata nei controlli.

Allo stesso modo, i pazienti erano simili ai controlli per quanto riguarda il rapporto vita-fianchi, l'acqua extracellulare valutata mediante bioimpedenziometria, la massa magra e grassa, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. I parametri ecocardiografici non erano significativamente diversi nei due gruppi, ad eccezione dello spessore del setto interventricolare, risultato maggiore negli acromegalici.

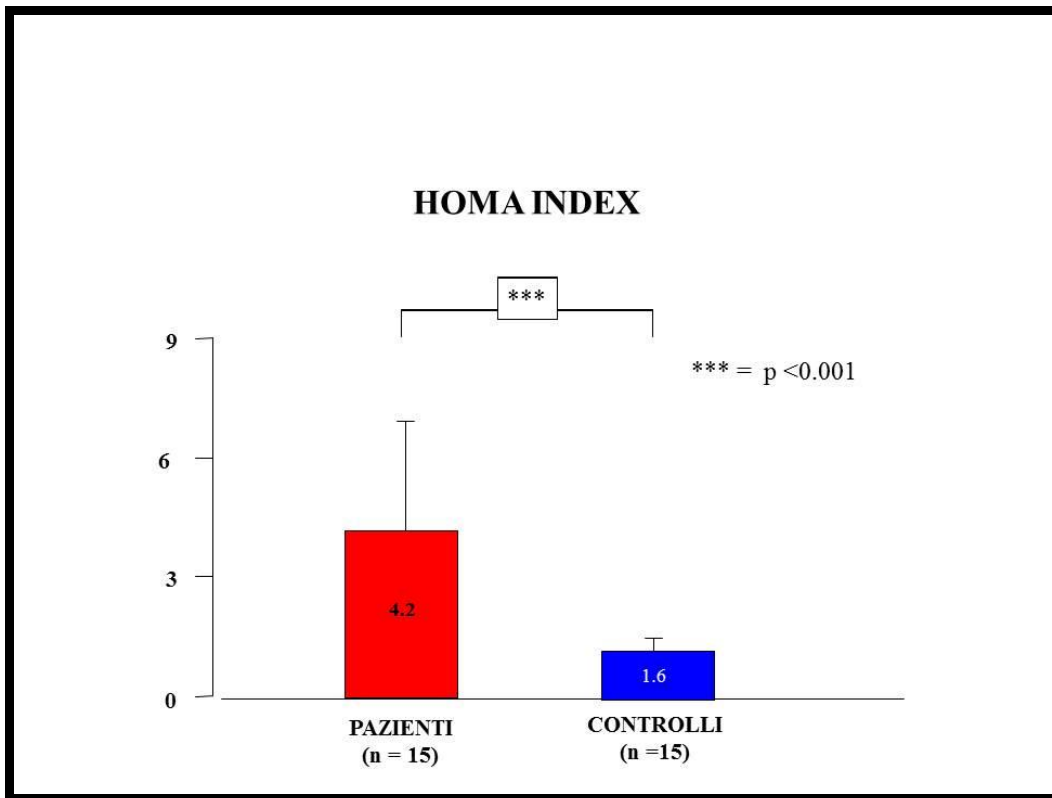
L'HOMA index era significativamente maggiore nei pazienti rispetto ai controlli, mentre non vi era differenza nel profilo lipidico

I livelli di leptina erano significativamente ridotti negli acromegalici (1.6 ± 1.04 mcg/l dei pazienti rispetto a 6.5 ± 2.01 mcg/l dei controlli, $P < 0.0001$)

	ACROMEGALICI (n = 15)	CONTROLLI (n = 15)	P- value
Età (anni)	49.3 ± 12.85	48.4 ± 16.76	NS
Sesso (F/M)	8/7	8/7	NS
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 2.19	25.2 ± 1.09	NS
WHR	0.9 ± 0.12	0.9 ± 0.08	NS
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	133.1 ± 17.59	131.5 ± 10.69	NS
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	80.8 ± 9.60	77.8 ± 8.57	NS
Frequenza cardiaca (batt/min)	74.5 ± 12.40	73.1 ± 5.13	NS
ESS	3.1 ± 0.88	2.9 ± 0.70	NS
Glicemia basale (mmol/l)	5.4 ± 0.54	4.6 ± 0.31	<0.0001
Insulina (pmol/l)	124.1 ± 67.52	55.9 ± 5.24	<0.01
HOMA index	4.2 ± 2.39	1.6 ± 0.19	<0.001
Colesterolo tot (mmol/l)	5.5 ± 0.86	5.2 ± 0.30	NS
Colesterolo HDL (mmol/l)	1.2 0.28	1.3 0.24	NS
Colesterolo LDL (mmol/l)	3.4 ± 0.74	3.6 ± 0.41	NS
Trigliceridi (mmol/l)	1.7 ± 0.36	1.7 ± 0.12	NS
GH basale (mcg/l)	10.5 ± 10.45	-	
GH nadir dopo OGTT (mcg/l)	9.2 ± 10.46	-	
IGF-1 (% ULNR)	259.6 ± 122.80	-	
ECW (l)	20.7 ± 3.89	16.9 ± 4.21	NS
Massa magra (kg)	66.1 ± 14.87	45.6 ± 15.67	NS
Massa grassa (kg)	15.4 ± 8.40	18.4 ± 10.60	NS
Leptina (mcg/l)	1.6 ± 1.04	6.5 ± 2.01	<0.0001
MVS (g/m ²)	100.1 ± 20.46	99.7 ± 5.40	NS
Parete posteriore (mm)	8.9 ± 1.11	8.5 ± 0.42	NS
Setto interventricolare (mm)	9.9 ± 1.24	9.0 ± 0.44	<0.05
FE (%)	67.9 ± 7.08	66.1 ± 2.19	NS

Tabella 1. Caratteristiche salienti dei pazienti in fase attiva di malattia (GRUPPO 1 E 2). WHR, waist-to-hip ratio; ESS Epworth sleepiness scale; ULNR, upper limit of normal range; ECW extracellular water; MVS, massa del ventricolo sinistro; FE, frazione di eiezione.

A



B

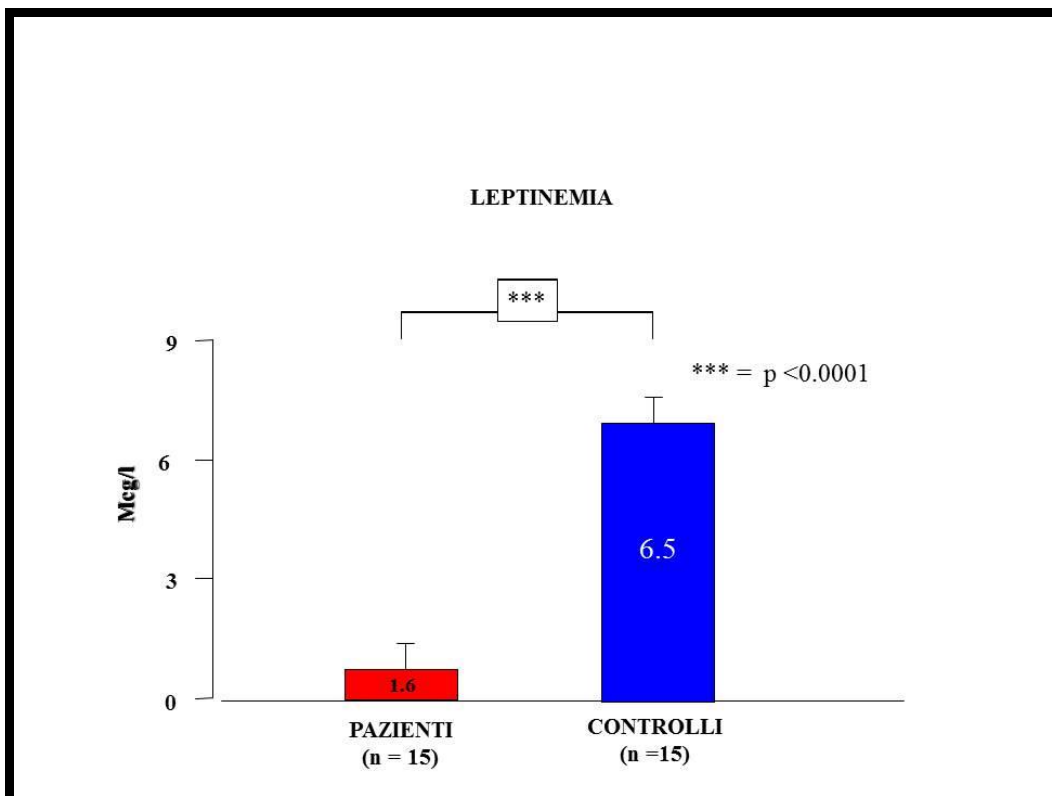


Fig. 9. Valori di HOMA index (A) e leptinemia (B), in pazienti e controlli.

Per quanto attiene alla misurazione del TNSM, i pazienti acromegalici mostravano una significativa simpatico-inibizione rispetto ai soggetti sani di controllo (18.3 ± 8.10 vs 37.3 ± 6.48 scariche/min, $P < 0.0001$). Questa differenza rimaneva altamente significativa anche quando il TNS era corretto per la frequenza cardiaca (25.3 ± 12.21 vs 51.8 ± 11.66 scariche/100 battiti cardiaci, $P < 0.0001$, nei pazienti e nei controlli, rispettivamente). (Fig.....).

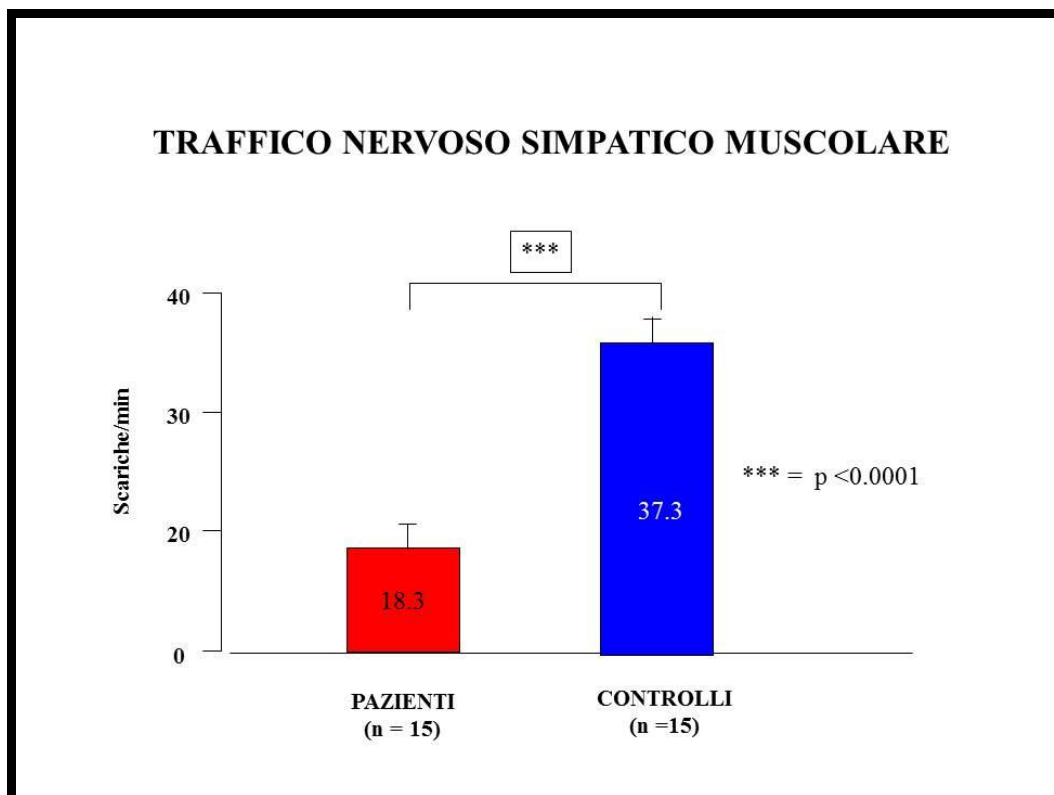
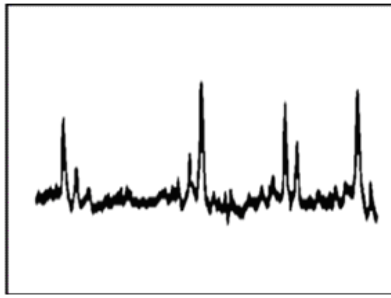
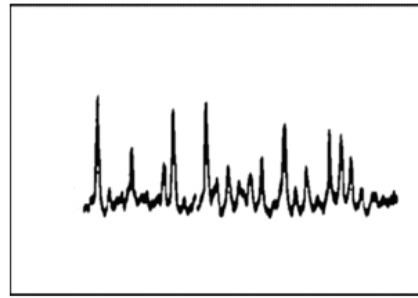


Fig. 10. Valori medi di traffico nervoso simpatico al distretto muscolare (TNSM), misurato con tecnica microneurografica, in pazienti acromegalici e soggetti normali.

La figura 11 mostra, a titolo esemplificativo, un confronto fra i tracciati del traffico simpatico registrato in un paziente ed in un soggetto di controllo.



Paziente acromegalico



Soggetto di controllo

Fig. 11 Registrazioni originali in un paziente acromegalico ed un soggetto di controllo.

I valori di noradrenalina non sono risultati significativamente diversi nei pazienti e nei controlli (1277.4 ± 950.31 vs 1253.1 ± 462.65 pmol/l, rispettivamente).

Nei pazienti, inoltre, non vi era differenza tra i sessi per quanto riguarda il TNS.

Non è stata trovata una correlazione significativa tra TNS da una parte ed età, BMI, acqua extracellulare, massa magra e massa grassa, frequenza cardiaca, parametri ecocardiografici, HOMA index, GH, IGF-1 e noradrenalina dall'altra (Tab. 2). Tuttavia, TNS era positivamente correlato con i livelli di leptina, considerando sia l'intero gruppo di soggetti (pazienti e controlli) ($R = 0.697$, $P < 0.0001$) che il solo gruppo di pazienti ($R = 0.9147$, $P < 0.001$) (fig. 12)

Inoltre la leptina appariva come l'unico predittore indipendente del TNS in un'analisi di regressione multipla.

	r	p
Età	-0.3424	0.3821
GH basale	-0.0368	0.8963
IGF-1 %	0.06	0.83
HOMA	0.1978	0.4797
Noradrenalina	-0.2366	0.4154
BMI	-0.0174	0.95
Pressione arteriosa sistolica	0.2021	0.47
Pressione arteriosa diastolica	0.1081	0.701
Frequenza cardiaca	-0.2636	0.3425
Setto interventricolare	-0.007	0.98
Parete posteriore	-0.142	0.63
Massa del ventricolo sinistro	0.362	0.2034
Acqua extracellulare	0.52	0.15

Tabella 2 Dati dell'analisi di correlazione (Pearson) tra il TNSM e differenti parametri dei pazienti acromegalici in fase attiva.

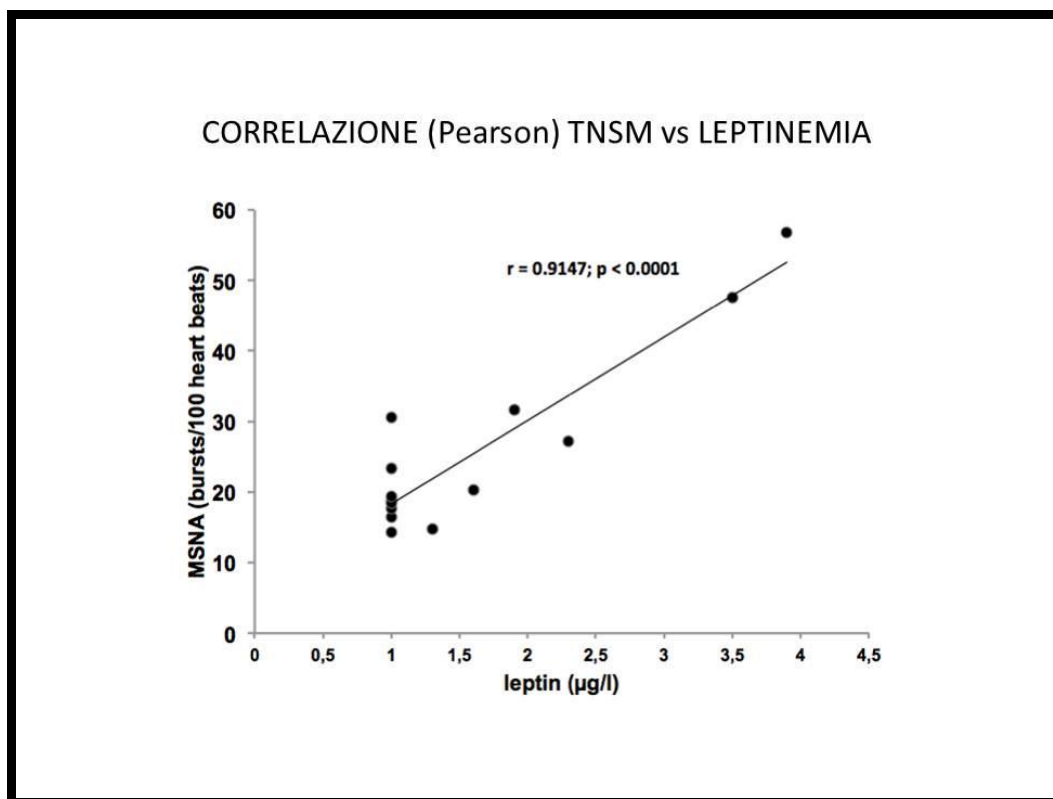


Fig. 12 Correlazione positiva tra l'attività nervoso simpatica muscolare e la leptina plasmatica nei pazienti acromegalici.

Come accennato in precedenza nel GRUPPO 2 è stato effettuato lo studio del traffico nervoso simpatico al distretto cutaneo.

Le caratteristiche biochimiche, antropometriche, metaboliche e cardiologiche dei pazienti sono riportate nella Tabella 1.

Mentre nel gruppo di pazienti è stata individuata una riduzione significativa nell'attività nervosa simpatica a livello del muscolo scheletrico, l'attività a livello cutaneo (TNSC) non è risultata differente negli acromegalici e nei controlli (9.03 ± 0.56 vs 9.25 ± 0.44 scariche/minuto, rispettivamente). (Fig. 13).

Allo stesso modo, non c'era una differenza significativa nel delta dell'aumento del TNSC dopo lo stimolo acustico tra i due gruppi (i.e $+ 148.4 \pm 6.4\%$ vs $+ 150.0 \pm 5.3\%$, nei pazienti e nei controlli, rispettivamente). (fig. 14).

Inoltre non è stata dimostrata una correlazione positiva tra livelli di leptina e TNSC né considerando l'intero gruppo di studio, né i solo pazienti acromegalici.

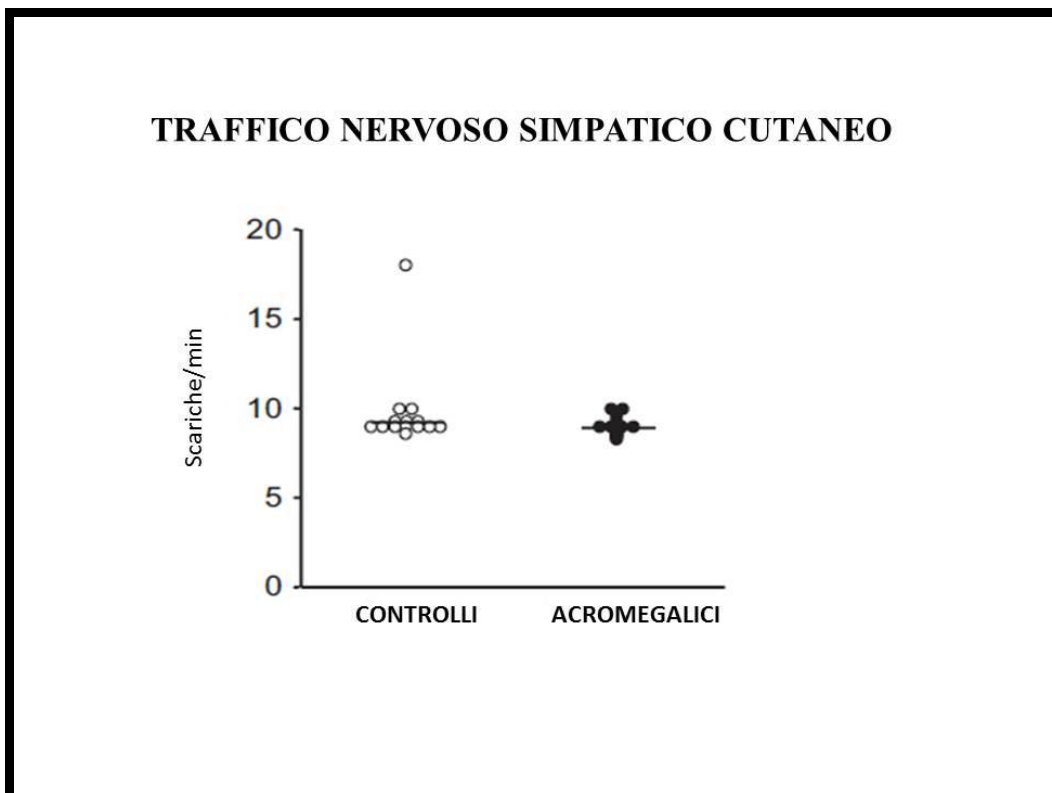


Fig. 13 Attività nervoso simpatica a livello del distretto cutaneo in soggetti sani e in pazienti acromegalici affetti da malattia in fase attiva (GRUPPO 2).

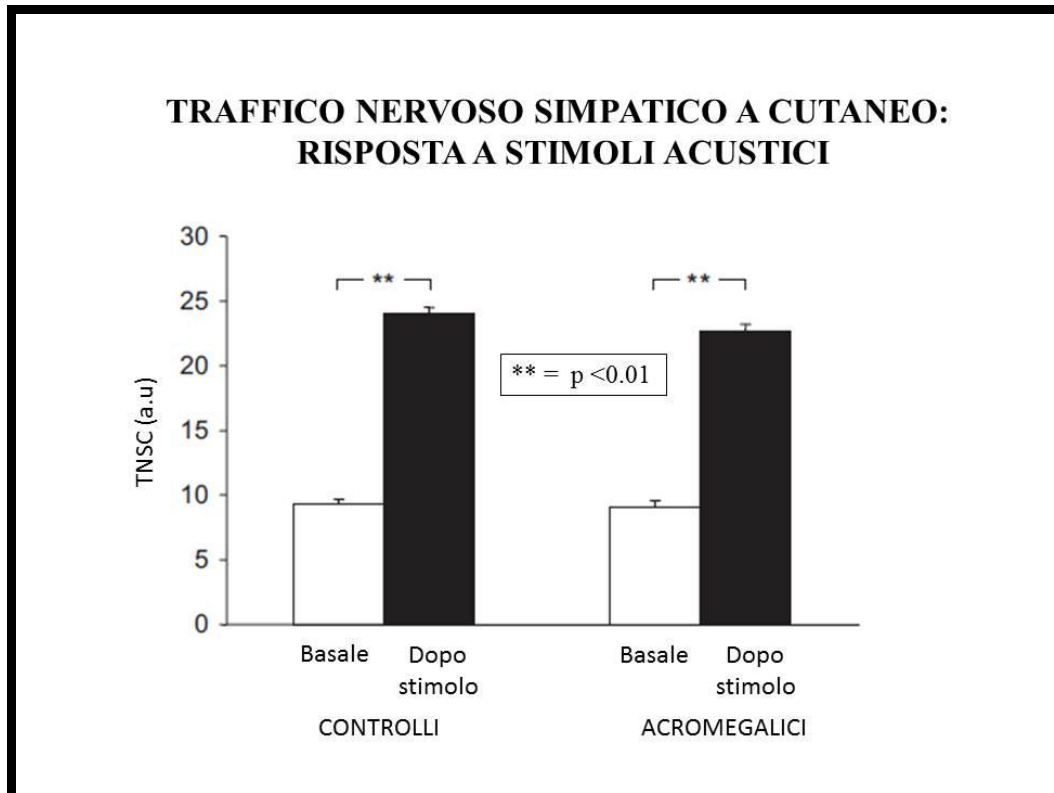


Fig.14 Aree di risposta del traffico nervoso simpatico cutaneo (in unità arbitrarie) in soggetti sani e in pazienti acromegalici a stimoli acustici. In ogni gruppo, il valore basale era calcolato come area media delle scariche per i 5 minuti che precedevano lo stimolo, mentre la risposta allo stimolo era calcolata come l'area di singole scariche dopo lo stimolo stesso. I dati sono espressi in DS.

La tabella 3 mostra i valori di GH basale, di IGF-1 (espressi in percentuale rispetto al limite alto di norma), di acqua extracellulare e leptina nei pazienti acromegalici non controllati e controllati dalla terapia con analoghi della somatostatina (GRUPPO 3).

Tabella 3

	ACROMEGALICI NON CONTROLLATI DA SSA	ACROMEGALICI CONTROLLATI DA SSA
IGF-I (% del limite superiore di norma)	126.8 ± 7.69	71.8 ± 9.02
GH basale (mcg/L)	1.8 ± 1.45	0.9 ± 0.68
Leptinemia (mcg/l)	17.7 ± 7.09	14,9 ± 13.00
Acqua extracellulare (L)	20.1 ± 5.65	17.2 ± 2.26

Per quanto attiene alla misurazione con microneurografia, i pazienti con controllo bioumorale della malattia mostravano valori di TNSM pari a 27.4 ± 8.24 scariche/min, mentre quelli non controllati un valore pari a 31.6 ± 3.27 scariche/min; tale differenza non risultava statisticamente significativa. I valori di TNSM nei pazienti in terapia, sia fossero essi controllati o non, risultavano maggiori rispetto a quelli di pazienti in fase attiva di malattia ed inferiori a quelli dei soggetti controllo (GRUPPO 1), raggiungendo una significatività statistica (attivi vs non controllati $p < 0.05$, attivi vs controllati $p < 0.05$; controlli vs non controllati $p < 0.01$, controlli vs controllati $p < 0.01$) (fig. 15).

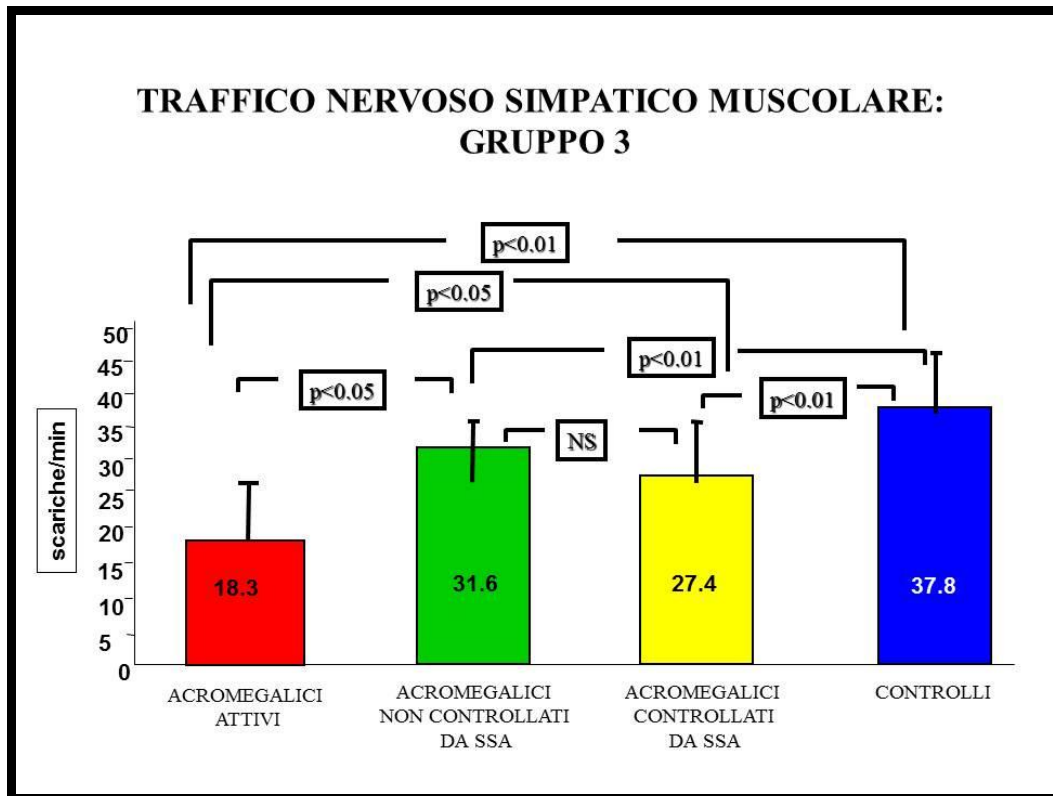


Fig. 15 Valori medi di traffico nervoso simpatico a livello muscolare nei pazienti acromegalici in fase attiva, non controllati e controllati dalla terapia farmacologica e nei soggetti sani. Si evidenzia anche la differenza significativa e non tra i gruppi.

Considerando l'intero gruppo di pazienti (GRUPPO 1 + GRUPPO 3) vi era una correlazione negativa tra i livelli di IGF-I e TNSM ($p = 0.02$) così come all'interno dei pazienti non controllati ($p = 0.007$) (fig. 16 e 17).

Si segnala invece che non vi era nessuna correlazione significativa tra TNSM da una parte e GH e acqua extracellulare dall'altra.

La correlazione tra i valori di leptina nei pazienti in terapia farmacologica e i valori di TNSM non risultava statisticamente significativa.

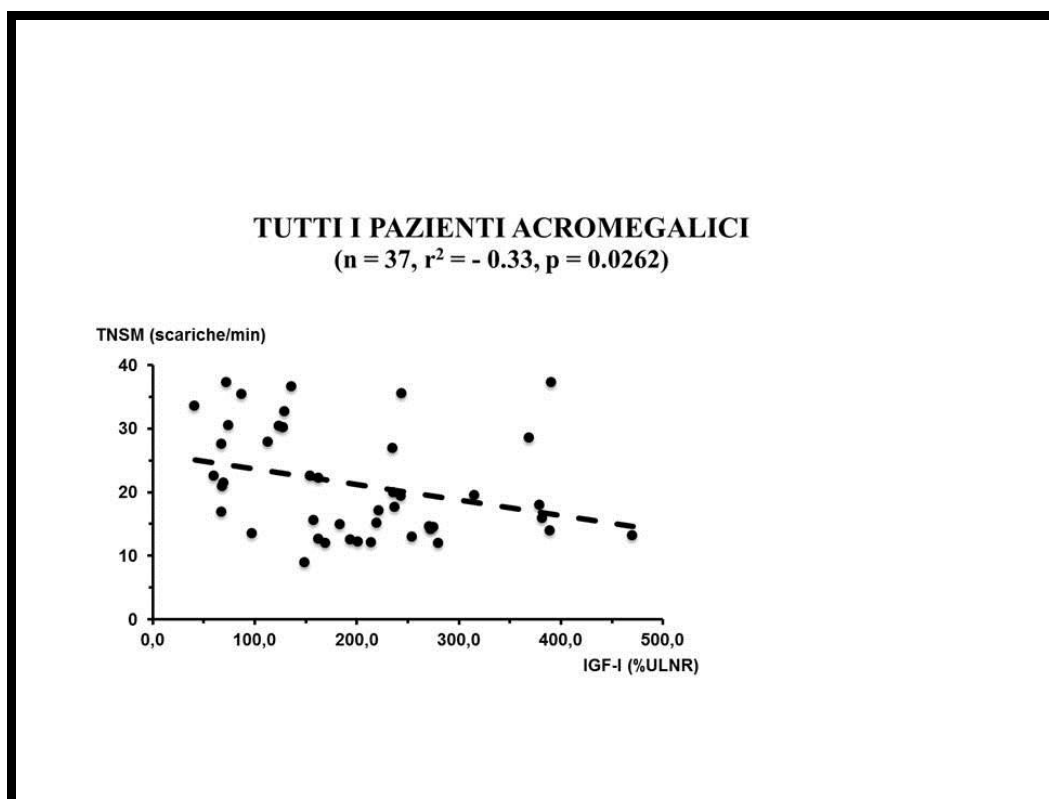


Fig. 16 Correlazione negativa tra i valori medi di TNSM nei gruppi 1 e 3 e i valori di IGF-1, espressi come percentuale del limite superiore di norma.

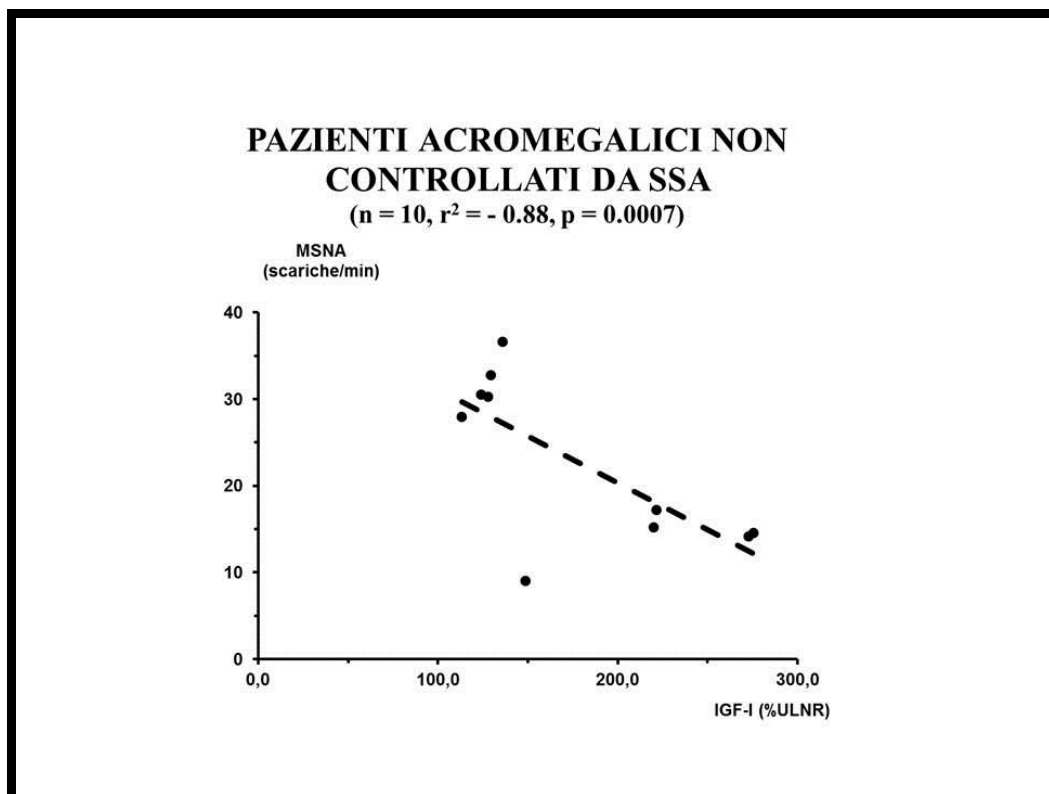


Fig. 17 Correlazione negativa tra i valori medi di TNSM nel gruppo degli acromegalici non controllati dalla terapia farmacologica e i valori di IGF-1, espressi come percentuale del limite superiore di norma.

Come accennato in precedenza, nel nostro studio sono stati arruolati due pazienti in fase attiva di malattia acromegalica, affetti da sindrome delle apnee del sonno (GRUPPO 4).

In tabella 4 sono riportati i dati ormonali salienti dei due pazienti (paziente A e B).

Il traffico nervoso simpatico a livello muscolare nel paziente A è risultato pari a 22.3 scariche/min e nel paziente B pari a 28.6 scariche/min. Tali valori sono quindi maggiori rispetto alla media dei valori di TNSM rilevata nei pazienti acromegalici in fase attiva non affetti da OSAS (fig. 18).

Tabella 4

	GH BASALE (mcg/l)	IGF-1 (% rispetto al limite alto di norma)	ESS
PAZIENTE A	68.2	162.5	3
PAZIENTE B	4.9	369.1	2

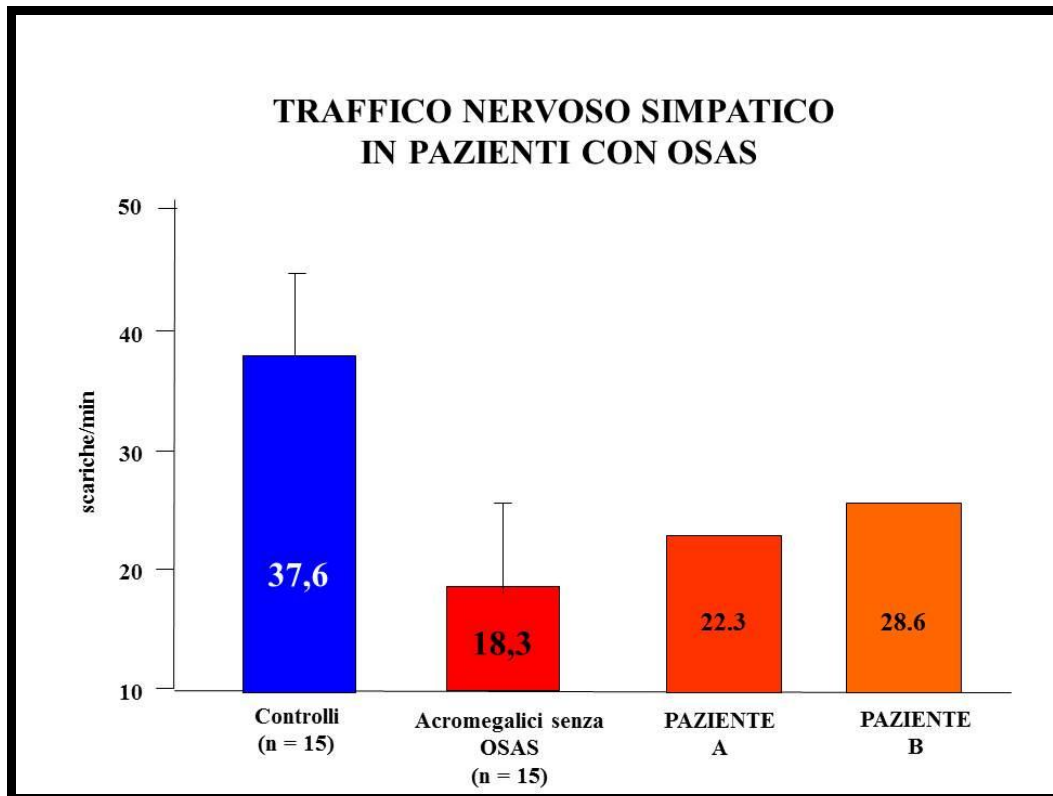


Fig.18 Traffico nervoso simpatico muscolare in soggetti sani, in pazienti acromegalici (GRUPPO 1) e nel paziente A e B del GRUPPO 4.

In ultima analisi nel nostro studio sono stati arruolati pazienti precedentemente affetti da acromegalia, sottoposti ad intervento chirurgico di adenomectomia ipofisaria, con conseguente guarigione dalla malattia.

La tabella 5 riporta i dati salienti e i livelli di leptina medi di questi soggetti (GRUPPO 5).

Tabella 5

	PAZIENTI GUARITI
Età (anni)	52.5 ± 11.72
Sesso (F/M)	5/5
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 2.19
GH basale (mcg/l)	0.4 ± 0.24
GH nadir dopo OGTT (mcg/l)	0.2 ± 0.23
IGF-1 (% ULNR)	73.1 ± 21.07
Leptina (mcg/l)	17.2 ± 18.03

I valori di TNSM medi sono risultati pari a 30.17 ± 3.2 scariche/minuto.

In articolare l'attività adrenergica nei soggetti guariti risultava significativamente maggiore rispetto a quella dei pazienti in fase attiva ($p < 0.01$) e a quella dei pazienti non controllati dalla terapia ($p < 0.05$), essendo invece sovrapponibile a quella registrata nei pazienti controllati dalla terapia (NS) (Fig.19).

Il grafico della figura 19 mostra inoltre come il TNSM dei guariti sia maggiore rispetto a quello degli acromegalici in fase attiva e non controllati dalla terapia, ma resta ancora inferiore rispetto a quello dei sani.

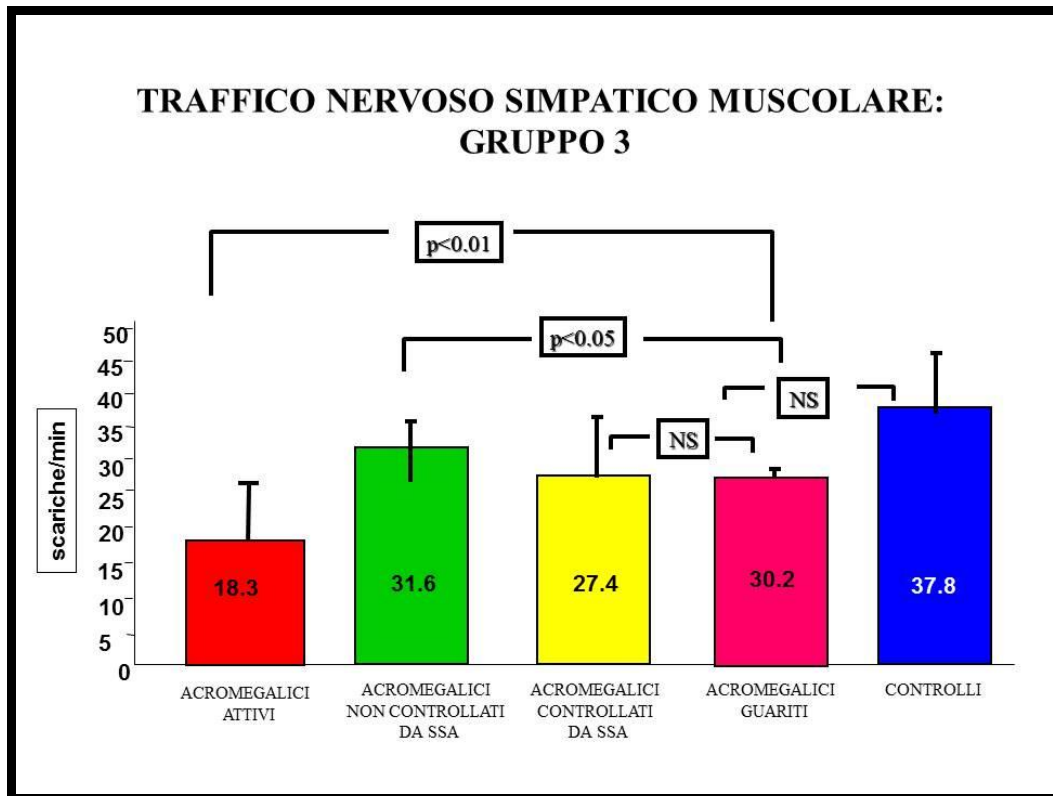


Fig.19 Traffico nervoso simpatico muscolare in tutta la popolazione studiata (acromegalici attivi+ non controllati dalla terapia farmacologica+ controllati+ guariti+ soggetti sani).

Anche la leptinemia dei pazienti guariti risultava significativamente maggiore rispetto a quella dei pazienti in fase attiva ($p < 0.01$).

Considerando i pazienti in un unico gruppo (attivi+ guariti+ controllati dalla terapia+ non controllati dalla terapia), era possibile osservare una correlazione positiva tra TNSM e leptina ($r = 0.38$, $p < 0.005$) (fig. 20), una correlazione negativa tra IGF-I e leptina ($r = -0.47$, $p < 0.0005$) (fig. 21) e tra IGF-I e TNSM ($r = -0.43$, $p < 0.005$) (fig. 22).

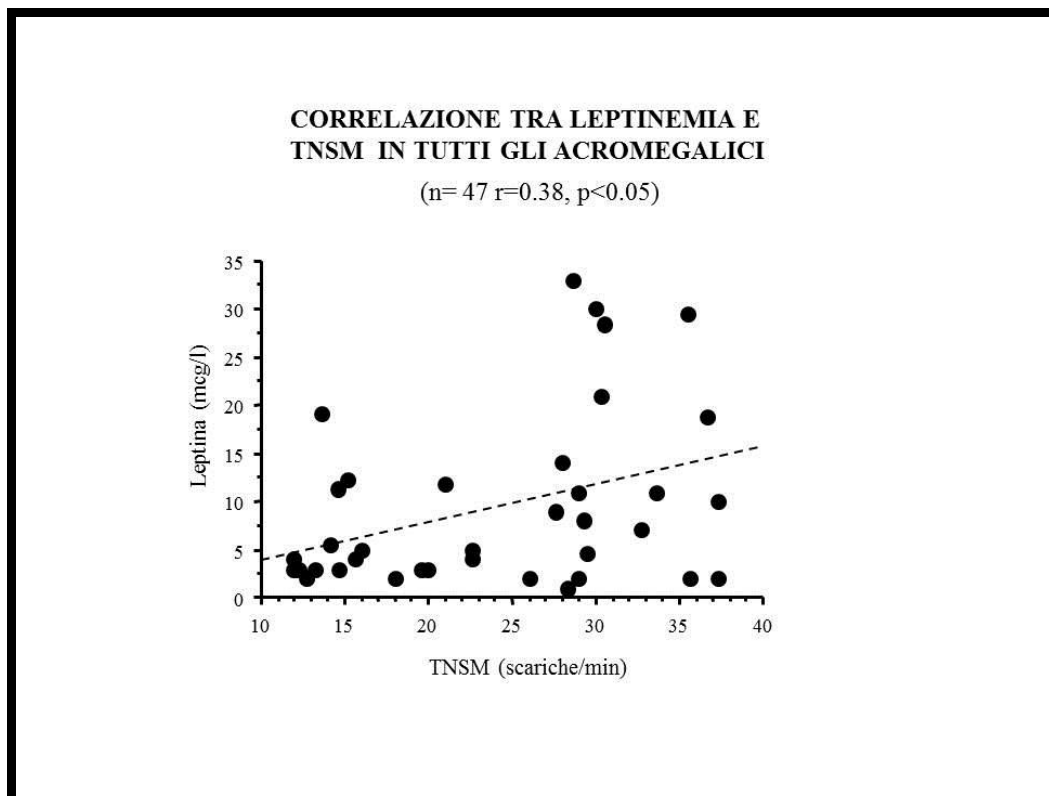


Fig. 20 Correlazione positiva tra i valori medi di TNSM e i valori medi di leptinemia di tutti i pazienti studiati (acromegalici attivi+ non controllati dalla terapia farmacologica+ controllati+ guariti).

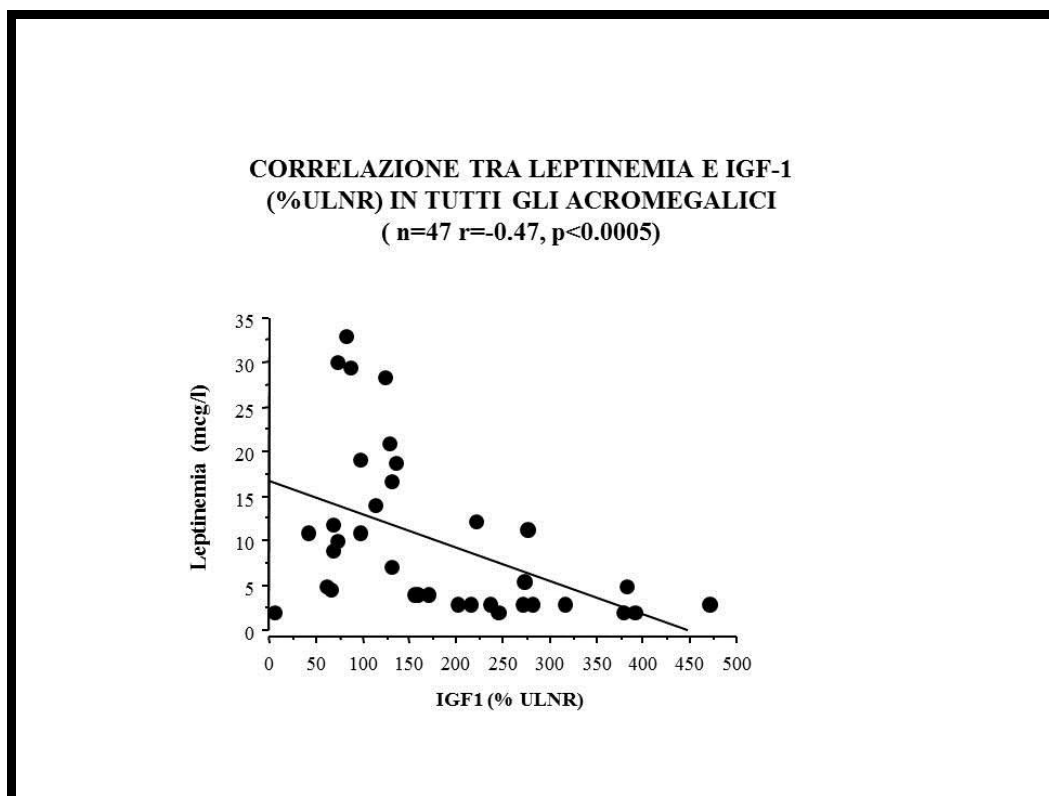


Fig. 21 Correlazione negativa tra i valori medi di IGF-1, espressi come percentuale rispetto al limite superiore del range di norma, e i valori medi di leptinemia di tutti i pazienti studiati (acromegalici attivi+ non controllati dalla terapia farmacologica+ controllati+ guariti).

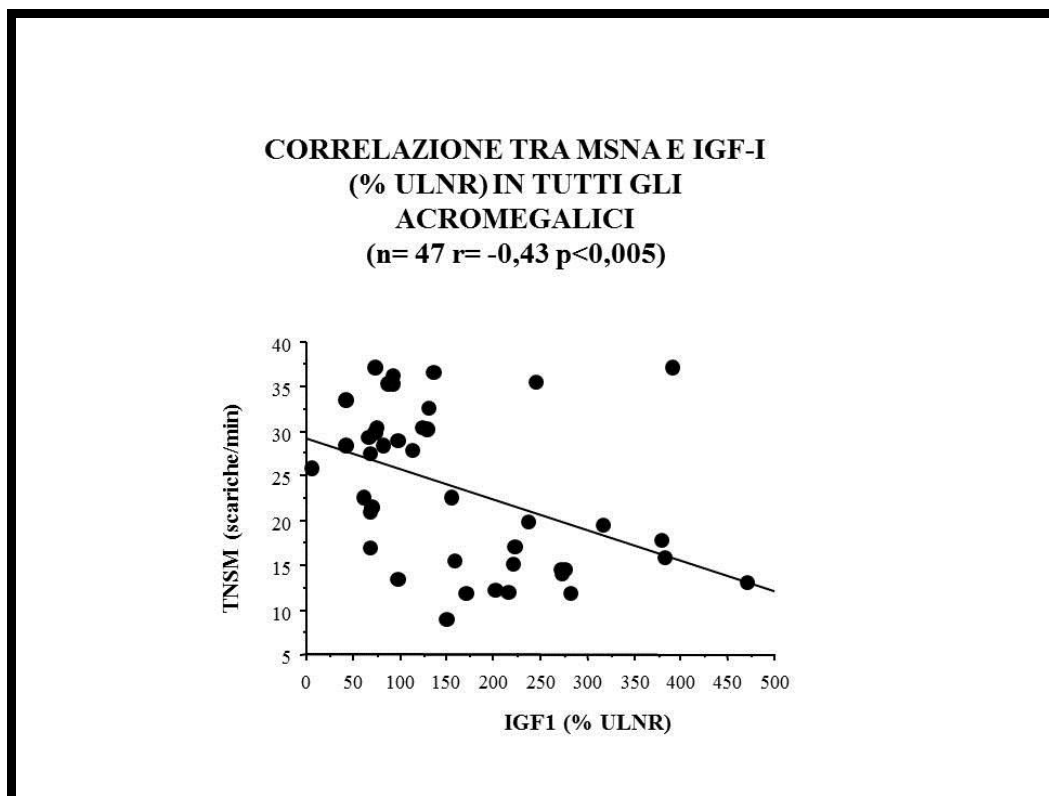


Fig. 22 Correlazione negativa tra i valori medi di IGF-1, espressi come percentuale rispetto al limite superiore del range di norma, e i valori TNSM medi di tutti i pazienti studiati (acromegalici attivi+ non controllati dalla terapia farmacologica+ controllati+ guariti).

2.4. DISCUSSIONE

Il nostro studio ha dimostrato una significativa riduzione dell'attività del sistema simpatico nei soggetti acromegalici con malattia attiva di recente insorgenza.

Si deve sottolineare che i pazienti oggetto d'indagine (GRUPPO 1) non presentavano né ipertrofia miocardica né OSAS. Si può quindi escludere il coinvolgimento di questi due fattori confondenti, che potrebbero determinare nel primo caso un'alterazione a carico dei recettori di volume cardiopolmonare (che fisiologicamente riducono il tono simpatico), e nel secondo un'attivazione dei chemocettori carotidei che a loro volta stimolano l'attività del sistema simpatico.

Se da un lato il risultato del nostro studio può sembrare sorprendente, considerando i numerosi fattori in grado di favorire un aumento dell'attività del sistema simpatico negli acromegalici (primo fra tutti l'iperinsulinismo), dall'altro (se si considera il supposto ruolo inibitorio dell'asse somatotropo sull'attività del sistema simpatico, come anticipato nelle premesse dello studio), i nostri dati lo confermano e ne rimarcano l'importanza: l'iperattività dell'asse somatotropo sembra infatti in grado di prevalere su una serie di fattori favorevoli all'attivazione del simpatico.

In uno studio di altri autori, effettuato con metodica microneurografica, pazienti GHD presentavano un'aumentata attività simpatica, solo parzialmente corretta dalla terapia sostitutiva con ormone della crescita¹⁰²⁻¹⁰³.

Prima del nostro studio, erano disponibili dati sull'attività adrenergica ottenuti solo mediante metodi indiretti. La tecnica microneurografica, sebbene esplori solo una parte del sistema nervoso simpatico, correla con le misure globali

dell'attività adrenergica, come la concentrazione delle catecolamine plasmatiche e lo spillover della noradrenalina⁹⁹.

Per quanto riguarda gli studi effettuati sui pazienti acromegalici con metodiche indirette, quello di Bondanelli²³ aveva dimostrato normali livelli di catecolamine plasmatiche durante il giorno ed una perdita della fisiologica riduzione durante la notte, con una ripresa del ritmo dopo intervento chirurgico. Tale lavoro dimostrava quindi una relazione diretta tra livelli alti di GH ed alterazioni dell'attività simpatica a livello della midollare del surrene.

Nel nostro studio i livelli di catecolamine dei pazienti non erano differenti rispetto a quelli dei controlli, nonostante una marcata soppressione dell'attività adrenergica rivelata con la microneurografia. Questa discrepanza, descritta anche in ipertensione, obesità e scompenso cardiaco¹²⁸, può essere interpretata come un'ulteriore dimostrazione che i livelli di catecolamine plasmatiche non riflettono accuratamente i cambiamenti del traffico simpatico.

Per quanto riguarda la possibile origine dell'anomalia da noi riscontrata, devono essere considerati sia meccanismi agenti a livello centrale che periferico.

In primo luogo si deve ricordare il controllo inibitorio esercitato dai barocettori sul TNSM, comprovato in numerosi studi precedenti mediante una tecnica basata sull'infusione endovenosa di farmaci vasoattivi¹²³. In particolare, l'infusione di fenilefrina aumenta la pressione arteriosa media stimolando i barocettori e dando così luogo ad una riduzione progressiva della frequenza cardiaca e del TNSM. La successiva graduale infusione di nitroprussiato riduce la pressione arteriosa deattivando progressivamente i barocettori: in questo caso aumentano progressivamente sia la frequenza cardiaca che il TNSM.

Il GH esercita un effetto sodio-idroritentivo ed i barocettori sono quindi verosimilmente stimolati nell'acromegalia, con conseguente aumento del tono

inibitorio da essi esercitato sul TNSM. Nella nostra esperienza questa ipotesi è da escludere data l'assenza di correlazione tra l'acqua extracellulare, valutata mediante bioimpedenziometria e il TNSM nei nostri pazienti.

In accordo con questa ipotesi, studi condotti su topi transgenici con eccesso di GH mostrano un normale controllo baroriflesso della frequenza cardiaca¹²⁸.

In diversi studi clinici e sperimentali¹²⁸ la resistenza insulinica è risultata essere associata ad un aumento dell'attività simpatica, essendo l'insulina nota per determinare eccitazione simpatica a livello centrale¹²⁸. Di conseguenza il riscontro nei nostri pazienti di una ridotta attività adrenergica nonostante la concomitante presenza di insulino-resistenza, è qualcosa di sorprendente, ad indicare che l'iperinsulinemia non è una condizione sempre associata ad iperattività adrenergica. In accordo con quanto detto, si segnala un normale TNSM in un paziente affetto da insulinoma¹²⁸. Inoltre, il fatto che in pazienti trattati con ormone della crescita il TNSM rimaneva immutato nonostante la ridotta sensibilità insulinica e l'iperinsulinemia ottenuta durante terapia per breve tempo, suggerisce che il GH può nascondere gli effetti simpatico eccitatori dell'iperinsulinemia¹⁰³.

Non si può inoltre escludere un'inibizione diretta da parte di GH ed IGF1 sul tono simpatico a livello del SNC. Il nostro studio non ha evidenziato una correlazione tra i livelli di GH ed IGF-1 e MSNA considerando solo il gruppo di pazienti affetti da acromegalia in fase attiva. Considerando invece un maggior numero di pazienti (GRUPPO 1 e 3) emergeva una correlazione negativa tra i livelli di IGF-I e l'MSNA suggerendo un **ruolo dell'IGF-I come inibitore diretto dell'attività simpatica.**

In accordo con i dati sperimentali che suggeriscono che la leptina gioca un ruolo chiave a livello centrale sull'attività simpatica, abbiamo valutato i livelli di leptina nei nostri pazienti.

I pazienti acromegalici sono noti per avere bassi livelli di leptina, conseguentemente alla riduzione della massa grassa legata all'effetto sulla composizione corporea esercitato dall'eccesso di GH. A livello del sistema nervoso centrale, la maggiore concentrazione di recettori per la leptina si localizza in corrispondenza del nucleo arcuato nell'ipotalamo basale¹²⁴. Tale regione contiene due distinte popolazioni di neuroni che rispondono alla leptina: il primo gruppo esprime il precursore peptidico della pro-opiomelanocortina (POMC), il secondo sintetizza i peptidi oressizzanti NPY e AgRP. La leptina aumenta l'espressione della POMC (con un conseguente aumento del peptide anoressizzante α -MSH) e riduce il rilascio di NPY e AgRP. Entrambe le popolazioni di neuroni sono dotate di proiezioni dirette a due aree implicate nella regolazione del sistema nervoso autonomico: il nucleo paraventricolare e l'ipotalamo laterale, a loro volta in connessione con i nuclei simpatici del midollo¹²⁵. L'importanza del nucleo arcuato nel mediare gli effetti simpatici eccitatori della leptina è comprovata anche dal fatto che l'iniezione intracerebroventricolare della leptina determina un aumento dell'attività simpatica diretta sia al tessuto adiposo bruno che al rene ed un rialzo dei valori pressori. Un altro studio eseguito in stereotassi su ratti anestetizzati ha dimostrato che microiniezioni di leptina a livello della parte caudale del nucleo del tratto solitario, in corrispondenza dell'area postrema incrementano l'attività simpatica diretta al rene ma non al tessuto adiposo¹²⁶. L'estensione dell'attivazione simpatica indotta dalla leptina è dunque diversa a seconda dell'area cerebrale che viene stimolata; l'effetto centrale di questo ormone

sembra dunque essere importante soprattutto per indirizzare la distribuzione del traffico simpatico ai diversi organi. Esiste infine una correlazione positiva tra concentrazione plasmatica della leptina e TNSM¹²⁷.

Nel nostro studio è stata dimostrata una correlazione positiva tra i livelli circolanti di leptina e TNSM negli acromegalici, a confermare che l'ipoleptinemia potrebbe essere responsabile della riduzione dell'attività adrenergica in questi pazienti.

L'analisi effettuata sul GRUPPO 2 utilizzando la metodica microneurografica ha permesso di capire che la riduzione dell'attività simpatica osservata a livello muscolare nei pazienti acromegalici non è associata ad una riduzione dell'attività simpatica a livello cutaneo¹²⁹. Quest'ultima, infatti, è, risultata nei limiti di norma nei pazienti e non significativamente differente rispetto al gruppo controllo. Questo ci permette di dedurre che la simpaticoinibizione riportata nell'acromegalia non è uniformemente distribuita su tutto il sistema cardiovascolare. Nel nostro studio inoltre GH, IGF-1 e leptina erano significativamente correlati al traffico nervoso simpatico a livello cutaneo, a conferma del fatto che questo distretto simpatico è regolato da meccanismi termoregolatori ed emozionali.

I nostri dati ottenuti in pazienti acromegalici in terapia con analoghi della somatostatina suggeriscono come tale attività torni ad essere sovrapponibile a quella registrata nei controlli quando si ottenga un controllo della malattia in corso di trattamento farmacologico.

Interessante è valutare la modificazione del traffico nervoso simpatico in pazienti acromegalici affetti da OSAS (GRUPPO 4) rispetto ai non affetti (GRUPPO 1). I due pazienti studiati hanno mostrato un traffico nervoso simpatico maggiore rispetto a quelli del gruppo 1 e quindi più simile a quello

osservato nei soggetti sani. E' noto da tempo che pazienti affetti da sindrome delle apnee del sonno presentino un' aumentata attività adrenergica. I possibili fattori responsabili di tale effetto sono riconducibili all' attivazione dei sistemi baroriflessi e, se trattasi di pazienti obesi, anche all' aumento del peso corporeo, all' insulino resistenza e ai livelli elevati di leptina¹³⁰.

La tendenza alla normalizzazione dell' attività adrenergica osservata dai nostri pazienti acromegalici effetti da OSAS indicano una possibile prevalenza dell' effetto eccitatorio dato dalla presenza di apnee sul sistema nervoso simpatico, rispetto alla riduzione dell' attività adrenergica esercitata dai fattori discussi in precedenza nell' acromegalia.

Interessanti sono le correlazioni osservate nell' intero gruppo di pazienti (attivi + guariti + controllati dalla terapia medica + non controllati dalla terapia), risultate positiva tra leptinemia e TNSM e negative tra i valori di IGF-1 e leptina da una parte e traffico dall' altra. Tali risultati ribadiscono il ruolo della leptinemia nel determinare il TNSM nell' acromegalia e l' importanza dell' ipersomatomedinemia nel determinare l' ipoleptinemia e la simpaticoinibizione dell' acromegalico.

Quello che possiamo concludere da questo studio è che il tono simpatico nell' acromegalia è ridotto; tuttavia, le malattie cardiovascolari risultano essere la principale causa di morte in tale patologia. È quindi affascinante supporre che tale mortalità potrebbe essere ancora più alta se non si verificasse la dimostrata diminuzione del TNSM, che in parte controbilancia l' aumentato rischio cardiovascolare attribuibile all' ipertono vagale, che altri studi hanno dimostrato nell' acromegalia¹⁰¹.

BIBLIOGRAFIA

¹ R. Sheaves. A History of Acromegaly *Pituitary* 1999 2; 7-28

² P. Marie Sur deux cas d'acromegalie; Hypertrophie singuliere non congenitale des extremités superieures, inferieures et cephalique. *Rev Medicine* 1886 6:297-333

³ P. Marie, G. Marinesco Sur l'anatomie pathologique de l'acromegalie. *Arch. Med Exp Path* 1891 3:539

⁴ H. Cushing The Pituitary Body and Its Disorders. 1912 Philadelphia: JB Lippincott

⁵ CJ Strasburger, IGF-I and mortality in patients with acromegaly. *J. Endocrinol Invest* 2005 28 (11 Suppl): 78-80

⁶ IM Holdaway, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly *Pituitary* 1999 2(1):29-41 Review

⁷ MC Sheppard GH and mortality in acromegaly *J Endocrinol Invest* 2005 28 (11 Suppl): 75-7

⁸ IM Holdaway, RC Rajasoorya, GD Gamble Factors influencing mortality in acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89(2): 667-74

⁹ B. Bengtsson, S. Eden, I. Ernest, A. Oden, B. Sjögren Epidemiology and long term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988, 223: 327–35

¹⁰ Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S, Gómez J-M, Halperín I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Páramo C, Picó A, Torres E, Varela C, Vázquez J-A, Zamora J, Albareda M, Montserrat G, on behalf of all the REA participants. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004, 151: 439–46.

¹¹ Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006, 355: 2558-73

¹² AF Daly, ML Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli, H. Valdes-Socin, V. Rohmer, G. Tamburrano, C. Borson-Chazot et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91(9): 3316-23

¹³ AF Daly, P. Petrossians, A. Beckers An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2005 28 (11 Suppl):67-9

¹⁴ H. M. Kronenberg, S. Melmed, K. S. Polonsky, P. R. Larsen; Williams Textbook of Endocrinology; 11th edition Saunders Elsevier 209-223; 1706; 1715-1717

¹⁵ Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004, 25: 102-52.

¹⁶ Chanson P, Salenave S. Acromegaly *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jun 25;3:17.
Review

¹⁷ Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A .Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva Endocrinol*. 2004 Sep;29(3):77-88.

¹⁸ Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, Oliviero U, Sacca L. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):179-82

¹⁹ Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. (1989) Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J*. Sep;62(3):185-94.

²⁰ Surawicz B, Mangiardi ML. Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. *Cardiovasc Clin*. 1977;8(3):243-66.

²¹ Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Petretta M, Salvatore M, Lombardi G. Impact of patient's age and disease

duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 84(5):1518-23

²² Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63: 470-6.

²³ M. Bondanelli, M. R. Ambrosio, P. Franceschetti, A. Margotti, G. Trasforini and E. C. Degli Uberti *Diurnal* rhythm of plasma catecholamines in acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84; 2458-2467

²⁴ Harrison BD, Millhouse, KA, Harrington M, Nabarro JD 1978 Lung function in acromegaly. *Q J Med* 47(188):517-32.

²⁵ Fatti L, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary.* 2001 Sep;4(4):259-62

²⁶ Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, Prowse K, van't Hoff W. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J.* 1980 Mar 29;280(6218):894-7.

²⁷ G. Grassi, A. Facchini, F. Quarti- Trevano, R. Dell'Oro, F. Arenare, F. Tana, G. B. Bolla, A. Monzani, M. Robuschi and G. Mancina. *Journal of Hypertension* 2005; 46: 321-325

-
- ²⁸ Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991, 14: 540-5.
- ²⁹ Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res.* 2001, 34: 1429-33.
- ³⁰ Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi MR, Ribaud MC, Paoloni A, D'Amico E, Ferretti E, Baratta R, Liuzzi A, Trischitta V, Tamburrano G. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Oct;59(4):492-9.
- ³¹ Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2002 12(6):418-24
- ³² Jaskula M, Wasko R, Komarowska H, Dziubandowska A, Sowinski J. Serum ghrelin levels and disturbances of the lipid profile in patients with acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(2):245-55.
- ³³ Baldelli R, De Marinis L, Bianchi A, Pivonello R, Gasco V, Auriemma R, Pasimeni G, Cimino V, Appetecchia M, Maccario M, Lombardi G, Pontecorvi A, Colao A, Grottoli S. Microalbuminuria in insulin sensitivity in patients with growth hormone-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 710-4.

-
- ³⁴ Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW, Pereira AM, Roelfsema F, Kroon HM, Romijn JA. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm IGF Res.* 2010 20(3):226-33. Epub 2010 Mar 2.
- ³⁵ Tauchmanova L, Di Somma C, Rusciano A, Lombardi G, Colao A. The role for growth hormone in linking arthritis, osteoporosis, and body composition. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6 Suppl):35-41. Review.
- ³⁶ Iwasaki N, Masuko T, Ishikawa J, Minami A. Surgical efficacy of carpal tunnel release for carpal tunnel syndrome in acromegaly: report of four patients. *J Hand Surg Br.* 2005 Dec;30(6):605-6. Epub 2005 Aug 10.
- ³⁷ Heilberg IP, Czepielewski MA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N. Metabolic factors for urolithiasis in acromegalic patients. *Braz J Med Biol Res.* 1991;24(7):687-96.
- ³⁸ Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86 (7): 2929-34
- ³⁹ Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev.* 2000 21(3):215-44.
- ⁴⁰ Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3417–3424

⁴¹ Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Brogioni S, Cosci C, Gasperi M, Costa A, Viacava P, Mosca F, Bartalena L, Martino E. Colonic polyps of acromegalic patients are not associated with mutations of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene. *J Endocrinol Invest* 2003 26(11):1054-8

⁴² Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Viacava P, Cecchetti D, Costa A, Brogioni S, Cosci C, Gasperi M, Bartalena L, Martino E. Changes in the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88(8):3938-42

⁴³ Colao A, Pivonello R, Marzullo P, Auriemma RS, De Martino MC, Ferone D, Lombardi G. Severe systemic complications of acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(5 Suppl):65-77. Review

⁴⁴ Hurlstone DP, Cross SS, Lobo AJ, Sanders DS. High magnification chromoscopic colonoscopy as a screening tool in acromegaly *Gut* 2003 52(12):1797-8.

⁴⁵ Cheung NW & Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clinical Endocrinology* 1997 46 545-549.

⁴⁶ Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H & Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid* 1999 9 791-796.

⁴⁷ Miyakawa M., Saji M., Tsushima T. Wakai K & Shizume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor 1 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 67 973-978.

⁴⁸ Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao AM, Lombardi G, Baldelli R, Camanni F & Liuzzi A. Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002 25 240-245.

⁴⁹ Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 526-9.

⁵⁰ Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998, 19: 717-97

⁵¹ Ho KKY, Weissberger AJ. Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 41: 75-83.

⁵² Asplin CM, Faria AC, Carlsen EC, et al. Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69: 239–45.

⁵³ Cuneo RC, Hickman PE, Wallace JD, et al. Altered endogenous growth hormone secretory kinetics and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43: 265-75.

⁵⁴ Rappaport R, Prevot C, Czernichow P. Somatomedin activity and growth hormone secretion. I. Changes related to body weight in anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1980, 69: 37-41.

⁵⁵ Iranmanesh A, Lizarralde G, Johnson ML, Veldhuis JD. Nature of altered growth hormone secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72: 108-15.

⁵⁶ Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a Joint Consensus Conference of The Growth Hormone Research Society and The Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3099-102.

⁵⁷ Cozzi R, Baldelli R, Colao A, Lasio G, Zini M, Attanasio R; Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME). AME Position Statement on clinical management of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2009;32(6 Suppl):2-25 Review.

⁵⁸ Dokmetas HS, Selcuklu A, Colak R, Unluhizarci K, Bayram F, Kelestimur F. Pituitary apoplexy probably due to TRH and GnRH stimulation tests in a patient with acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1999, 22: 698–700.

⁵⁹ Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3141-8.

⁶⁰ Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009 Jun;10(2):111-23. Review.

⁶¹ Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, Cortet-Rudelli C, Kuhn JM, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3400-7. Epub 2009

⁶² De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davies JS, Scanlon MF. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3567-72

⁶³ Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 2005 Jun;56(6):1222-33

⁶⁴ Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J, Giustina A; Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (9): 4054-4058

⁶⁵ Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanó T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg.* 2006 Jun;104(6):899-906

⁶⁶ Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, Young W, Klibanski A, Molitch ME, Gagel R, Sheeler L, Cook D, Malarkey W, Jackson I, Vance ML, Barkan A, Frohman L, Kleinberg DL. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3034-40.

⁶⁷ Petrossians P, Martins LB, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, Stevenaert A, Chanson P, Beckers A. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 1-7

⁶⁸ Colao AM, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, Lodrini A, Lombardi G, Cozzi R. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in

acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 85-92.

⁶⁹ Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 4465–73.

⁷⁰ Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1856-63.

⁷¹ Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 4405–10.

⁷² Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, Grottoli S, Cortesi L, Albizzi M, Testa RM, Fatti L, De Giorgio D, Scaroni C, Cavagnini F, Loli P, Pagani G, Ghigo E. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008, 31: 704-10.

⁷³ Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC & Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002, 23: 623–46.

⁷⁴ Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B,

Strasburger CJ. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: Safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 75–82.

⁷⁵ Jimenez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, Messig M, Thorner MO, Trainer PJ, Gagel RF. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2008, 159: 517-23.

⁷⁶ Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, Webb SM, van der Lely AJ. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3853-9.

⁷⁷ Jorgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen J, Kristensen L, Hagen C, Orskov H. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5627-31.

⁷⁸ Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1992, 21: 713-35.

⁷⁹ Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, DaRe N, Branca V, Oppizzi G, Gelli D. Cabergoline treatment in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist? *Eur J Endocrinol* 1998, 139: 516-21.

⁸⁰ Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007, 356: 29–38.

⁸¹ Biermasz NR, Pereira AM, Neelis KJ, Roelfsema F, Romijn JA. Role of radiotherapy in the management of acromegaly. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2006, 1: 449-60.

⁸² Gutt B, Hatzack C, Morrison K, Pollinger B, Schopohl J. Conventional pituitary irradiation is effective in normalizing plasma IGF-I in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001, 144: 109-16.

⁸³ Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, Sandler HM. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 3187-91.

⁸⁴ Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3779–85.

⁸⁵ Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1287-9.

⁸⁶ Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2476-82.

⁸⁷ Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, Gargiulo P, Tamburrano G, Enrici RM. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2005, 62: 210-6.

⁸⁸ Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, Rajan B, Traish D. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Br Med J* 1992, 304: 1343-6

⁸⁹ Grassi G, Cattaneo BM, Mancina G. Sympathetic nervous system. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJ (editors): *Heart failure: scientific principles and clinical practice*. New York: Churchill Livingstone; 1997, pp. 199-214

⁹⁰ Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984 Sep 27;311(13):819-23

⁹¹ Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J*. 1981 Jul;102(1):24-9

⁹² Grassi G, Esler M How to assess sympathetic activity in humans. *Journal of Hyperten* 1999, 17:719-734. Rev

⁹³ Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991 84(2):482-92. Rev.

⁹⁴ Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, Lambert G. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988 11(1):3-20. Revù

⁹⁵ Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P. Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol*. 1984 247(1 Pt 1):E21-8

⁹⁶ Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986 73(4):615-21

⁹⁷ Hoeldtke RD, Cilmi KM, Reichard GA Jr, Boden G, Owen OE. Assessment of norepinephrine secretion and production. *J Lab Clin Med*. 1983 101(5):772-

⁹⁸ Kopin IJ. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev.* 1985 37(4):333-64. Rev

⁹⁹ Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancina G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci (Lond).* 1997 92(3):285-9

¹⁰⁰ B. Capaldo, G. Lembo, V. Rendina, R. Guida, P. Marzullo, A. Colao, G. Lombardi, L. Saccà Muscle sympathetic nerve activity in patients with acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3203-3207

¹⁰¹ E. Resmini, M. Casu, V. Patrone, G. Murialdo, F. Bianchi, M. Giusti, D. Ferone and F. Minuto Sympathovagal imbalance in acromegalic patients *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 115-120

¹⁰² Y. B. Sverrisdottir, M. Elam, K. Caidahl, Ann-Sofi Soderling H., Herlitz and G. Johannsson The effect of growth hormone (GH) replacement therapy on sympathetic nerve hyperactivity in hypopituitary adults: a double-blind, placebo-controlled, crossover, short-term trial followed by long-term open GH replacement in hypopituitary adults *Journal of Hypertension* 2003; 21(10): 1905-1914

¹⁰³ Y. B. Sverrisdottir, M. Elam, H. Herlitz, B. Bengtsson and G. Johannsson Intense sympathetic nerve activity in adults with hypopituitarism and untreated

growth hormone deficiency *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6): 1881-1885

¹⁰⁴ AV Ng , R Callister AV Ng , R Callister, DG Johnson, DR Seals Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans *Hypertension* 1993; 21(4): 498-503

¹⁰⁵ KY Ho, WS Evans et al; Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations *J Clin Endocrinol Meta.* 1987; 64(1):51-58

¹⁰⁶ G Sundlof, BG Wallin Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity *J Physiol (Lond)* 1978; 274: 621-637

¹⁰⁷ JW Flinkenstein, HP Roffwarg, et al; Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35(5): 665-670

¹⁰⁸ M. Hornyak, M. Cejnar, M. Elam, Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man *Brain* 1991; 114: 2181-2195

¹⁰⁹ Van Cauter E, Copinschi G. Interrelationships between growth hormone and sleep *Growth Horm IGF Res.* 2000 Apr;10 Suppl B:S57-62. Rev

¹¹⁰ B. Andersson, M. Elam, et al; Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women *Hypertension* 1991; 18(6): 783-789

¹¹¹ A. Iranmanesh, G. Lizarralde, JD Veldhuis Age and relative adiposity are

specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(5): 1081-1088

¹¹² Karthik S, Pal GK, Nanda N, Hamide A, Bobby Z, Amudharaj D, Pal P. Sympathovagal imbalance in thyroid dysfunctions in females: correlation with thyroid profile, heart rate and blood pressure. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2009 Jul-Sep;53(3):243-52

¹¹³ Colao A, Merola B, Ferone D, et al. 1994 Effect of corticotrophin-releasing hormone administration on growth hormone levels in acromegaly: in vivo and in vitro studies. *Eur J Endocrinol.* 131:14–19

¹¹⁴ Durand D, Martin JB, Brazeau P. 1978 Evidence for a role of a-adrenergic mechanism in regulation of episodic growth secretion in the rat. *Endocrinology.* 100:722–728.

¹¹⁵ Rio GD, Velardo A, Mascadri C, Zalteri G, Papi G, Menozzi R, Giustina A. Baseline and stimulated catecholamine secretion in normotensive patients with active acromegaly: acute effects of continuous octreotide infusion. *Eur J Endocrinol.* 2000 Feb;142(2):179-86.

¹¹⁶ GR Van Loon Abnormal plasma catecholamine responses in acromegalics *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48(5): 784-789

¹¹⁷ Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary.* 2001 Sep;4(4):239-49. Review

¹¹⁸ Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Gennari A, Mancia G. Short- and long-term reproducibility of techniques employed to assess sympathetic tone in humans: a preliminary report. *J Hypertens Suppl.* 1993 Dec;11(5):S166-7. No abstract available

¹¹⁹ Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, Mancia G. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation.* 1998 May 26;97(20):2037-42

¹²⁰ Grassi G, Bolla GB, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Facchetti R, Mancia G. Multiple sampling improves norepinephrine reproducibility in essential hypertension: a comparison with the microneurographic technique. *J Hypertens.* 2008 Nov;26(11):2185-90

¹²¹ Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol.* 2004 Apr;96(4):1262-9.

¹²² Littell EH. After-effect of microneurography in humans. Part IV. *Phys Ther.* 1981 Nov;61(11):1585-6.

¹²³ Matsukawa T, Gotoh E, Minamisawa K, Kihara M, Ueda S, Shionoiri H, Ishii M. Effects of intravenous infusions of angiotensin II on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol*. 1991 Sep;261(3 Pt 2):R690-6

¹²⁴ Rahmouni K, Morgan DA. Hypothalamic arcuate nucleus mediates the sympathetic and arterial pressure responses to leptin. *Hypertension*. 2007 Mar;49(3):647-52. Epub 2006

¹²⁵ Baltatzi M, Hatzitolios A, Tziomalos K, Iliadis F, Zamboulis Ch. Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension. *Int J Clin Pract*. 2008 Sep;62(9):1432-40.

¹²⁶ Mark AL, Agassandian K, Morgan DA, Liu X, Cassell MD, Rahmouni K. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarii increases sympathetic nerve activity to the kidney. *Hypertension*. 2009 Feb;53(2):375-80. Epub 2008 Dec 22

¹²⁷ Snitker S, Pratley RE, Nicolson M, Tataranni PA, Ravussin E. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration. *Obes Res*. 1997 Jul;5(4):338-40

¹²⁸ G. Seravalle, C. Carzaniga, R. Attanasio et al.
Decreased adrenergic tone in acromegaly: evidence from direct recording of muscle sympathetic nerve activity *Clinical Endocrinology* 2012; 77: 262–267

¹²⁹ Seravalle G, Carzaniga C, Sciortino G, Attanasio R, Fatti LM, Cozzi R, Montini M, Vitale G, Brambilla G, Cavagnini F, Mancia G, Grassi G, Scacchi M. Differential patterns of regional neuroadrenergic cardiovascular drive in acromegalic disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013 May;40(5):333-7. doi: 10.1111/1440-1681.12082

¹³⁰ Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension*. 2005 Aug;46(2):321-5. Epub 2005 Jun 27.