



Associazione Medici
Endocrinologi



American Association
of Clinical Endocrinologists

**8th AME National Meeting
4th Joint Meeting with AAACE**

Handout

Torino, 10-12 ottobre 2008

2008

Handout

8th AME International Meeting **4th Joint Meeting with AACE**

Turin, ITALY October 10-12, 2008
Lingotto Convention Centre

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

Programma e indice

Venerdì 10 ottobre 2008

8.30 - 10.30: **AME Workshops**

ROOM 3 pag. 14

Tests for diagnosis and follow-up of osteoporosis

Co-chairs: M Zini, A Piovesan

Discussants: M Di Stefano, M Marchetti

ROOM 4 AME-SIMEL pag. 20

Standards for determination of thyroglobulin and Tg-Ab

Co-chairs: R Dorizzi, R Castello

Discussants: N Cremonini, L Giovanella, R Tozzoli, P Trimboli

ROOM 5 AME-SIAPEC pag. 25

Standards for FNA biopsy and thyroid cytology reporting

Co-chairs: E Papini, A Crescenzi

Discussants: F Nardi, M Papotti P Vitti

ROOM 6 AME-SISA pag. 31

Diagnosis and follow-up of primary hyperlipidemias

Co-chairs: G Anfossi, F Tassone

Discussants: M Cassader, L Pisciotta, I Russo

ROOM 7 pag. 34

Auxological assessment: growth charts and bone age

Co-chairs and Discussants: M Cappa, S Loche

8.30 - 16.00: **Hands on Neck Ultrasound**

ROOM 8 AACE-AME-SIUMB pag. 36

Chairs: D Duick, R Valcavi, G Bizzarri, R Garberoglio

11.00 - 13.00: **Pre-Congress Symposia**

ROOM 2 AME-SIE-SIAMS-ESE pag. 40

Male hypogonadism and infertility

E Nieschlag, G Forti, A Lenzi, F Valentini

Metabolic consequences of hypogonadism

V Toscano

New formulations for androgen treatment

E Nieschlag

Medical treatment of infertility

F Lombardo

Spot clinical cases

M Schiesaro, F Valentini

ROOM 3 AME-SIO pag. 47

Treatment of obesity: effects on metabolism and cardiovascular risk

G Spera, R. Volpe

Pharmacological approach: which evidences?

F Muratori

Non pharmacological approach: behavioural therapy

R Dalle Grave

Bariatric surgery: indications and limits

M Morino

Spot clinical cases

MG Zenti

A flow-chart for diet-resistant obesity

G Spera

ROOM 4 AME-FADOI pag. 57

Treatment of lipid disorders

M Nizzoli, G Mathieu

Thresholds and targets

G Gulli

Statin therapy: beyond lipids

F Calcaterra

New evidences from clinical trials

R Cordera

Spot clinical cases

C Marengo, G Doveri

ROOM 5 pag. 64

Controversies in the management of acromegaly

F Camanni, R Cozzi

First line treatment: Surgical therapy

M Losa

Medical therapy

A Colao

Options for uncontrolled acromegaly

S Grottoli

Spot Clinical Cases

MR Ambrosio, M Montini

14.30 - 16.30: **Pre-Congress Symposia**

ROOM 2 AME-AMD-AACE-SID pag. 71

Therapy of diabetes mellitus: new skin for old ceremonies

A Aiello, B Law, P Cavallo Perin, P Moghetti

Incretins: a new frontier in diabetes treatment?

A Giaccari

Newer pharmacologic approaches to diabetes

B Law

Do insulin analogs withstand their cost?

P Di Bartolo

A therapeutic algorithm for type 2 diabetes

R Vigneri

ROOM 3 pag. 77

Clinical management of neuroendocrine tumors

S Artale, G Boccuzzi

Biotherapies: how, where and when

A Berruti

New frontiers in NET treatment

P Ferolla

Loco-regional therapy of liver metastasis

CM Pacella

Spot clinical cases

F Grimaldi, R Attanasio

ROOM 4 AME-SIEDP pag. 81

GH therapy in childhood and adolescence

E Ghigo, M Maghnie

Small for gestational age

G Bona

GHD in adolescence

P Garofalo

Current indications for GH: where are they leading us?

G Aimaretti

Spot clinical cases

G Chiumello

Final recommendations

M Cappa

ROOM 5 pag. 86

Resistant hypertension. The endocrine point of view

F Bertolissi, M Maccario

What is resistant hypertension?

P Limone

Low renin hypertension and hyperaldosteronism: a continuum?

P Mulatero

Spells and hypertension

M Mannelli

Spot clinical cases

L Furlani

18.00 - 19.00: **Plenary lecture**

ROOM 1 pag. 93

The role of somatostatin receptors in endocrinology

S Lamberts

21.00 - 22.00: **Dinner Symposia**

ROOM 2 pag. 95

GLP-1 analogues: new agents for the treatment of type 2 diabetes

A Aiello, F Baldi

Current Type 2 diabetes treatments: challenges and unmet needs

C Giorda

GLP-1 analogues: latest insight from clinical trials

R Buzzetti

ROOM 3

What about new insulins?

P Moghetti, V Provenzano

How to start insulin therapy in type 2 diabetes: from guidelines to new treatment algorithm

F Giorgino

Questions and answers

G Allochis

ROOM 4 pag. 99

The endocrine-metabolic kidney

R Boero, E. Guastamacchia

Early experiences with somatostatin and GH treatment in kidney diseases

R Volpe

PPARs agonists in kidney protection

S Settembrini

ROOM 5 pag. 102
Sexual dysfunction in endocrine disorders
A Fabbri, C Albenga
Sexual dysfunction in women
C Peris
Sexual dysfunction in men
A Aversa

Sabato 11 ottobre 2008

8.00 - 10.00: **Clinical Symposia**

ROOM 1 pag. 106
Cervical adenopathy: beyond thyroid cancer
M Papotti, G Bizzarri
Non-thyroid nodal malignancy
R Stasi
US imaging in differential diagnosis
G Bizzarri
Pitfalls in cytological diagnosis
A Crescenzi
Spot clinical cases
G Savoia, S Tseleni-Balafouta

ROOM 2 AME-SIMEL pag. 112
Questions and answers on hormonal tests
P Cappelletti, V Chiarini
A talk between experts on:
Prolactin
P Beck-Peccoz, M Caputo
PTH
G Borretta, M Migliardi
Total and free Testosterone
R Castello, RM Dorizzi

ROOM 3 pag. 122
Hyperparathyroidism in the 3rd millennium
A Frasoldati, I Emmolo
"Normocalcemic" primary hyperparathyroidism: myth or reality?
L Gianotti

Cardiovascular complications

A Piovesan

Metabolic consequences

M Procopio

Diagnostic imaging

A Frasoldati

ROOM 4 pag. 129

Invasive diagnostic procedures in endocrinology

M Faustini Fustini, GB Bradac

Petrosal sinus sampling

P Loli

Adrenal venous sampling

M Maccario

Echo-endoscopy

C De Angelis

Spot clinical cases

D Barbaro, A Paoletta

10.15 - 11.15: **Breaking News in...**

ROOM 1 pag. 133

Clinical thyroidology

R Negro, M Deandrea

ROOM 2 pag. 136

CSII and glucose monitoring

A Scorsoni, E Guastamacchia

ROOM 3

Early treatment with Rosiglitazone

M Carlini, A Consoli

ROOM 4 pag. 139

Weight control in the insulin treated type 2 diabetic patient

A Sforza, G Grassi

14.30 - 16.00

ROOM 1 pag. 143

Patients' organizations. Where are we?

M Attard, L Furlani, R Guglielmi, D Van Doorne, R Volpe

14.00 - 15.00

ROOM 3 pag. 144

NET Management

Results of the Italian Clinical Network for Endocrine Tumors

AM Colao, D Ferone, F Grimaldi, E Papini, A Pontecorvi

16.30 - 18.30: **Clinical Symposia**

ROOM 1 pag. 147

Innovative approaches for osteoporosis

GC Isaia, G Spera

New schedules for biphosphonates

SM Petak

The different forms of parathyroid hormone

P D'Amelio

Strontium ranelate

R Cesareo

Estrogens and SERMS

S Migliaccio

Final recommendations

GC Isaia

ROOM 2 pag. 154

Diagnosis of Cushing's syndrome

V Toscano, A Angeli

When screening is worthwhile and appropriate

G Reimondo

Diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism

G Arnaldi

Adrenal Cushing's syndrome: sometimes a difficult diagnosis

I Chiodini

Spot clinical cases

R Giordano, A Stigliano

ROOM 3 pag. 163

Challenges in adult hypopituitarism

G Lombardi, E Ghigo

Secondary hypoadrenalism

E De Menis

GH use and misuse

L De Marinis

Metabolic syndrome and hypopituitarism

R Cozzi

Spot clinical cases

R Baldelli, F Scavuzzo

ROOM 4 pag. 170

Adverse effects of radiometabolic treatment

R Pellerito, R Elisei

Side effects of radioiodine treatment

M Chianelli

The risk of a second neoplasm

N Cremonini

Management of high dose radiometabolic treatment

ME Dottorini

Spot clinical cases

V Giammarco, A Baroli

Domenica 12 ottobre 2008

08.00 - 09.00: **Meet the expert**

ROOM 1 pag. 180

Non diabetic hypoglycemia

A Pia

ROOM 2 pag. 182

Adrenal carcinoma

M Terzolo

ROOM 3 pag. 184

Treatment of diabetic neuropathy

V Spallone

ROOM 4 pag. 186

Cryptorchidism

R Lala

ROOM 5

The use of prostanoids for the treatment of diabetic foot

A Piaggese

09.00 - 10.00: AME Position Statement

ROOM 1 pag. 188

Adrenal incidentalomas

A Angeli, G Borretta, M Terzolo, on behalf of the AME adrenal incidentaloma panel

10.30 - 12.30: Joint Session AACE-AME-ETA

ROOM 1 pag. 189

U Feldt-Rasmussen, A Pinchera, R Valcavi, M Zini, P Vitti

Thyroid nodule guidelines. An appraisal on their implementation. Consensus and controversy

H Gharib

What is the strength of CPG evidences?

E Papini

Gray areas: is it possible to narrow them?

R Paschke

What is the actual Thyroid GL implementation?

R Guglielmi, L Hegedus

Take home messages

P Vitti

A stack of several books is shown, with a green overlay. The books are stacked horizontally, and the pages of the bottom-most book are visible, showing some text. The text on the pages is partially legible, including the words "Shirley & Dino".

Venerdì 10 ottobre 2008

AME Workshops

8.30 - 10.30

Room 3

Test for diagnosis and follow-up of osteoporosis

Stima del rischio di frattura e soglie per l'intervento farmacologico

Michele Zini

Unità Operativa di Endocrinologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

La densità minerale ossea (BMD), misurata tramite mineralometria con metodica DEXA, è il miglior singolo predittore di frattura. In questo senso è possibile leggere la BMD come fattore di rischio per lo sviluppo di frattura. Ciò è solidamente dimostrato da numerosi studi di adeguata qualità metodologica. La performance della BMD nello stabilire il rischio di frattura è buona, ma è noto che non sempre pazienti con BMD francamente patologiche vanno incontro a fratture da fragilità, mentre eventi clinici importanti, come ad esempio crolli vertebrali, possono verificarsi in soggetti con BMD relativamente conservate. Ciò indica che la BMD non è sufficiente per stabilire con buona accuratezza il rischio di frattura, e che il dato BMD da solo non consente di prendere la decisione di iniziare un trattamento farmacologico per osteoporosi.

È la valutazione integrata e bilanciata di BMD + profilo individuale di rischio specifico che aiuta a compiere la scelta appropriata: all'aumentare del profilo di rischio, la terapia farmacologica sarà proposta per densità ossee meno compromesse. Ciò equivale a dire che, a parità di valore densitometrico, la propensione ad istituire il trattamento aumenta in proporzione all'aumento del rischio di frattura osteoporotica. Considerando una pregressa frattura da fragilità come il più forte elemento di rischio per nuove fratture, è chiaro che il trattamento di prevenzione secondaria trova indicazione quasi a prescindere dai valori densitometrici.

L'algoritmo FRAX⁽¹⁾ è stato sviluppato presso il World Health Organization Collaborating Centre

for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK, e consente di calcolare la probabilità a 10 anni di sviluppare una frattura di anca e una qualunque frattura osteoporotica (anca, vertebre, avambraccio, omero). Per fornire queste stime, esso prende in considerazione la densità ossea del collo femorale e i fattori di rischio. È applicabile solo ai pazienti che non hanno mai eseguito terapie farmacologiche per osteoporosi. Sul piano normativo, in Italia la rimborsabilità SSN dei farmaci per osteoporosi è al momento regolata dalla nota AIFA 79, alla quale si rimanda per i dettagli. Sul piano scientifico, le indicazioni al trattamento medico per osteoporosi sono più ampie di quelle riportate nella nota AIFA (ciò significa che una quota di pazienti ha necessità di trattamento farmacologico per osteoporosi, ma questo non può essere prescritto a carico SSN); queste indicazioni sono state recentemente riviste nella linea-guida della NOF-National Osteoporosis Foundation⁽²⁾, che prende in considerazione anche l'algoritmo FRAX.

Secondo la NOF il trattamento per osteoporosi è indicato:

- in prevenzione secondaria
 - pazienti con pregressa frattura femorale o vertebrale da fragilità
 - pazienti con pregressa frattura da fragilità in qualunque sede, associate ad osteopenia
- in prevenzione primaria
 - T-score < -2.5 DS (anca, collo femorale o vertebre)
 - T-score compreso fra -1 e -2.5 DS (anca, collo

femorale o vertebre) con alto profilo di rischio per frattura

- T-score vertebrale < -2.0 DS, o < -1.5 DS in presenza di fattori di rischio
- T-score compreso fra -1 e -2.5 DS (anca, collo femorale o vertebre) associato a rischio di frattura a 10 anni calcolato con l'algoritmo FRAX $\geq 3\%$ al collo femorale o $\geq 20\%$ per tutte le fratture osteoporotiche.

È evidente che questi criteri non sostituiscono, ma anzi necessariamente richiedono, la valutazione completa del paziente, e che quindi come sempre rimane un margine di soggettività nell'applicazione pratica di queste raccomandazioni. È possibile che

in futuro la prescrizione dei farmaci per osteoporosi a carico SSN possa essere regolata dalla stima quantitativa del rischio di frattura nel tempo, utilizzando l'algoritmo FRAX o strumenti simili.

Bibliografia

1. FRAX – WHO Fracture Risk Assessment Tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm> (link visitato in settembre 2008)
2. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis – 2008. http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf (link visitato in settembre 2008)

La diagnosi: l'apporto del laboratorio

Alessandro Piovesan

UDU Endocrinologia Oncologia, AOU Molinette San Giovanni Battista, Torino

L'impiego di marcatori biochimici nella diagnosi di osteoporosi (OP) può avere due principali obiettivi: valutare il turn-over scheletrico alla diagnosi e riconoscere forme secondarie di OP. La diagnosi delle OP secondarie è riconosciuta come un elemento essenziale per un corretto inquadramento su cui basare le indicazioni al trattamento. Malgrado alcune differenze nella sequenza delle indagini biochimiche (legate principalmente a considerazioni di tipo economico), le principali linee guida (LG) concordano nell'indicare la misurazione di calcemia, quadro proteico elettroforetico con albuminemia, emocromo + formula, fosfatasi alcalina totale, creatininemia al momento della diagnosi clinica e/o strumentale di OP. Valutando tali parametri, è possibile riconoscere la grande maggioranza delle OP secondarie (endocrine, da malattie ematologiche o neoplastiche) o trarre elementi di sospetto che possano consentire ulteriori approfondimenti biochimici (ad esempio il dosaggio di TSH, di 25OH-vitamina D, di testosterone nel maschio). Come detto, tuttavia, la successione dei diversi esami differisce nelle diverse LG e anche le due principali risorse "on-line" di aggiornamento clinico (Endotext e Uptodate)

non sono del tutto concordi nell'indicare gli esami bioumorali da eseguire prioritariamente in caso di diagnosi di OP. Al di là delle differenze sul tipo di esami (si può comunque riconoscere un "nucleo" di esami che è comune), tutte le risorse EBM disponibili concordano nel dare indicazioni alla risoluzione o al trattamento delle cause di OP secondarie prima di iniziare la terapia farmacologica con inibitori del riassorbimento osseo o altri tipi di farmaco. Un esempio peculiare per il nostro paese è l'ipovitaminosi D: in Italia è stato ripetutamente documentato uno stato di grave carenza di vitamina D, particolarmente nelle persone anziane. La sua correzione, semplice da effettuare, economica e con pochi rischi di tossicità, si accompagna ad una riduzione significativa del rischio di frattura da OP.

La valutazione del turn-over scheletrico con specifici marcatori biochimici, all'atto della diagnosi di OP post-menopausale (considerabile comunque una condizione a basso turn-over osseo) è, da molti anni, oggetto di discussione, vista la possibilità, almeno teorica, di ottenere informazioni sull'attività metabolica dell'osso da associare al rilievo DEXA o clinico di OP. Sulla base di queste informazioni, era

stato proposto di selezionare i pazienti a maggior rischio di frattura (turn-over più elevato e bassi valori di BMD) da sottoporre a trattamento farmacologico più aggressivo. L'impiego dei marcatori biochimici è stato inoltre suggerito nel monitoraggio dei pazienti in corso di terapia. Essi consentirebbero di ricavare precocemente indicazioni sulla risposta al trattamento farmacologico della OP, in anticipo rispetto alle misure DEXA: quest'ultimo aspetto sarà però trattato in un'altra relazione. I marcatori di turn-over scheletrico, plasmatici e urinari, sono stati classicamente divisi in: **marcatori di attività osteoblastica** (o di neoformazione ossea), di derivazione dal collagene (propeptidi C- e N- terminale del collagene di tipo 1) o no (osteocalcina, fosfatasi alcalina totale e ossea) e **marcatori di attività osteoclastica** (o di riassorbimento osseo), quali l'idrossiprolina, i telopeptidi N- e C-terminali del collagene di tipo I, la piridinolina e la deossipiridinolina. I marcatori di più recente introduzione (osteoprotegerina e Rankligand) non sono schematizzabili secondo questa classica distinzione. I primi studi sull'impiego degli indicatori biochimici datano ormai da vent'anni e, malgrado in letteratura siano riportate numerose osservazioni, nessuna di queste ha raggiunto livelli di evidenza tali da rendere l'impiego dei marcatori di turn-over scheletrico indicato nella pratica clinica. Le LG sono concordi nel definire interessanti e promettenti gli studi su tali marcatori (seppure limitati da gruppi numericamente esigui, studiati per periodi di tempo limitato e inoltre con l'impiego di marcatori diversi), ma di scarsa evidenza. In effetti, per i tutti i non pochi marcatori non è stato ancora definito un valore soglia che consenta di discriminare in maniera certa l'elevato turn-over scheletrico da quello normale; inoltre la variabilità inter e intraindividuale (oltre che circadiana) dei diversi marcatori, nessuno dei quali si è dimostrato superiore agli altri in termini di efficacia diagnostica, e

il costo elevato non giustificano l'impiego dei marcatori classici nella diagnostica dell'OP, se non in casi selezionati. L'impiego dei marcatori più recenti appare, ancora una volta, promettente, tuttavia, va ribadito che la loro applicazione nella pratica clinica appare prematura e non è da considerarsi indicata al momento.

Bibliografia

1. ICSI Technology Assessment Report: Biochemical Markers of bone Turnover for Osteoporosis, Feb 2001. http://www.icsi.org/guidelines_and_more/technology_assessment_reports/technology_assessment_reports_-_active/biochemical_markers_for_bone_turnover_in_osteoporosis.html
2. American Association Of Clinical Endocrinologists: Medical Guidelines For Clinical Practice For The Prevention And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 Edition, With Selected Updates For 2003* <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/osteoporosis2001Revised.pdf>
3. ENDOTEXT: Chapter 12. Osteoporosis: Clinical Evaluation. Sundeep Khosla, Rev 01-04-08. <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid12/parathyroidframe12.htm>
4. Uptodate 16.2 Diagnosis and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women, Hillel N Rosen, Marc K Drezner (maggio 2008) http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=bone_dis/15151&selectedTitle=18-150&source=search_result (log in per abbonati).
5. Samuel D. Vasikaran. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. Crit Rev Clin Lab Sci 2008, 45: 221-58.

La diagnosi: l'apporto della densitometria ossea

Marco Di Stefano

Dpt Medicina Interna dell'Università di Torino, UOADO Medicina

Malattie Metaboliche dell'Osso – Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino

Attualmente il gold-standard per la diagnosi strumentale di osteoporosi è rappresentato dalla densitometria ossea, che consente di misurare in modo accurato e preciso la densità minerale ossea (BMD) e rappresenta il miglior predittore del rischio di frattura.

Fra i differenti tipi di strumentazione disponibili, la tecnica DXA è certamente quella con un migliore rapporto costo/beneficio: essa può essere effettuata a livello del rachide lombare, del femore prossimale e del radio, e appare particolarmente utile per valutare il rischio fratturativo vertebrale e non vertebrale ed anche per monitorare l'esito del trattamento.

La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea postmenopausale o in corso di terapia cortisonica. Il sito lombare è tuttavia poco accurato in presenza di osteofiti vertebrali, calcificazioni extra-scheletriche e di esiti di frattura vertebrale. Per questo motivo, la valutazione della densità femorale si sta affermando come quella di riferimento non solo nei pazienti anziani, ma anche in soggetti più giovani con patologie del rachide. Nella pratica clinica viene generalmente effettuata la valutazione densitometrica a livello lombare in pazienti di età inferiore ai 65 anni ed a livello femorale nei soggetti di età superiore.

La diagnosi di osteoporosi si basa sulla valutazione del risultato densitometrico raffrontato a quello medio di soggetti adulti sani dello stesso sesso (picco di massa ossea): le unità di misura sono rappresentate dalla deviazione standard rispetto al picco medio di massa ossea (T-score) o rispetto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score).

Non è considerato realistico e "cost/effective" uno screening densitometrico generalizzato, specie in perimenopausa. C'è invece ampio consenso nel consigliare l'indagine densitometrica solo su base individuale ed in considerazione dell'età e della presenza di fattori di rischio.

Il riscontro di una densitometria ridotta (T-score < -2.5 SD) non rappresenta di per sé una diagnosi di osteoporosi, bensì un dato strumentale importante per la formulazione della diagnosi. È necessario pertanto, in tale condizione, attivare le opportune indagini biochimiche o strumentali, al fine di differenziare l'osteoporosi primitiva dalle non infrequenti forme di osteoporosi secondaria.

L'esame densitometrico, inoltre, è importante per monitorare l'efficacia di alcune terapie e per individuare i soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva.

In ogni caso, controlli ripetuti e frequenti sono spesso inutili e, considerata l'attuale precisione standardizzata (CVs) delle tecniche densitometriche, un controllo è generalmente giustificato non prima di 18-36 mesi.

Bibliografia

1. Albanese CV, Passariello R. Osteoporosi e malattie metaboliche dell'osso: compendio clinico-diagnostico. Ed UTET 2006.
2. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteopor Int* 2005, 16: 581-9.
3. Leib ES, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Position Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry. Vancouver, BC, July 15-17, 2005. *J Rheumatol* 2006, 33: 2319-21.
4. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: Evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002, 17: 2222-30.
5. Lewiecki EM. Review of guidelines for bone mineral density testing and treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2005, 3: 75-83.

Modalità di follow-up

Massimo Marchetti

Endocrinologia, Divisione di Medicina Interna, Ospedale di Bassano del Grappa

Monitorare l'efficacia di un trattamento per l'osteoporosi è una scelta.

Lo scopo del trattamento è quello di ridurre le fratture da fragilità, ma la loro incidenza è bassa e l'assenza di eventi durante i primi anni di terapia non implica necessariamente che il trattamento è efficace. Così è chiaramente necessario l'uso di markers surrogati con una risposta più rapida per un monitoraggio efficiente del trattamento dell'osteoporosi. Quindi l'End-point Primario sono le nuove fratture, mentre gli End-point Surrogati sono la misura della BMD e la valutazione dei markers di Turnover osseo (BTM).

Monitoraggio dell'indagine densitometrica

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo può essere utile sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie, sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. La perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0.5-2% e la maggior parte delle terapie incrementa la BMD dell'1-6% all'anno. Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto "least-detectable change" (LTD), ovvero con la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore della misura. Il LTD può variare a seconda di sito e tecnica dal 2 al 4%, per cui un controllo dell'indagine è generalmente giustificato solo dopo 18-36 mesi e comunque mai prima di un anno.

Sono comparabili solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento in centri sottoposti a controlli di qualità. La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea, purché vadano escluse eventuali condizioni concomitanti che ne compromettono la precisione.

Le densitometrie appendicolari (a raggi X od a US) e la DXA total body sono attualmente poco utili per il monitoraggio terapeutico, perché richiedono intervalli di tempo troppo lunghi per evidenziare variazioni certe nel singolo paziente. Anche se alcuni studi hanno dimostrato un significativo incremento dei parametri ultrasonografici, in particolare del calcagno, in pazienti trattati con farmaci antiassorbitori, non esiste a tutt'oggi la possibilità di raccomandare l'ultrasonografia ossea per il monitoraggio terapeutico del singolo individuo.

L'indicazione all'esecuzione di un esame successivo è proporzionale all'entità del rischio di frattura precedentemente rilevato, tenendo conto che il fine più importante dell'indagine è l'accertamento del rischio di frattura. L'intervallo di tempo può essere quindi più breve in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti (ad esempio, terapia corticosteroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismi primitivi e secondari, immobilizzazione prolungata).

Utilizzo dei marker di turnover osseo (BTM) nel monitoraggio della terapia

Secondo le linee guida della SIOMMS, l'utilizzo dei marker di turnover osseo è una potenziale applicazione per monitorare l'efficacia e la compliance alla terapia. La soppressione dei BTM dopo 3-6 mesi di terapia antiassorbitiva (bifosfonati, estrogeni, SERM), e l'aumento dei BTM dopo 1-3 mesi di terapia anabolica (PTH) sono stati predittivi di maggiori risposte di BMD in studi che hanno valutato grandi gruppi di pazienti. Ulteriori studi sono necessari per assegnare l'esatto significato e l'esatta rilevanza dei BTM nella cura dei singoli individui, anche a causa dell'alto grado di variabilità biologica e analitica nella misurazione dei markers stessi.

Conclusioni. Il follow up: come e quando

1. Monitorare la variazione del rischio fratturativo.
2. Monitorare l'incidenza di nuove fratture cliniche e morfometriche
3. BMD e Turnover Osseo come parametri surrogati di efficacia ad intervalli periodici basati su:
 - grado di rischio del paziente
 - tipo di terapia attuata
 - tipo di CV del parametro che utilizziamo (BMD e/o Turnover)
2. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 Edition, with Selected Updates for 2003. *Endocr Pract* 2003, 9: 544-64.
3. SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis. A national clinical guideline 2003.
4. Linee Guida SIOMMS per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. EDIMES 2006.
5. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diag Ther* 2008, 12: 157-70.

Bibliografia

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2008.

Room 4

Standards for determination of thyroglobulin and Tg-Ab

Co-chairs: RM Dorizzi, R Castello (r.dorizzi@ausl.fo.it & roberto.castello6@tin.it)

Discussants: N Cremonini, L Giovanella, R Tozzoli, P Trimboli

La clinica (parte 1)

Nadia Cremonini

Unità Operativa di Endocrinologia, Ospedale Maggiore, Azienda Usl di Bologna (ncremonini@alinet.it)

La presenza di anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) può determinare una notevole interferenza nel dosaggio della tireoglobulina (Tg). In base al metodo di dosaggio della Tg, infatti, possiamo avere una sua sottostima (metodi IMA), con conseguente rischio di ritardata diagnosi e terapia della malattia residua o recidiva, o una sua sovrastima (metodi RIA), che può indurre l'effettuazione di indagini e/o terapie non necessarie. Pertanto, livelli elevati di Tg rilevati con metodo IMA in presenza di AbTg sono molto suggestivi per malattia residua o recidiva. Purtroppo non è possibile assumere una soglia sicura di non interferenza di AbTg per il dosaggio di Tg, in quanto è stato dimostrato un effetto interferente esercitato anche da livelli molto bassi di anticorpi. Quanto detto riveste una notevole importanza nella pratica clinica, poiché la prevalenza di positività degli AbTg è significativamente più elevata nei pazienti (Pt) con pregresso carcinoma differenziato tiroideo (CTD) (20-25%) rispetto alla popolazione generale (10%).

Per quanto concerne il quesito se è necessario associare sempre il dosaggio di AbTg a Tg, alcuni autori suggeriscono di dosare AbTg alla prima valutazione post-terapia in tutti i pazienti, mentre successivamente: a) nei Pt a basso rischio di recidiva solo se risultati positivi e b) in Pt ad elevato rischio sempre. Altri Autori e le "Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring thyroid disease" (Thyroid, 2003) raccomandano, invece, di dosare AbTg su tutti i campioni inviati per determinazione di Tg, possibilmente con metodo IMA e non con test di recupero.

Il monitoraggio seriato dell'andamento dei livelli di Tg e AbTg risulta più indicativo dello stato di malattia rispetto alla singola determinazione. Il dosaggio di Tg dopo stimolo con rhTSH (associato ad ecografia del collo) è oggi il cardine del follow-up dei pazienti con CTD a basso rischio, ma in presenza di AbTg positivi il test non è affidabile, in quanto lo stimolo con rhTSH non supera il problema dell'interferenza di AbTg. La strategia diagnostica in tali pazienti deve essere modificata e il follow-up deve ricorrere alla scintigrafia diagnostica con ^{131}I ed ecografia del collo, e, nel sospetto di metastasi a distanza, ad altre indagini diagnostiche (TC, RMN, scintigrafia ossea, ^{18}F -FDG-PET). Non pare esservi una maggiore frequenza di AbTg nei Pt con CTD metastatico rispetto ai Pt con solo residuo ghiandolare rilevato alla prima valutazione post-ablazione con ^{131}I .

La persistenza di AbTg senza evidenza di malattia residua o recidiva può essere dovuta a:

- presenza di piccola quantità di tessuto tiroideo residuo
- malattia autoimmune preesistente
- memoria linfocitaria (alcune cellule mantengono la capacità di produrre anticorpi per periodi prolungati),

ma va sempre considerata la possibile presenza di microfoci di malattia residua o micrometastasi non rilevabili dalle tecniche di imaging disponibili: si rende pertanto necessaria un'attenta sorveglianza di questi pazienti.

In quanto tempo gli AbTg si negativizzano nei CTD in remissione completa? Chiovato et al (2003)

hanno osservato un tempo mediano di 3 anni (range 1.9-4.1); in genere i livelli di AbTg si riducono al 50% del valore iniziale nei primi 6 mesi dopo il trattamento chirurgico e la progressiva riduzione del titolo anticorpale sino alla scomparsa è un indice di successo terapeutico. Non vi sono evidenze che vi sia una differenza significativa nel tempo di scomparsa degli anticorpi nei Pt con preesistenti malattie tiroidee autoimmuni e in quelli con sola tiroidite focale.

Nei 6 mesi dopo la terapia radiometabolica spesso la concentrazione anticorpale subisce un incremento secondario alla distruzione tessutale.

I pazienti con malattia residua o recidiva mantengono livelli anticorpali elevati o in incremento: in presenza di Tg indosabile, la ripositivizzazione degli anticorpi assume un significato di marcatore neoplastico, soprattutto se la determinazione è stata effettuata con lo stesso metodo e preferibilmente nello stesso laboratorio.

Bibliografia

1. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5566-75.
2. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005, 153: 49-55.
3. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003, 139: 346-51.
4. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol* 2002, 57: 215-21.
5. Spencer CA, LoPresti JS. Technology insight: measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, 4: 223-33.

La clinica (parte 2)

Pierpaolo Trimboli

Ospedale Israelitico – Roma (pierpaolo.trimboli@gmail.com)

Il marker ideale deve presentare determinate caratteristiche: elevata sensibilità, elevata specificità ed elevata riproducibilità tra i diversi metodi e nei diversi laboratori. La tireoglobulina sierica (Tg), in quanto tessuto-specifico, rappresenta il marker più sensibile e specifico di presenza di malattia in pazienti precedentemente sottoposti ad ablazione tiroidea chirurgica e radiometabolica per carcinoma tiroideo differenziato. Il dosaggio della Tg presenta però alcune limitazioni importanti: interferenza da parte di anticorpi (AbTg o eterofili), bias intrametodo, sensibilità funzionale. Nel corso degli ultimi anni sono divenuti disponibili in commercio

kit caratterizzati da un'elevata sensibilità funzionale, capaci di determinare con elevata accuratezza e riproducibilità valori anche molto bassi di Tg. Pur se l'introduzione di questi kit è ancora recente, alcuni lavori in letteratura mostrano come il loro utilizzo, sia in corso di terapia soppressiva che dopo stimolo con rhTSH, possa avere un notevole impatto nel management dei CTD.

L'uso di un dosaggio ultrasensibile della Tg in corso di terapia soppressiva è, infatti, in grado di indicare precocemente una recidiva della malattia (con elevato valore predittivo negativo), anche se determina un aumento dei cosiddetti "malati bio-

chimici”, cioè pazienti con valori di Tg dosabili in assenza di evidenza di malattia. Un dosaggio ultrasensibile rende però possibile valutare il trend dei valori di Tg, consentendo pertanto, particolarmente in questa delicata categoria di pazienti, un approccio attendistico.

Per quanto riguarda l'uso di un dosaggio ultrasensibile della Tg in corso di test con rhTSH, la letteratura mostra innanzitutto come questo consenta di evitare l'uso routinario del Whole Body Scan, che può essere ristretto invece ai soli pazienti che appartengano ad una categoria di rischio elevato o che abbiano mostrato valori di Tg dosabili in assenza di evidenza di malattia in un precedente test con rhTSH. Inoltre, un recente lavoro mostra come la prevalenza di recidiva di malattia è notevolmente diversa a seconda dei valori di Tg registrati in corso di terapia soppressiva: 2.5% nei pazienti con Tg < 0.1 ng/ml, 24.2% nei pazienti con Tg 0.1-0.5 ng/ml e 82.4% nei pazienti con Tg 0.5-2.0 ng/ml. Questi risultati indicherebbero come il follow-up dei pazienti a basso rischio e con Tg < 0.1 ng/ml (dosaggio eseguito con metodo ad alta sensibilità) in corso di terapia soppressiva, possa basarsi sul dosaggio della Tg e sull'ecografia del collo. È però altrettanto vero che, se il valore predittivo negativo e l'accuratezza della Tg in terapia soppressiva sono molto elevati, l'uso di un dosaggio di Tg ultrasensibile in corso di test con rhTSH rende ancora più accurato il management dei pazienti.

Bibliografia

1. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006, 19: 109-42. <http://www.thyroid.org/professionals/publications/documents/Guidelinesthy2006.pdf>
2. <http://www.aacc.org/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/Thyroid-Disease>
3. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen, Schlageter MH, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 2487-95.
4. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2005, 43: 843-7.
5. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 82-7.
6. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F, Sacchi A, Maffioli M, et al. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. *Clin Chem Lab Med* 2006, 44: 648-52.

Il laboratorio

Luca Giovanella¹, Renato Tozzoli²

1. *Medicina Nucleare e Centro PET-CT, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona (CH) (Luca.Giovanella@eoc.ch)*

2. *Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Civile, Latisana, Udine (r.tozzoli@libero.it)*

Tg-WHAT

Cosa si intende per sensibilità analitica e funzionale di un dosaggio?

1. La sensibilità analitica di un metodo è definita come la minima concentrazione di analita che può essere distinta da zero (calcolata di solito come il valore che corrisponde a 2 o 3 deviazioni standard di 20 replicati del punto 0 della curva di calibrazione, rappresentato da un siero free, cioè privo dell'analita da dosare).
2. La sensibilità funzionale rappresenta il valore minimo che può essere misurato in modo affidabile da un metodo, ed è calcolata con il profilo di imprecisione: essa costituisce il valore di concentrazione che può essere misurato con un coefficiente di variazione prefissato, che per i saggi immunometrici in genere è costituito dal 20%.

Ci sono evidenze che il metodo di dosaggio ultrasensibile di ultima generazione assicuri prestazioni diagnostiche superiori a quella dei metodi di vecchia generazione?

Le evidenze attuali dimostrano che l'impiego di metodi ad alta sensibilità (inferiore a 1 ng/mL) può consentire il monitoraggio del DTC, evitando, in una grande percentuale di casi, la stimolazione del TSH.

È possibile ipotizzare un unico intervallo di riferimento o cut-off per la Tg basale e dopo stimolo, indipendentemente dai metodi?

Non è possibile ipotizzare un intervallo di riferimento; allo stato attuale un cut-off unico è previsto per la rhTSH-Tg (1 ng/mL EU; 2 ng/mL US), ma tale valore è inficiato da numerosi bias metodologi-

ci. Il cut-off in soppressione dovrebbe idealmente corrispondere alla sensibilità funzionale, variabile a seconda dei metodi. Potrebbe tuttavia essere assunto un valore di cut-off inferiore a 0.2 ng/mL.

Tg-WHY

Ci sono evidenze che la Tg possa e debba essere misurata solo nel follow-up del carcinoma differenziato della tiroide?

A parte alcuni casi particolari (ipotiroidismo congenito, tireotossicosi factitia "sensu stricto"), il dosaggio della Tg deve essere ristretto al monitoraggio del DTC.

Tg-WHEN

Ci sono evidenze circa la possibilità di interpretare i risultati quando non sono misurati gli AbTg?

I risultati di Tg non possono essere interpretati correttamente in presenza di AbTg, dato che tutti i metodi immunometrici correnti automatizzati in genere sottostimano la Tg in presenza di concentrazioni anche minime di AbTg; i metodi IRMA (ormai poco utilizzati) sono meno sensibili all'interferenza, ma non ne sono completamente immuni. La presenza di questo tipo di autoanticorpi va rilevata non con test di recupero (in genere non altamente sensibili), ma con il dosaggio quantitativo di AbTg, utilizzando metodi ad alta sensibilità (1 UI/mL). Il dosaggio degli AbTg va eseguito in tutti i casi di pazienti DTC, contestualmente al dosaggio di Tg.

Nel caso di pazienti con AbTg positività, il dosaggio di TgAb può rappresentare un marker surrogato. Gli AbTg vanno monitorati nel tempo; il periodo di scomparsa è in genere attorno a 6 mesi.

Tg-HOW

Quale è il formato ottimale del referto?

Il formato ottimale del referto deve prevedere le unità di misura e la sensibilità funzionale, che rappresenta il cut-off del metodo utilizzato; in questo caso il cut-off in corso di terapia soppressiva e dopo stimolazione del TSH e l'intervallo di riferimento non dovrebbero essere necessari. Vanno inserite informazioni accessorie, quale un commento nel caso di presenza di AbTg, del tipo "i risultati di Tg vanno interpretati con cautela per la possibile interferenza degli AbTg".

Tg-WHO

Tutti i laboratori possono e devono misurare la Tg?

Risulta necessaria la centralizzazione in un unico laboratorio per azienda sanitaria/ospedaliera o in 3-5 laboratori per regione: il monitoraggio di Tg e TgAb di un paziente deve riferirsi a risultati forniti dallo stesso laboratorio nel tempo.

Bibliografia

1. Spencer CA, LoPresti JS. Technology insight: measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, 4: 223-33.
2. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5566-75.
3. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis of thyroid disease. *Thyroid* 2003, 13: 3-126.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006, 16: 109-42.
5. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 787-803.
6. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 63-102.
7. Ross HA, Netea-Maier RT, Schakenraad E, Bravenboer B, Hermus AR, Sweep FC. Assay bias may invalidate decision limits and affect comparability of serum thyroglobulin assay methods: an approach to reduce interpretation differences. *Clin Chim Acta* 2008, 394: 104-9.

Room 5

*Standards for FNA biopsy and thyroid cytology reporting***Co-chairs:** E Papini, A Crescenzi**Discussants:**Francesco Nardi, *Dpt Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma*Mauro Papotti, *Dpt Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino*Paolo Vitti, *Endocrinologia, Università degli Studi di Pisa***Contents**

1. Indications for performing a thyroid FNA
 - a. palpable nodule
 - b. nodule revealed by imaging techniques
 - c. palpation vs US-guided FNA
2. Counseling, informed consent and requisition form
3. Techniques for thyroid FNA
 - a. needles, aspiration methods, and number of passes
 - b. large needle and core needle biopsy
4. Preparation of FNA material for routine evaluation
 - a. direct smear on slides
 - b. liquid-based cytology (LBC)
 - c. cell-block
5. Ancillary studies
 - a. specific studies
 - b. indications
 - c. markers for re-classification of indeterminate cytology
6. Classification schemes for cytologic reporting
 - a. ATA and AACE/AME, 2006
 - b. British Thyroid Association, 2007
 - c. National Cancer Institute Conference, 2008-07-11
7. The Italian Consensus: criteria for cytological diagnosis, diagnostic classes and suggested clinical actions
8. Key References

1. Indications for performing a thyroid FNA

a. Palpable nodule.

Every patient with a palpable nodule should undergo a preliminary evaluation with an ultrasound (US) scan and TSH determination. If TSH is suppressed and a radionuclide thyroid scan reveals a hyperfunctioning nodule, FNA is not required. In all other cases a FNA biopsy should be performed.

b. Thyroid lesion revealed by imaging techniques.

A nodule clinically undetected but revealed by neck US has a cancer risk of approximately 5-15%. Incidentalomas should undergo a FNA biopsy, whatever their size, if suspicious US features are present: hypoechoic solid nodules, irregular, lobulated or blurred margins, presence of microcalcifications, chaotic intranodular vascularity, or findings suspicious for extracapsular extension or nodal metastases.

Nodules with a diameter under 10 mm and without suspicious clinical or US findings should be followed-up with periodic physical and US examinations.

Incidentalomas detected by CT and MRI have an uncertain risk of malignancy and should undergo dedicated US evaluation before considering it for FNA.

Nodules detected by ¹⁸F-FDG-PET or sestaMIBI scans have a high risk of malignancy and should undergo dedicated US evaluation followed by FNA biopsy according to the previously indicated criteria.

c. Palpation vs US-guided FNA.

US-guided FNA is the procedure of choice because the simultaneous US evaluation identifies nodules at risk, provides information useful for

the requisition form that accompanies FNA, makes sure the operator of the correct sampling of the lesion. US-guidance is reported to decrease the rate of nondiagnostic and false-negative aspirates.

Palpation-guided FNA may be considered in solitary nodules that are easily palpable if they had a previous neck US examination that demonstrated the absence of further lesions and a negligible fluid component.

2. Counseling, informed consent and requisition form

a. The procedure should be described plainly before performing FNA, drawing attention to the absence of any major hazard and the possibility of returning safely to work. The patient should be asked to cooperate avoiding brisk movements, swallowing, speaking or deep-breathing during the procedure. The patient should be kindly reassured explaining that the neck pain that he is going to suffer is transient and that it will be minimized by a proper relaxation of his neck muscles.

An informed consent form should be signed by the patient before the procedure. The document should describe in an easily comprehensible style the procedure, the most frequent complications (neck pain, hemathoma, skin bruising) and the possibility of a non-diagnostic sample and of false-positive or false-negative results.

b. The request form accompanying the FNA specimen should include the following informations: location of the nodule, size, suspicious or relevant US findings (for example: presence of microcalcifications or a completely cystic lesion), thyroid functional status and autoimmunity, drug treatment, previous radiation therapy, personal or familial history of thyroid malignancy. The presence of a clinical or instrumental suspicion of malignancy should always be described.

3. Techniques for thyroid biopsy

a. Needle gauge, biopsy methods, and number of passes.

Commonly available 27 – 22 gauge (g) needles are used for performing FNA biopsy. Initial sampling may be performed with a 25 g needle; larger needles (until 21 g) are used for drainage of a viscous sticky colloid, while the use of thinner needles (until 27 g) without suction should be preferred in a vascularized lesion to minimize the blood contamination of the sample.

Cellular material is obtained from the lesion by the cutting action of the needle tip and the sample is retained in the needle sheath. Hence, suction should be stopped immediately after the appearance of colloid material into the needle hub to avoid blood artefacts. When US monitoring demonstrates that the needle tip is positioned within the target lesion, several repeat rapid forward and back oscillations of the needle into different directions should be performed. A dwell time of about 5 seconds within the nodule usually provides a cellular sample with minimal bloody artefacts. At least two biopsy passes are needed for each lesion, but in large masses several different areas should always be sampled. After the drainage of the fluid component, the wall of the lesion and the solid components of partially cystic thyroid nodules should be carefully sampled. Direct smears evaluation is useful for a preliminary assessment of the sample adequacy. No further sampling is needed if a cyst is completely drained and no residual solid area is identified at US monitoring.

The procedure of thyroid FNA is basically the same whether using manual palpation or US-guidance. Electronic guiding devices are usually unnecessary, but they may be helpful in deeply located (posterior) lesions when using a spinal needle with a 7.5 cm length.

b. Large needle and core needle biopsy.

B1. Large needle biopsy (LNB) is a thyroid sampling procedure performed with multiple passes of a large bore needle (16 – 19 g). The slight increase in diagnostic accuracy of LNB is largely outweighed by the need of a local anesthesia, the intense patient discomfort and the marked increase in the risk of complications. LNB technique has presently no place in the diagnostic work-out of thyroid lesions.

B2. Core needle biopsy (CNB) is a bioptic procedure aimed at obtaining a small tissue sample for histologic evaluation by means of a 21 – 19 g cut-

ting needle (that is usually a disposable spring activated device). CNB can be performed rather safely under an experienced US-guidance. A careful local anesthesia with 1% lidocaine of the subcutaneous and muscle layers of the neck is requested to reduce local pain and discomfort. CNB use should be restricted to large thyroid nodules with degenerative and necrotic areas that are suspicious for a poorly differentiated thyroid carcinoma or lymphoma and in which FNA biopsy failed to provide a satisfactory cytological sample. CNB offers no additional diagnostic accuracy in “indeterminate” or “follicular” lesion in order to differentiate a benign hyperplastic nodule by a follicular adenoma or follicular carcinoma. The cost and the risk of the procedure makes CNB indicated only for few selected cases in the differential diagnosis of thyroid nodules.

4. Preparation of FNA material for routine evaluation

In preparing cytological samples, the selection of a particular technique is based upon several factors such as the experience of the technical staff, the available laboratory facilities and the personal preference of the pathologist who will eventually read the slides. The final appearance of the cytological details will vary according to the adopted method, but in any event, whichever the chosen procedure may be, its correct performance is a prerequisite for any reliable diagnosis.

a. Direct smears on slides.

This is the classical method: it was introduced at the very beginning of diagnostic cytology and it has been used ever since. It is currently the most widely utilized method with which the standard diagnostic criteria have been established. It is a relatively simple and straightforward technique, but it entails two major risks. First, crush artefacts are produced if the pressure applied when preparing the smears is excessive. Second, significant artefacts are introduced if the fixation is even slightly delayed, especially with a Papanicolaou staining, as nucleus morphology is seriously altered and cannot be reliably evaluated. Direct smears are essential for immediate on-site interpretation and adequacy assessments.

b. Liquid-based cytology (LBC).

The technique was originally introduced to prepare smears from gynaecologic material for automated screening systems and then was extended to FNA cytology. However, its utilisation for the fine needle aspiration procedure has been controversial. Indeed, in thyroid FNA both architecture and colloid play a significant role in diagnostic accuracy. The specimen is put into a methanol-based preservative solution (cytolit) and sent to cytopathology laboratory where a dedicated machine centrifuges, haemolyses and disperses cells. Finally a sample of these cells is transferred in a monolayer on a glass slide.

The advantages are: simplicity for the clinician that avoids to prepare smears, need of only one slide to screen, clearer monolayer smears and the possibility of saving material for ancillary studies.

The drawbacks are: less evidence of architectural features, different aspect of colloid (quality and quantity), less evidence of inflammatory cells, high cost versus effectiveness. The cytomorphology is different from the conventional direct smears and, to avoid diagnostic pitfalls, pathologists need dedicated training.

LBC can be utilized not only alone but also as a supplement to direct smears to save material for ancillary studies.

c. Cell-block.

Cell block technique refers to cytologic specimens that are processed by paraffin embedding and by haematoxylin and eosin staining. The sample is directly immersed in fixative and sent to the laboratory where it is processed.

This method does not require the clinician to prepare the smear and makes the cytopathologist able to obtain sequential sections from paraffin blocks for immunohistochemical and/or molecular study. The downside of this approach is that cytological details are different from those seen with the classical direct smear method. Hence, cytopathologists may be less familiar with them. For this reason the cell block technique should not replace the direct smear but it can provide an additional resource to perform ancillary investigations. In such event it is recommended to obtain a dedicated sampling of cytological material for cell block preparation. Cell block technique is also useful when the operator is unable to prepare an adequate smear.

5. Ancillary studies

a. Specific studies.

New data on the application of genetic and gene analyses in FNA material are being generated, allowing to define a signature of different thyroid neoplastic conditions through the identification of specific gene alterations (eg, p53, ras, met, erb2, retinoblastoma, p27, cyclin D1, etc). The application of these results to the daily practice is still to come. Conversely, mutations (eg RET in medullary carcinomas) or gene alterations (eg RET and BRAF in papillary carcinoma) can be investigated in FNA material. However, to date the only easily used and widely applied ancillary technique is histochemistry (restricted to congo red stain for amyloid) and immunohistochemistry. This latter can be easily applied on smears (either fresh or de-stained) or, better, on cell blocks, if available. A relevant issue in the field of thyroid immunocytochemistry is the strong need of avoiding false positive interpretations due to endogenous biotin detection. This is particularly true in the case of oncocytic (oxyphilic) cell lesions.

Apart from the use of appropriate positive and negative controls, a procedure based on a biotin-free detection system (dextran polymers or direct/indirect immunoperoxidase methods), after blocking endogenous biotin reactivity, generally allows to obtain reliable results.

b. Indications.

Immunocytochemical markers are generally indicated for diagnostic purposes, while proposed prognostic/therapeutic markers (cell cycle proteins, oncogenes, receptors, etc) are not applied on a routine basis, yet.

Markers of single histological types are well known: calcitonin, CEA and chromogranin A are useful medullary carcinoma markers; pancytokeratin is helpful to distinguish anaplastic carcinoma from sarcomas and lymphomas; flow cytometry or immunocytochemical detection of the different lymphocytic lineage markers may assist in the characterisation of non-Hodgkin lymphomas; parathormone reactivity identifies intrathyroidal nodules of parathyroid origin; finally, thyroglobulin and TTF-1 are useful first step markers in the diagnostic work-up of a suspected metastasis to the thyroid

(excluding lung origin). A peculiar Ki67 reactivity at the membrane level is specifically reported in hyalinising trabecular tumor (HTT), as a result of cross reactivity of the MIB1 monoclonal antibody (when incubated at room temperature) with cell membrane epitopes. This may be useful to distinguish this rare tumor type from the more common papillary and medullary carcinomas (that may share both nuclear and architectural features with HTT).

c. Markers for re-classification of indeterminate cytology.

The area of indeterminate cytology (follicular-patterned nodules including follicular adenoma, follicular carcinoma and also follicular variant of papillary carcinoma) has been the matter of numerous studies exploring the sensitivity and specificity of different markers of malignancy of follicular thyroid tumors. Although the results are still in part controversial, it was clear that no single marker is absolutely specific and sensitive as to replace the conventional morphological diagnosis of “indeterminate follicular neoplasm”. For this reason, some international committees concluded that there is “insufficient evidence for a specific recommendation” with regard to the most common and explored markers of follicular tumors. These include 1) the fusion gene product PAX8-PPARgamma (originally found expressed by follicular carcinoma nuclei but not by adenomas), 2) HBME-1 (a marker of mesothelial cells and tumors, which is overexpressed also by thyroid follicular and papillary carcinomas), 3) thyroid peroxidase (TPO), 4) cytokeratin 19 (strongly expressed in papillary carcinoma as opposed to benign lesions), 5) RET (whose rearrangements are known markers of a fraction of papillary carcinomas), 6) Galectin-3 (member of beta-galactoside binding animal lectins, widely distributed in human macrophages, endothelial cells, and several epithelia, including those of malignant follicular-derived thyroid tumors).

Since none of the above markers is 100% sensitive and specific, it seems that a panel of markers would probably provide the highest diagnostic accuracy in FNAB cytological diagnosis. The combination of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 seemed to provide the highest sensitivity and specificity in some studies.

6. Classification schemes for cytologic reporting

The main purpose of FNA is to provide a rational approach for improving the clinical management of thyroid nodules. Several classification schemes for the reporting of cytologic specimens have been suggested by scientific societies and institutional experiences:

- a. ATA and AACE/AME, 2006
- b. British Thyroid Association, 2007
- c. National Cancer Institute Conference, Bethesda, 2008.

In order to avoid discordant perceptions of di-

agnostic terminology and cytopathology reporting between pathologists and clinicians, it seems necessary to use a tiered classification system. However, there are a few relevant differences in the proposed number of diagnostic categories and in their terminology. To reduce the risk of a possible harmful misunderstanding, a comparison of the most recently proposed classification systems is shown in table 6.1.

The classification scheme of the “Thyroid fine needle aspiration state of the science conference” (Bethesda, 2008) provides an estimated risk of malignancy for each of its diagnostic categories:

6.1. Thyroid FNA: Classification Schemes for Cytologic Diagnosis

	AACE-AME 2006 ¹ ATA 2006 ²		BTA 2007 ³		NCI 2008 ⁴
Diagnostic Categories					
1	Nondiagnostic/Inadequate	1	Nondiagnostic/ Inadequate	1	Nondiagnostic Unsatisfactory
2	Benign	2	Non-neoplastic	2	Benign
3	Follicular Neoplasia/Indeterminate	3	Follicular lesion/Follicular neoplasm	3	Follicular lesion (undetermined)
				4	Follicular neoplasm
		4	Suspicious of malignancy	5	Suspicious for malignancy
4	Malignant or suspicious	5	Diagnostic of malignancy	6	Malignant
Suggested Actions					
1	Repeat FNA	1	Repeat FNA, unless pure cyst	1	Repeat FNA
2	Follow-up for most, repeat FNA if nodule size increases	2	Follow-up if clinically benign, otherwise repeat FNA after 3-6 m	2	Follow-up for most, repeat FNA if nodule size increases
3	Surgery	3	Surgery for most, in some cases follow-up	3	Repeat FNA + clinical and US follow-up
				4	Surgery
		4	Surgery. Repeat FNA only if more material is needed (immunocytochemistry or flow cytometry)	5	Surgery. Repeat FNA only if more material is needed (immunocytochemistry or flow cytometry)
4	Surgery. Further investigation for metastasis and advanced cancer	5	Surgery for DTC & MTC, further investigation for metastasis, lymphoma and anaplastic cancer	6	Surgery

- Nondiagnostic
- Benign < 1%
- Follicular lesion (undetermined) 5-10%
- Follicular neoplasm 20-30%
- Suspicious for malignancy 50-75%
- Malignant 100%

6. The Italian Consensus

An Italian Joint SIAPEC – SIE Consensus on diagnostic terminology and cytopathology reporting and the corresponding suggested clinical actions was held in Pisa in 2007. The statement is currently in press (see Table 6.2).

The use of the SIAPEC classification scheme is now recommended for cytologic diagnosis in thyroid FNA* reporting.

*(FNC, according to the Consensus)

6.2 Thyroid FNC (FNA) SIAPEC Classification Scheme for Cytologic Diagnosis, 2007

Tir 1	Non diagnostico
Tir 2	Negativo per cellule maligne
Tir 3	Indeterminato (Proliferazione follicolare)
Tir 4	Sospetto per malignità
Tir 5	Positivo per cellule maligne

7. Key References

1. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 63-102.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management Guidelines for Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006, 16: 109-42.
3. British Thyroid Association & Royal College of Physicians. Guidelines for management of thyroid cancer. <http://www.btf-thyroid.org/> (Accessed December 1, 2007).
4. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Bishop Pitman M, Abati A. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008, 5: 6.
5. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, et al. Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG). Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008, 9: 543-9.
6. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005, 12: 305-17.

Room 6

*Diagnosis and follow-up of primary hyperlipidemias***Co-chairs:** G Anfossi, F Tassone**Discussants:**Maurizio Cassader, *Biochimica, Università degli Studi di Torino*Livia Pisciotta, *Dpt Medicina Interna, Università degli Studi di Genova*Isabella Russo, *Dpt Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino*

I lipidi plasmatici (trigliceridi, colesterolo libero ed esterificato e fosfolipidi) hanno scarsa idrosolubilità e circolano sotto forma di complessi macromolecolari contenenti proteine polari (lipoproteine). Le lipoproteine possono essere differenziate mediante ultracentrifugazione preparativa, elettroforesi o cromatografia. Nei soggetti normali si riconoscono 5 classi di lipoproteine sulla base della densità, del diametro e della composizione in lipidi e apolipoproteine: i) chilomicroni (presenti solo in fase post-prandiale), ii) lipoproteine a densità molto bassa (VLDL; sintetizzate dal fegato, ricche in trigliceridi), iii) lipoproteine a densità intermedia (IDL; presenti in maniera incostante); iv) lipoproteine a densità bassa (LDL; ricche in colesterolo, aterogene), v) lipoproteine a densità elevata (HDL; responsabili del trasporto inverso del colesterolo).

Le iperlipidemie (o dislipoproteinemie) sono malattie metaboliche dovute a disordini del trasporto dei lipidi plasmatici. Si possono classificare in primitive (prevalentemente genetiche) e secondarie ad altre patologie (ipotiroidismo, diabete, malattie renali, colestasi, gammopatie monoclonali) o all'uso di farmaci. L'attività clinica nei confronti del paziente con iperlipidemia ha come obiettivi: i) distinguere le alterazioni primitive del metabolismo lipoproteico da quelle dovute ad altre patologie; ii) classificare le forme primitive entro un quadro corretto che, quando possibile, permetta di identificare il difetto molecolare responsabile.

Per l'identificazione delle dislipidemie il laboratorio esegue esami di primo e di secondo livello; in casi selezionati è necessaria la tipizzazione genetica.

La diagnostica di primo livello, fondamentale sia per l'inquadramento clinico iniziale sia per il follow-up terapeutico, si basa sull'osservazione del

siero a 4°C dopo 24 ore e sulla misurazione dei parametri lipidici comuni: colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi, lipidogramma elettroforetico. I dati di primo livello permettono l'identificazione del fenotipo del paziente secondo la classificazione di Fredrickson che riconosce 6 fenotipi: I (chilomicronemia; ipertrigliceridemia marcata), IIa (incremento delle LDL; ipercolesterolemia), IIb (incremento di LDL e VLDL; dislipidemia mista), III (presenza di elevati livelli di IDL; dislipidemia mista severa), IV (incremento delle VLDL; ipertrigliceridemia), V (chilomicronemia ed incremento delle VLDL; ipertrigliceridemia marcata).

La diagnostica di secondo livello è rappresentata dal dosaggio dei livelli circolanti di alcune apolipoproteine (ApoA1, ApoB, ApoCII, ApoCIII) e, in alcuni casi, dal dosaggio di frazioni lipoproteiche specifiche (LDL piccole e dense, LDL ossidate, sottofrazioni delle HDL).

La diagnostica di terzo livello permette l'identificazione di: i) difetti molecolari a carico del recettore di ApoB e/o e delle proteine implicate nella captazione delle lipoproteine LDL circolanti; ii) genotipi specifici di apolipoproteine associati a determinate forme morbose (es. genotipo ApoE2/E2 per l'iperlipoproteinemia di tipo III). La combinazione di esami di secondo e terzo livello permette, per ora non in tutti i pazienti, la diagnosi genetica.

Le principali forme di iperlipidemia monogenica sono: i) l'ipercolesterolemia familiare (FH), ii) l'iperlipidemia familiare combinata (FCHL), iii) l'iperlipoproteinemia di tipo III, iv) l'iperchilomicronemia e v) l'ipertrigliceridemia familiare (FHTG). Le forme ai punti i-iii sono sicuramente associate ad aumentato rischio aterogeno. L'ipercolesterolemia familiare comprende un gruppo di patologie monogeniche

caratterizzate da livelli di colesterolo elevati. La diagnosi è certa in presenza di colesterolo LDL oltre il 90° percentile (> 195 mg/dl nell'adulto), evidenza di trasmissione verticale nella famiglie (specie tra i familiari in età pediatrica) e xantomatosi tendinea; la diagnosi è possibile in presenza di colesterolemia elevata ed evento coronarico prematuro nel probando o nei parenti di primo grado. Si riconoscono tre forme dominanti, dovute al difetto del recettore di ApoB100 (FH-1), alla mutazione di ApoB100 (FH-2) o alla mutazione della proteina PCSK9 con guadagno di funzione (FH-3), ed una forma recessiva, dovuta alla mutazione della LDLR adaptor protein (LDLRAP1) (FH-4). Inoltre un quadro di ipercolesterolemia marcata e xantomatosi tendinea caratterizza la β -sitosterolemia, malattia autosomica recessiva caratterizzata da incremento di assorbimento degli steroli vegetali a causa della mutazione di una delle proteine di trasporto ABCG5 o ABCG8. La forma FH-1 è la più frequente (prevalenza in eterozigosi: 0.2% nella popolazione europea); le mutazioni (oltre 800, di cui circa 100 identificate in Italia) determinano attività recettoriale del 50% in eterozigosi e nulla in omozigosi o doppia eterozigosi, con ridotto/assente catabolismo recettoriale delle LDL. A secondo del tipo, la mutazione comporta mancata sintesi della proteina recettoriale, mancata maturazione nel Golgi, incapacità a legare le LDL, assenza di internalizzazione del complesso recettore/LDL o mancato riciclo del recettore.

L'iperlipidemia familiare combinata è comune nella popolazione generale; è una condizione ad aumentato rischio aterogeno caratterizzata da incremento della colesterolemia e/o della trigliceridemia in soggetti della stessa famiglia con variabilità intra-individuale e intra-familiare del fenotipo lipidico. Il gene responsabile non è noto; la dislipidemia è probabilmente causata da un'aumentata sintesi o un ridotto catabolismo di ApoB, i cui livelli plasmatici sono aumentati.

L'iperlipoproteinemia di tipo III è caratterizzata da dislipidemia mista con aumento del colesterolo (usualmente oltre 300 mg/dl) e dei trigliceridi (200-800 mg/dL) con rapporto colesterolo/trigliceridi compreso tra 0.3 ed 1.0. Accanto alle lipoproteine usuali, sono presenti nel siero concentrazioni aumentate di remnants dei chilomicroni e delle VLDL

e lipoproteine ricche in apoE (β -VLDL). Il difetto molecolare necessario è la presenza del genotipo ApoE2/E2. Possono manifestarsi xantomi tuberosi o tubero-eruttivi ed in genere è presente aterosclerosi precoce.

L'iperchilomicronemia familiare è una forma severa di ipertrigliceridemia (> 1000 mg/dl) dovuta ad inefficiente idrolisi dei chilomicroni per un deficit dell'attività della lipasi lipoproteica (eterozigote o omozigote) o dell'apoC-II. È generalmente riconosciuta in età pediatrica; elementi importanti per la diagnosi sono la presenza di anello cremoso sulla superficie del siero e di chilomicronemia dopo digiuno di 12 ore.

L'ipertrigliceridemia familiare è sostenuta da un'aumentata sintesi epatica di VLDL ereditata come carattere autosomico dominante. Il difetto genetico non è noto; recentemente è stato dimostrato che mutazioni del gene di ApoAV possono associarsi ad un fenotipo sovrapponibile a quello dell'ipertrigliceridemia familiare. La trigliceridemia è compresa tra 250 e 800 mg/dl ed è sensibile alla dieta incongrua, all'abuso di bevande alcoliche o alla comparsa di altre malattie metaboliche (es. diabete mellito di tipo 2).

Per la diagnosi delle iperlipidemie sono disponibili gli algoritmi proposti dalla Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi basati sui dati clinici e sugli esami di primo e secondo livello.

In presenza di colesterolemia LDL > 200 mg/dl e trigliceridemia < 200 mg/dl, dopo esclusione delle forme secondarie, sono fondamentali i dati clinici; la diagnosi è:

- *ipercolesterolemia familiare con presenza di xantomi tendinei o evidenza di trasmissione verticale (colesterolo totale > 290 mg/dl e/o xantomi e/o evento coronarico prematuro in almeno un parente di primo grado)*
- *iperlipidemia familiare combinata con documentazione di variabilità fenotipica intra-individuale e intra-familiare (50% dei parenti affetti da ipertrigliceridemia o iperlipemia mista) e/o livelli di ApoB > 125 mg/dl e/o malattia vascolare prematura.*

In presenza di fenotipi con colesterolemia LDL > 160 mg/dl / trigliceridemia > 200 mg/dl, o colesterolemia LDL > 160 mg/dl / trigliceridemia <

200 mg/dl, o colesterolemia LDL < 160 mg/dl / trigliceridemia > 200 mg/dl, dopo esclusione delle forme secondarie, è opportuno il dosaggio dei livelli di ApoB; la diagnosi probabile è: *iperlipidemia familiare combinata in presenza di variabilità fenotipica intra-individuale e intrafamiliare e/o livelli di ApoB > 125 mg/dl e/o malattia vascolare prematura.*

In presenza di colesterolemia totale \geq 400 mg/dl e trigliceridemia \geq 400 mg/dl, dopo esclusione delle forme secondarie, è opportuno richiedere il dosaggio di ApoB, il lipidogramma elettroforetico ed il genotipo di ApoE. Le possibilità diagnostiche sono:

- *iperlipoproteinemia di tipo III in presenza di xantomi tuberosi o tubero-eruttivi, larga banda beta al lipidogramma, ApoE2/E2*
- *iperlipidemia familiare combinata in presenza di variabilità fenotipica intra-individuale e intrafamiliare e/o livelli di ApoB > 125 mg/dl e/o malattia vascolare prematura.*

In presenza di colesterolemia totale < 200 mg/dl e trigliceridemia > 400, dopo esclusione delle forme secondarie, le diagnosi possibili sono iperchilomicronemia o ipertrigliceridemia familiare, in base all'osservazione del siero dopo 24 ore a 4°C, al lipidogramma elettroforetico e alla determinazione di ApoCII e LPL.

Bibliografia

1. Arca M, Campagna F, Pigra G. La genetica delle dislipidemie. Grandangolo in Diabetologia 2005, 6: 17-27.
2. Sibley C, Stone NJ. Familial hypercholesterolemia: a challenge of diagnosis and therapy. Clevel Clin J Med 2006, 73: 57-64.
3. Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalù AB, Noto D, Bellocchio A, Fresa R, Cantafora A, Patel D, Averna M, Tarugi P, Calandra S, Bertolini S. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2006, 186: 433-40.
4. Garg A, Simha V. Update on dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 1581-9.
5. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007, 4: 214-25.

Room 7

Auxological assessment: growth charts and bone age

Co-chairs and Discussants:

Marco Cappa, UC di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS - Roma e Palidoro

Sandro Loche, Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, Cagliari

La statura è un parametro dotato di un'ampia variabilità interindividuale, tanto che non si può parlare di statura "normale" in senso assoluto, ma di statura compresa nell'ambito della variabilità statisticamente normale in una determinata popolazione; tale range è compreso tra il 3° ed il 97° centile (± 1.9 SD) (1). Si definisce quindi bassa statura quella inferiore a -1.9 SD, alta statura quella al di sopra di $+1.9$ SD. La crescita del bambino è la risultante della continua e complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali. La statura di un bambino deve pertanto essere valutata in relazione a quella dei suoi genitori, ed ai fattori ambientali in grado di influenzare l'accrescimento, quali lo stato nutrizionale, l'equilibrio psicoaffettivo e le eventuali malattie concomitanti. La valutazione auxologica di un bambino prevede, oltre ad un'attenta anamnesi personale e familiare ed all'esame obiettivo, la raccolta di alcuni parametri fondamentali.

Statura

La posizione del bambino è il primo punto fondamentale per una corretta valutazione. I piedi devono essere appoggiati sul pavimento, con i talloni che toccano il muro (o la parte posteriore dello statimetro). Le gambe ed il bacino devono essere allineati, glutei e scapole devono toccare posteriormente lo statimetro. Il capo deve essere posizionato con il margine più basso dell'orbita sullo stesso piano orizzontale dei meati uditivi esterni. Il bambino va invitato a respirare e durante l'inspirazione si esercita una lieve trazione sulle mastoidi, mantenendo la trazione si rileva la statura al termine della successiva espirazione. La statura deve poi essere riportata sulle relative curve di crescita. Per quanto riguarda il bambino al di sotto dei due anni, va effettuata

la misurazione della lunghezza in posizione supina mediante apposito infantometro con piano d'appoggio rigido.

Velocità di crescita

È l'indicatore più sensibile della salute di un bambino. Si esprime in cm/anno e si confronta su apposite curve di riferimento. Un decremento della velocità di crescita al di sotto del 10°- 25° centile per l'età ed il sesso richiede sempre un approfondimento diagnostico, anche quando la statura in termini assoluti non risulti ancora molto compromessa. Il bambino, sempre cresciuto bene, che ad un certo punto manifesta un rallentamento o un arresto della crescita, deve sempre far sospettare una patologia organica (malattia cronica all'esordio o deficit di GH secondario a patologie acquisite del SNC).

Statura bersaglio

È la statura media compresa tra le stature dei genitori, si calcola:

$$(statura\ madre + statura\ padre \pm 13\ cm)/2$$

(+13 cm se maschio; - 13 cm se femmina)

Statura prevista

Si calcola con vari metodi ed è l'espressione di formule matematiche in cui si inseriscono vari parametri compresa l'età ossea. La predizione staturale più utilizzata in clinica è quella derivata dal metodo di Bayley & Pinneau, basata sulla lettura dell'età ossea effettuata con l'atlante di Greulich & Pyle. Quella modificata da Post e Richman permette una rapida lettura considerando le varianti rispetto alla media. Il metodo di Tanner TW2 è più complesso e utilizzabile soprattutto in ricerca e per le forme di crescita non patologiche.

Circonferenza cranica

Va controllata sempre alla prima visita ed ad ogni controllo nei primi due anni di vita. Macrocefalia relativa associata a bassa statura si osserva nella sindrome di Silver-Russell, nei lattanti con IUGR disarmonico ed in alcune displasie ossee.

Peso e BMI

[*peso in Kg/((altezza in m)²*]): meno significativo della statura nella valutazione della crescita, se molto ridotto il BMI può indicare malnutrizione o malassorbimento, ma nella maggioranza dei casi la magrezza è costituzionale. L'obesità associata a bassa statura può invece essere segno di ipotiroidismo, ipercortisolismo, sindrome di Prader-Willi o altre obesità genetiche. Per la valutazione del BMI in età pediatrica esistono specifiche curve di riferimento, i valori non sono infatti paragonabili a quelli dell'adulto.

Età ossea

Si tratta di una radiografia del polso e della mano sinistra, valutata per confronto con specifici atlanti di riferimento (Greulich-Pyle, Tanner TW2, TW3). Il ritardo dell'età ossea è una caratteristica comune a molti quadri di bassa statura, non è di per sé indicativo di patologia. La sua valutazione va considerata insieme alla statura ed alla velocità di crescita.

Le proporzioni corporee

Utili per definire il sospetto di bassa statura da anomalie scheletriche. La più utile misura delle proporzioni corporee è rappresentata dal rapporto tra lunghezza del tronco e lunghezza delle gambe. La lunghezza del tronco può essere determinata misurando l'altezza da seduti e sottraendola dalla statura totale (lunghezza subischiatrica). Il rapporto statura

da seduti/statura totale va riportato su opportune curve di riferimento. Le proporzioni corporee variano significativamente nell'età infantile: alla nascita e nei primi anni di vita, infatti, il tronco e la testa sono relativamente più sviluppati; proporzioni corporee paragonabili a quelle dell'adulto vengono raggiunte solo dopo gli 8-9 anni di età. La maggioranza dei bambini di bassa statura (circa il 90%) non presenta cause dimostrabili della loro statura, che può rappresentare una variante del normale processo di accrescimento. Una dettagliata anamnesi familiare con un attento esame clinico con la valutazione dell'età ossea è in genere sufficiente ad escludere processi patologici.

Bibliografia

1. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 581-93.
2. Greulich WW, Pyle SL. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of hand and wrist*, 2nd ed. Stanford, CA, Standord University Press, 1959.
3. Post EM, Richman RA. A condensed table for predicting adult stature *J Pediatr* 1981, 98: 440-2.
4. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standard for height, weight, height velocity and weight velocity and the stage of puberty. *Arch Dis Child* 1976, 51: 170-9.
5. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, et al. *Assessment of skeletal maturation and prediction of adult height (TW2 Method)*. New York: Academic Press, 1983.

AACE-AME-SIUMB

h. 8.30-16.00

Room 8

Hands on neck ultrasound

Chairs: D Duick, R Valcavi, G Bizzarri, R Garberoglio

Neck ultrasound: technologies & techniques

Giancarlo Bizzarri

Ospedale Regina Apostolorum via San Francesco 50, 00040, Albano Laziale-Italy
bizzarrigiancarlo@libero.it

Digital electronic and digital signals processing brought dramatic changes in the performance of clinical ultrasound equipments. Solutions previously hypothetically suggested in the analogical era became feasible thanks to digital approach. Digital-beam-former represented the most significant innovation allowing a complete control of US beam and pulse sequences parameters by specific software. In this way a single digital circuit was now able to simulate countless analogical circuits with remarkable economical drawback. The introduction of wide band transducers able to transmit short pulses tiled the way to new impressive ultrasound techniques. So we learned to appreciate the clinical advantages of spatial and frequency compounding, digital beam focusing and tissue harmonic im-

aging. Furthermore, digital beam former allowed the application of new algorithm of digital signal processing introducing the astonishing and not yet fully explored possibilities of coded pulse ultrasound. These technical improvements of US equipments matched with development of US contrast media. Low mechanical index techniques and second generation US contrast agents are today currently used for clinical applications. Finally the introduction of low-cost multi-channel digital beam former and the evolution in the production of matrix transducers will soon make available isotropic 4D full digital scanners. It is not far the risk that for new generations of sonographers noisy 2D US scans or blurred low frame rate color-Doppler images will become a fading memory.

Le masse del collo

Roberto Garberoglio

Ecografia Interventiva Ospedale Ordine Mauriziano, Torino

È noto come lo studio della patologia infiammatoria, della patologia traumatica e delle masse degli organi del comparto cervicale sia supportata in modo rapido, ripetibile e non invasivo dall'esame ecografico in modo particolare quando si presentano come tumefazione cervicale.

In modo schematico possiamo affrontare la trattazione di tali patologie che fanno riferimento a vari organi del collo, suddividendole in tre grossi capitoli:

1. patologia infiammatoria
2. patologia traumatica
3. masse del collo

Patologia infiammatoria

L'organo della regione cervicale che può più frequentemente andare incontro a processi infiammatori è la tiroide.

Tali patologie si manifestano come:

- tiroiditi acute infettive
- tiroiditi subacute

Le tiroiditi croniche sono caratterizzate dalla presenza di flogosi (tessuto ipoecogeno) diffuso a tutta la ghiandola oppure localizzato in alcune regioni per lo più sottocapsulari.

Anche le ghiandole salivari possono essere colpite da patologie infiammatorie che possono essere:

- scialoadeniti acute e croniche: in questi casi si evidenzia la presenza di tessuto ipoecogeno (flogistico) con vari gradi di disomogeneità, diffuso o focale.
- la scialolitiasi talora si può associare a infiammazione della ghiandola.

Si possono anche osservare patologie infiammatorie delle cisti cervicali di origine disembrionica

- cisti mediane e laterali del collo, cisti del dotto tiroglosso infiammate sono rappresentate da raccolte liquide corpuscolari talora con pseudopareti ispessite.

Possono essere colpiti i linfonodi del collo ed i tessuti molli evidenziando adeniti e flemmoni.

Le infiammazioni linfonodali possono presentare caratteristiche morfologiche differenti; in linea di massima i linfonodi colpiti appaiono di dimensioni incrementate con struttura disomogenea ed ipoecogena e con vascularizzazione più accentuata. Frequentemente con il passare del tempo si possono osservare fenomeni involutivi colliquativi, fibrotici e calcifici.

I flemmoni dei tessuti molli presentano un aspetto in alcuni casi di difficile valutazione essendo caratterizzato da aree confluenti di tessuto ipoecogeno con margini sfumati; le localizzazioni ascessuali sono di più agevole interpretazione in quanto evidenziano un nucleo centrale ipo-anecogeno con profilo molto irregolare e con aspetto anfrattoso.

Patologia traumatica

Il trauma è la conseguenza dell'urto del complesso muscoli-tiroide-trachea contro un ostacolo fisso. Malgrado il continuo incremento degli infortuni e degli incidenti stradali i traumi a carico degli organi del distretto cervicale sono però piuttosto rari in quanto tale regione

è protetta da mandibola e sterno. All'ecografia il dato rilevante è lo scompaginamento parenchimale con la soffiatura emorragica dei tessuti ed è rappresentato da aree ipo-anecogene confluenti con margini sfumati. Un altro genere di traumi è quello conseguente a lesioni da armi da taglio o da punta. Frequentemente colpiscono organi superficiali come ad esempio la parotide. Se non sono particolarmente gravi possono essere oggetto di studio presso un ambulatorio di ecografia. Il quadro che si può osservare è di ressi dei tessuti più o meno ampia con raccolta consensuale di sangue e saliva.

Masse del collo

In questi casi l'ecografia è l'esame di prima istanza in quanto riesce a differenziare le varie classi di patologie. Le masse del collo possono essere di origine linfonodale (tumori primitivi e secondari flogosi), dei tessuti superficiali (neoplasie, flemmoni) o delle ghiandole salivari (litiasi, scialoadenite, neoplasie) e in minore misura della tiroide (emorragie endonodali, gozzi, tumori) e della paratiroide (iperplasie, adenomi). L'ecografia pur evidenziando con accuratezza la morfologia delle lesioni e l'organo coinvolto non è in grado di definire se si tratta di patologia benigna o maligna.

Permette però di agobiopsiare con precisione e senza rischi tutte le masse insonabili in tale distretto offrendo al clinico fondamentali informazioni sulla natura della lesione.

Nel caso di masse di origine tiroidea l'ecografia, sulla scorta dei segni ecografici che indirizzano verso il sospetto neoplastico (ipoecogenicità, margini irregolari, vascularizzazione anarchica, microcalcificazioni), può indirizzare sulla scelta delle lesioni da biopsiare.

Nel caso di masse di origine salivare o dei tessuti molli è sempre necessario integrare la diagnostica ecografica (non in grado di indirizzare verso il sospetto neoplastico maligno) con l'esame citologico e con informazioni (TC ed RNM) che chiariscano meglio l'estensione della massa ed i rapporti che essa contrae con gli organi circostanti.

Bibliografia

1. Mario Scuderi "Ecografia clinica nelle urgenze emergenze" Edizione Minerva Medica 2008
2. Busilacchi P. Rapaccini G. "Ecografia clinica" Napoli Idelson Gnocchi 2006

Ablazione laser percutanea di noduli tiroidei benigni e maligni*

Roberta Rinaldi

Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale

*Contributo presentato nella sessione AME-ANIE

La maggior parte dei noduli citologicamente benigni può essere seguita con controlli nel tempo. Noduli di maggiori dimensioni, causa di compressione locale, devono ancora essere sottoposti a resezione chirurgica. Alcuni pazienti tuttavia presentano un alto rischio chirurgico e l'intervento stesso non è esente da rischi e complicanze. Per tale motivo, nel corso degli anni, si sono sviluppate tecniche miniinvasive di riduzione volumetrica dei noduli. La prima di tali metodiche è stata l'iniezione percutanea di etanolo sotto guida ecografica (PEI). Attualmente essa è indicata solo per il trattamento di lesioni cistiche citologicamente benigne. Pertanto, più di recente, sono state prese in considerazione tecniche di termoablazione.

Tecnica

Dopo blanda anestesia locale, si inseriscono, sotto guida ecografica, da uno a quattro aghi spinali 21 G. Dopo il corretto posizionamento della punta degli aghi viene inserita una fibra ottica e un raggio laser Nd-YAG viene convogliato, nel tessuto tiroideo. L'illuminazione induce una modificazione istologica caratterizzata da un'area centrale di cavitazione, circondata da un sottile strato di carbonizzazione e da una ulteriore area di necrosi coagulativa.

Procedura

Il paziente viene posto in posizione supina, con capo iperesteso e sottoposto a sedazione con diazepam ev (2-10 mg), al fine di facilitare le manovre invasive e ridurre gli atti della deglutizione. Si procede quindi ad anestesia locale superficiale mediante infiltrazione locale di lidocaina (2-10 ml) e le fibre vengono poste lungo l'asse longitudinale del nodulo, con una distanza di 8-10 mm. Il laser viene azionato e mantenuto per 10-30 minuti. Al termine della procedura si somministrano steroidi (predni-

sone 20 mg ev) e ketoprofene a scopo antiflogistico e antidolorifico.

Effetti collaterali e complicanze

Il trattamento ablativo laser è normalmente ben tollerato. Alcune volte, per comparsa di dolore locale, si rende necessaria l'interruzione della terapia. Nella settimana successiva all'intervento si può verificare un aumento di volume del nodulo, associato a dolore locale e febbre. Anche in questo caso si rende necessario un ciclo di trattamento steroideo. Le complicanze sono rare (3%) e transitorie: sono stati segnalati casi di disfonia, ematomi, ustioni, febbre, infezione cutanea.

Indicazioni

Noduli tiroidei ipocaptanti benigni.

La LTA è stata utilizzata per la prima volta nel 2000 per la riduzione volumetrica di voluminosi noduli benigni della tiroide. Rispetto alla PEI, produce un'area di necrosi più prevedibile, riducendo il rischio di effetti collaterali alle strutture cervicali circostanti. In uno studio su 119 pazienti la riduzione volumetrica media del nodulo è stata superiore al 50% dopo un anno, con piccole variazioni dei valori di TSH e FT₄ e ripristino dei valori di base entro tre mesi. La Tg mostrava un innalzamento il giorno successivo al trattamento, con graduale ritorno ai valori di partenza (1). Due recenti trials clinici hanno evidenziato soddisfacente risposta in termini di riduzione volumetrica (> 40%) e di miglioramento dei sintomi compressivi, più stabili nel tempo rispetto alla terapia soppressiva (2).

Noduli tiroidei ipercaptanti

T Trattamenti di elezione dei noduli iperfunzio-

nanti sono la terapia chirurgica e radiometabolica, tuttavia la LTA è stata proposta anche in questa tipologia di lesioni. Uno studio condotto su 16 noduli iperfunzionanti, trattati con sedute multiple di termoablazione, ha osservato una riduzione del 60% del volume, ma il controllo a 6 mesi del TSH ha rivelato valori ormonali ancora soppressi nel 31% dei pazienti. Un recente studio ha confrontato l'efficacia di una singola seduta di LTA rispetto alla terapia radiometabolica. I risultati hanno mostrato efficacia sovrapponibile nella riduzione volumetrica del nodulo, ma normalizzazione del TSH nel 100% dei casi nei pazienti sottoposti a radioiodio (3). In conclusione la LTA non può essere considerata una valida alternativa al trattamento radiometabolico dei noduli caldi ed è indicata solo in casi selezionati: giovani pazienti con incompleta soppressione del tessuto perinodulare e donne in gravidanza.

Carcinoma tiroideo e metastasi a distanza

La terapia ablativa laser viene impiegata nel trattamento di neoplasie metastatiche di vari organi. È stata quindi utilizzata per la terapia palliativa di tumori della tiroide scarsamente differenziati, di recidive locali o metastasi a distanza non suscettibili di terapia chirurgica tradizionale o terapia radiometabolica (4). L'obiettivo principale è il miglioramento dei sintomi compressivi e la riduzione del volume del tumore prima di una eventuale radioterapia esterna o chemioterapia. Nei casi di carcinoma anaplastico è stata ottenuta l'ablazione di una ampia area della neoplasia e successivamente è stata effettuata una radioterapia associata a chemioterapia con la riduzione dei sintomi da compressione locale per circa 4 mesi. Il trattamento laser è stato recentemente proposto per la riduzione di metastasi ossee da carcinoma tiroideo, non responsive alla radioterapia esterna (5).

In conclusione

La terapia ablativa laser è una procedura ambulatoriale indicata nella riduzione volumetrica dei noduli freddi benigni in pazienti con sintomi compressivi locali ad alto rischio chirurgico. Il trattamento deve essere effettuato da operatori esperti e dopo accurata valutazione citologica. Non sembra essere efficace nel controllo a lungo termine dell'ipertiroidismo e non costituisce una alternativa al trattamento radiometabolico. Può essere preso in considerazione per indurre una rapida citoriduzione della massa neoplastica prima di radioterapia esterna o chemioterapia o nel trattamento delle recidive locali o metastasi a distanza.

Bibliografia

1. Valcavi R, Bertani A, Pesenti M, et al. Laser and radiofrequency ablation procedures. In: Baskin HJ, Duick DS, Levine RA, editors. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy. New York: Springer; 2008: 191-218.
2. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid* 2007, 17: 229-35.
3. Dossing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, et al. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007, 157: 95-100.
4. Pacella CM, Bizzarri G, Bianchini A, Guglielmi R, Pacella S, Papini E. US-guided laser thermal ablation of benign and malignant thyroid lesions (abstract). In RSNA 89th Scientific Assembly and Annual Meeting; Chicago, 30 November-5 December 2003 p.1474.
5. Papini E, Bizzarri G, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of benign and malignant thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2008, 15: 1-6.

PRE-CONGRESS SYMPOSIA 11.00-13.00

Room 2

Male hypogonadism and infertility

Chairs: E Nieschlag, G Forti, A Lenzi, F Valentini

Conseguenze metaboliche dell'ipogonadismo

Vincenzo Toscano

Endocrinologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università Sapienza, Ospedale Sant'Andrea, Roma

L'ipogonadismo maschile è caratterizzato da valori plasmatici di testosterone bassi. In genere si definiscono come tali valori di testosterone inferiori a 250 ng/dl o 11 nmoli/L. I sintomi tipici sono rappresentati da ridotta mascolinizzazione, se le cause che portano all'ipogonadismo compaiono in prepubertà, o involuzione dei caratteri sessuali secondari e disturbi della sfera sessuale, se compaiono dopo che lo sviluppo puberale si è completato, nonché alterazione dell'umore, riduzione della mineralizzazione ossea, aumento del grasso, diminuzione della massa e della forza muscolare.

Una serie di condizioni cliniche inoltre risultano associate alla ridotta produzione di testosterone. Queste includono la sindrome metabolica, il diabete mellito di tipo 2 e disturbi cardiovascolari (maggiore incidenza di aterosclerosi, infarto del miocardio e insufficienza cardiovascolare cronica).

Per sindrome metabolica si intende una forma patologica che si caratterizza per la presenza di una serie di fattori di rischio, quali l'obesità, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, l'aterosclerosi, tutti fattori strettamente connessi con l'insulino-resistenza. La presenza di sindrome metabolica è strettamente correlata con un alto rischio sia per lo sviluppo del diabete di tipo 2 che della malattia cardiovascolare. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato che il rischio di malattia cardiovascolare aumenta di circa 4 volte nei pazienti con sindrome metabolica. Diversi studi hanno dimostrato inoltre che i pazienti con ipogonadismo sviluppano insulino-resistenza e quindi sindrome metabolica o franco diabete con

una più alta e significativa frequenza rispetto ai pazienti eugonadici. D'altra parte, studi recenti hanno dimostrato che pazienti con diabete di tipo 2 hanno livelli plasmatici di testosterone più bassi rispetto ai pazienti non diabetici e che pazienti con malattia cardiovascolare hanno valori di testosterone biodisponibile più bassi rispetto ai pazienti con normale aspetto angiografico delle coronarie e che la presenza di un franco ipogonadismo è doppia nella popolazione con documentata malattia cardiovascolare rispetto alla popolazione generale. Livelli plasmatici di testosterone più bassi si accompagnano nello specifico a valori di colesterolo HDL più bassi e livelli serici di colesterolo totale, LDL e trigliceridi più alti, così come a più alti livelli di fibrinogeno e PAI-1, a più alti valori della pressione arteriosa o del glucosio e dell'insulina a digiuno, nonché ad un aumento del grasso viscerale.

Da quanto sopra, appare evidente come la correzione dell'ipotestosteronemia, qualunque ne sia la causa, può migliorare tutti questi parametri e quindi ci si deve aspettare che il trattamento prolungato con testosterone possa portare ad una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare. Nell'animale da esperimento la somministrazione di testosterone migliora la sensibilità insulinica delle fibre muscolari, inibisce l'aterosclerosi vascolare e diminuisce la resistenza vascolare dei distretti sia polmonare che coronario. Nello studio KUPIO, che ha seguito uomini per 11 anni valutando l'incidenza della malattia ischemica coronaria, è stato dimostrato che gli uomini con valori di testosterone nel

quartile più basso avevano una probabilità doppia di sviluppare la sindrome metabolica in assenza di altri fattori confondenti quali il fumo, il consumo di alcool o la condizione socio-economica. Analoghi risultati sono stati riportati dal Massachusetts Male Aging Study, che ha dimostrato come tra i maschi normopeso, quelli con testosterone nel quartile più basso avevano un rischio doppio di sviluppare sindrome metabolica rispetto agli altri, indipendentemente dall'età e da altri fattori confondenti. Di converso, sempre nello studio KUIPIO si è dimostrato che negli 11 anni di osservazione il rischio di sviluppare ipogonadismo negli uomini con sindrome metabolica all'inizio dello studio, definita secondo i criteri NCEP e WHO, risulta 3 volte più alto rispetto al resto della popolazione, dimostrando che la sindrome metabolica non è soltanto la conseguenza dell'ipogonadismo, ma può rappresentare anche una causa della sua induzione. Il legame sindrome metabolica e testosterone sembra indipendente dalle etnie, infatti è stato dimostrato non solo nei caucasici (italiani, tedeschi, americani), ma anche negli asiatici (cinesi).

A rafforzare il concetto del legame inverso fra testosterone e sindrome metabolica ci sono anche i dati ottenuti nei pazienti affetti da cancro della prostata in cui è stata depressa l'attività testicolare in acuto con trattamento con GnRH analoghi: in

questo gruppo si è dimostrato che nell'arco di un anno i pazienti resi ipogonadici avevano una più alta frequenza di obesità addominale e alterata glicemia, ma comparabile pressione arteriosa e livelli di lipidi, dimostrando che non tutti i segni classici della sindrome metabolica si sviluppano contemporaneamente, in presenza di ipotestosteronemia, ma che per alcuni di questi è richiesta una esposizione più prolungata.

Bibliografia

1. Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, et al. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2003, 52: 2160-7.
2. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. Endogenous sex hormone and development of type 2 diabetes mellitus in older men and women: Rancho-Bernard Study. *Diabetes Care* 2002, 25: 55-60.
3. Svartberg J. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2007, 19: 124-8.
4. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 2042-9.

New formulations for androgen treatment

Eberhard Nieschlag

*Centre of Reproductive Medicine and Andrology of the University of Münster
D-48129 Münster, Germany Email: Eberhard.Nieschlag@ukmuenster.de*

Male hypogonadism is one of the most frequent, but also most underdiagnosed endocrinopathies. For example, about two thirds of men with Klinefelter syndrome, the most frequent form of primary hypogonadism, remain undiagnosed lifelong and therefore do not receive the necessary testosterone substitution. Late-onset hypogonadism (LOH), an emerging pathophysiological entity (Wang et al. 2008), is suspected to affect about 30%

of men over 60 years of age, but only a small proportion of them are properly diagnosed and treated. Appropriate treatment of hypogonadal men would, however, significantly improve their quality of life. Reasons for this situation include lack of training in diagnosis and treatment of hypogonadism among the medical profession, lack of a medical speciality dealing with the male and lack of appropriate treatment modalities – the latter persisting until quite

recently. The rise of phosphodiesterase-5-inhibitors for the treatment of erectile dysfunction has demonstrated how the availability of effective drugs can change the incidence, perception and treatment of hitherto underdiagnosed male specific problems.

Although testosterone has been available for clinical use for 7 decades, until quite recently the treatment modalities were far from ideal (for review see Nieschlag and Behre 2004). Subdermal testosterone pellets require minor surgery for insertion and often cause local problems. The injectable testosterone enanthate, for a long period the most frequently used mode of administration, lasts for 2 to 4 weeks, but produces supra-physiological levels initially and low levels before the next injection. The oral testosterone undecanoate has to be taken three times daily, has an uncertain absorption pattern and results in peaks and valleys of serum testosterone levels throughout the day. With the advent of transdermal testosterone preparations the desired physiological serum levels could be achieved for the first time. Scrotal testosterone patches were the first to fulfil this requirement. These were followed by non-scrotal skin patches, which, however, cause considerable skin reactions including erythema and blisters. Recently introduced, invisible transdermal testosterone gels increase the intervals of application and are now slowly replacing other modalities. A more concentrated testosterone gel for scrotal application is currently under development (Kühnert et al. 2005). A mucoadhesive buccal testosterone tablet with sustained release is also a recent competing modality. Finally, injectable testosterone undecanoate in castor oil was made into a real depot preparation requiring only 4 injections per year for replacement therapy. These new preparations with the desired pharmacokinetic testosterone profile give the patient a true choice and make treatment easier.

The questions at which serum testosterone levels testosterone substitution should be initiated has become controversial since it was recognised that different threshold levels prevail in different coun-

tries. There is agreement that levels under 8 nmol/L require substitution and that levels over 12 nmol/L are considered as eugonadal. In the range between 12 and 8 nmol/L it appears to be up to the physician whether substitution should be initiated or not (Wang et al 2008).

Prompted by this controversy we recently found symptom-specific threshold levels in LOH patients, indicating that some men may already suffer from testosterone levels lower than 15 nmol/L (Zitzmann et al 2006). Based on pharmacogenetic considerations taking the androgen receptor polymorphism into account, treatment may become even more individualized for each patient in the future (Zitzmann and Nieschlag 2007).

References

1. Kühnert B, Byrne M, Simoni M, Köpcke W, Gerss J, Lemnitz G, Nieschlag E. Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre trial. *Eur J Endocrinol* 2005, 153: 317-26.
2. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 3rd edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
3. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA Recommendations: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males (2nd edition), *J Androl* 2008 in press.
4. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association on specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 4335-43.
5. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3844-53.

La terapia medica dell'oligospermia: revisione critica e nuove prospettive.

Francesco Lombardo, Andrea Lenzi

Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università "La Sapienza", Roma.

Per affrontare in maniera corretta il complesso problema della terapia medica dell'infertilità maschile cosiddetta idiopatica, è necessario porre una serie di premesse e fare alcune precisazioni di carattere generale.

Una considerazione generale riguarda quali tipi metodologici di studio utilizzare per affrontare questa problematica: studi aperti o controllati (singolo, doppio e triplo cieco vs placebo con o senza cross-over) ed ancor più quali parametri di miglioramento rilevare: incremento nei parametri seminali, % di fecondazione in vitro o % di gravidanze. Una seconda premessa riguarda il fatto che, malgrado gli enormi progressi ottenuti nella fisiologia della spermatogenesi, nella sua stimolazione endocrina e nel controllo paracrina intratesticolare, ancora scarse sono le possibilità applicative e terapeutiche che tali conoscenze hanno prodotto. Il termine oligospermia descrive, infatti, il sintomo seminale caratterizzato dalla riduzione quantitativa e qualitativa della capacità fecondante del seme. Sotto tale definizione nosografica si comprendono, quindi, forme la cui eziologia e patogenesi sono estremamente differenti e la terapia dell'oligospermia, cosiddetta idiopatica, si basa, salvo rare eccezioni, principalmente sul tentativo di correggere l'espressione sintomatologica seminale. Si parte dal presupposto teorico che in ogni forma di oligospermia (escluse quelle a dimostrata eziologia genetica) la noxa patologica abbia lasciato potenzialmente o parzialmente integra una parte della produzione spermatica e quindi i vari approcci terapeutici tentano di raggiungere l'ambizioso scopo di amplificare le linee spermatogenetiche e le popolazioni nemaspermiche qualitativamente migliori o di agire positivamente nei processi di maturazione spermatica. Fra le terapie dell'oligospermia, le uniche in cui si tenta un potenziale approccio eziologico-razionale sono le forme flogistiche (batteriche o abatteriche) e quelle immunologiche. Per le prime la terapia antibiotica mirata (forme batteriche) e quella

antinfiammatoria (FANS, nimesulide, Bromelinici, ecc.), sempre di lunga durata, sembra in grado di affrontare e risolvere le forme acute e quelle subacute di insorgenza recente. Le vere forme croniche con danni irreversibili morfofunzionali testicolo-epididimari o vescicolo-prostatici, anche dopo la risoluzione della eventuale presenza batterica, rientrano nella tipologia dell'oligospermia idiopatica che permane, in genere, immutata.

Un approccio eziologico sarebbe valido anche per le forme immunologiche, le quali vengono affrontate con la terapia immunosoppressiva steroidea; peraltro, a causa della difficoltà di selezione di una casistica omogenea, i successi sono variabili e talora incostanti e spesso più evidenti sulla qualità del seme che non sulla effettiva riduzione della reazione autoimmune. In tutti gli altri casi, prima od in alternativa a programmi di riproduzione assistita, sono state utilizzate terapie che definiremo sintomatiche o empiriche. Come detto le conoscenze relative alla stimolazione endocrina e regolazione paracrina della spermatogenesi non sono ad oggi utilizzabili in campo terapeutico. Al contrario, si è tentato di applicare alcune delle conoscenze della seminologia inerenti il danno post-testicolare indotto sugli spermatozoi o dalla maggiore fragilità cellulare, dalla riduzione dei sistemi di protezione o dalla maggiore aggressività del microambiente extragametico. Si tratta di terapie scavenger o antiossidanti (sintomatico-patogenetiche) su cui negli ultimi anni sono state pubblicate ricerche controllate di cross-over verso placebo con risultati positivi.

Ci riferiamo al Glutatione e al Tocoferolo (Vit E), che si sono dimostrati efficaci, sia pure su gruppi patologici selezionati. In particolare, per il Glutatione è stata proposta una possibile azione diretta sui PUFA di membrana. Il Glutatione, infatti, pur non potendo attraversare le membrane cellulari, potrebbe ridurre i radicali liberi presenti nei fluidi biologici dei vari comparti dell'apparato genitale del

paziente. In particolare, il ciclo ossido-riducente del glutatione è scavenger diretto del perossido di idrogeno che verrebbe fortemente ridotto nel comparto epididimario con migliore maturazione biochimica della membrana spermatica (maggiore insaturazione degli acidi grassi dei fosfolipidi di membrana ed una conseguente maggiore resistenza, ed anche fluidità della membrana stessa). La Vit. E con la sua azione antiossidante ha il compito di concludere la cascata dei radicali liberi nelle membrane cellulari, con formazioni di radicali tocoferolici a loro volta riossidati dall'acido ascorbico, e porterebbe a risultati analoghi nel microambiente testicolo-epididimario. Altre terapie proposte, su cui peraltro mancano studi controllati ma esistono solo studi multicentrici o studi di gruppi di ricerca, di cui alcuni rianalizzati di recente in uno studio di metanalisi retrospettiva dei dati cumulativi, sono: la Callicreina, la L-Arginina, la Pentossifillina, il Clomifene, il Tamoxifene, il Testolattone, il GH, il Mesterolone, il Naltrexone e la L-Carnitina.

La Callicreina è un enzima che interviene nella trasformazione del chininogeno in chinina. Quest'ultima, legandosi al suo recettore di membrana, sarebbe in grado di facilitare il trasporto di glucosio e fruttosio con incremento della fruttolisi e produzione energetica. Vi sono studi a favore di tale azione, che peraltro non hanno ricevuto conferma in studi controllati. La L-Arginina è stata utilizzata sulla scorta dei dati relativi alla sua presenza nel seme ed al suo accumulo negli spermatozoi; inoltre una potenziale attività potrebbe essere quella di sorgente di NO, con potenziale azione sul microcircolo o diretta sugli spermatozoi; infatti, questa molecola ha assunto, di recente, il significato di trasduttore di segnali. Non esistono peraltro, studi controllati. La Pentossifillina è una metilxantina utilizzabile per via sistemica per la sua azione sul microcircolo e sulla fluidità della membrana dei globuli rossi con conseguente maggiore biodisponibilità dell'ossigeno.

Come altri inibitori delle fosfodiesterasi della famiglia delle xantine (caffaina, teofillina, 2-desossadenosina), aumenta i livelli di AMPc intracellulare e quindi la respirazione cellulare. Il suo uso sistemico non ha al momento trovato conferme in studi controllati. La L-Carnitina ha una azione di facilitazione sul transito degli acidi grassi dal comparto citoso-

lico alla matrice mitocondriale con attivazione della β -ossidazione. Una pompa attiva per tale sostanza sarebbe presente a livello epididimario, dove sembra essere captata dagli spermatozoi dando il via alla produzione energetica efficace per attivare la motilità spermatica. Abbiamo completato da pochi mesi uno studio di cross-over verso placebo in doppio cieco, dimostrando che nei pazienti che assumevano la L-carnitina si aveva un incremento statisticamente significativo della motilità nemaspermica.

Tutte le sostanze soprariportate, come pure il Glutatione e la Vit E, sono state utilizzate anche in vitro, per una azione diretta sulla motilità spermatica o indiretta attraverso una azione protettiva e scavenger nei confronti dell'azione tossica di un eccesso di radicali liberi dell'ossigeno. Anche in questo campo i risultati sono variabili, per la scarsa conoscenza del pool nemaspermico su cui si desidera agire e degli effettivi vantaggi/svantaggi di azioni fluidificante/destabilizzante le membrane o attivanti/stimolanti la produzione energetica. I vari farmaci ad azione ormonale o anti-ormonale sono stati utilizzati: a) sul presupposto di stimolare indirettamente la produzione endogena di gonadotropine attraverso una azione antiestrogena (clomifene e tamoxifene) o di inibizione sulla aromatasi (testolattone), ma, di fatto, nessuno studio ha ricevuto l'avvallo di studi controllati; b) sul presupposto di agire sulla stimolazione della spermatogenesi (azione simile a fattori di crescita), direttamente o attraverso una maggiore sensibilità alle gonadotropine (sistema GHRH, GH, IGF-1) o attraverso una stimolazione testicolare non meglio definita (Mesterolone), o infine come inibente delle endorfine e quindi attivando il rilascio centrale di gonadotropine e riducendo l'iperconcentrazione di oppioidi testicolari con azione negativa sulla spermatogenesi. Anche in questo caso i trials pubblicati sono solo studi aperti e la terapia non ha retto la verifica dello studio controllato. Infine, altre sostanze utilizzate dai singoli gruppi di ricerca, con risultati non definibili, sono il selenio, lo zinco, l'acetilcisteina, l'ubidecaronone, il ketotifene, la Vit. A e C e persino α -bloccanti e β -stimolanti dei recettori adrenergici e l'interferone. Una recente classificazione delle potenziali terapie dell'oligospermia le suddivideva in razionali, sintomatiche, empiriche e preventive.

Tutte le terapie sopra descritte possono essere inquadrare quindi nelle prime tre tipologie classificative, ma appare estremamente utile sottolineare l'importanza dell'approccio preventivo come ulteriore ed estremamente importante approccio razionale. Questa prevenzione inizia, per il maschio, già all'epoca fetale, in utero, evitando inutili terapie ormonali alla madre e prosegue nel bambino e nel giovane, agendo precocemente su criptorchidismo, varicocele, flogosi, e nell'adulto, intervenendo su ambiente ed abitudini di vita e lavoro. Concludendo questa messa a punto sulla terapia dell'oligozoospermia, è opportuno ricordare la difficoltà di studi rigorosamente controllati a) per la difficoltà di selezionare casistiche omogenee in assenza di una diagnosi eziologica, b) per la difficoltà di stabilire uno o più parametri biologici/chimici che monitorizzino il reale miglioramento della capacità fecondante ed, infine, c) per l'effetto ritardato del miglioramento del sintomo iniziale rispetto alla terapia legata ai tempi

fisiologici della spermatogenesi ed il conseguente effetto trascinarsi al termine della terapia.

Ciò, come è evidente, rende complessa la creazione di campioni e coorti di studio omogenee e significative, la loro randomizzazione, la valutazione dei risultati, e crea dubbi di valutazione sui periodi di wash-out e sulla tempistica dei cross-over.

Bibliografia

1. Isidori AM, Pozza C, Gianfrilli D, Isidori A. Medical treatment to improve sperm quality. *RBM Online* 2006, 12: 70414.
2. Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol* 2006, 176: 1307-12.
3. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, Gandini L. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003, 79: 292-300.

Spot clinical cases: l'andrologo è un internista

Mauro Schiesaro, M D'Ambrosio e Fabio Presotto

UO Di Medicina Interna, ULSS 17 ESTE, PO Este (Padova)

GF, maschio, 46 anni, familiarità per cardiopatia ischemica, coniugato con donna di 37 anni, 1 figlia di 8 anni, diploma di scuola media superiore, impiegato, non fumo nè potus, alvo tendenzialmente stiptico, non allergie, abitualmente 1-2 rapporti alla settimana.

Operato 3 anni fa di ernia inguinale bilaterale. Nell'ultimo anno riferiva calo ponderale, quantificabile in circa 6-7 Kg, associato ad astenia, ridotta tolleranza allo sforzo, tono dell'umore tendente al depresso e saltuarie mialgie localizzate agli arti superiori.

A Febbraio 2008 aveva accusato episodio presincopale accompagnato da toracoalgie aspecifiche ed epigastralgie. Veniva visto in PS, dove eseguiva ECG che risultava nella norma, marcatori di mio-

cardiocitolisi, anch'essi normali, ed ecocardiogramma negativo.

Venivano suggeriti:

- EGDS, che dimostrava MRGE con esofagite di II° grado (bio neg, no HP)
- Eco addome con riscontro di colelitiasi
- Colonscopia: non lesioni.

Eseguiva inoltre alcuni esami ematochimici di routine, tutti nella norma. Sulla scorta di questi dati, veniva inviato a valutazione internistica.

Il Collega richiedeva alcuni accertamenti, tra cui:

- TAC toraco-addominale: formazione cistica epatica e multiple cisti renali; non linfadenomegalie.

- CEA, Ca 19-9, Cyfra 21-1, NSE, PSA: tutti nella norma.
- Ferritina 560 (vn fino a 390), TSH 0.21, fT3 4.8 pmol/L (3.85-6.55), fT4 16.5 pmol/L (11.6-20.6), colesterolo totale 236.

L'orientamento diagnostico era per un ipertiroidismo subclinico, per cui il paziente eseguiva anche eco del collo: tiroide in sede, lieve ingrandimento del lobo di sinistra. Sparse ad entrambi i lobi sono evidenti alcune formazioni nodulari tenuemente ipoecogene, la maggiore al terzo medio del lobo di sinistra di circa 1 cm. Anticorpi anti-Perossidasi e anti-Tireoglobulina negativi; richiesti anche i TSI, pure nella norma. A distanza di 1 mese il paziente ripeteva gli esami di funzionalità tiroidea e, accanto alla persistente normalità di fT3 e fT4, si evidenziava un TSH in ulteriore calo (0.018). Nuovamente l'obiettività clinica era nella norma.

Sembrava così rafforzarsi sempre più l'ipotesi di patologia tiroidea, per cui si richiedeva anche una scintigrafia della ghiandola: tiroide in sede, di morfologia e dimensioni regolari; la captazione del tracciante risulta lievemente ridotta nel contesto del parenchima ghiandolare, particolarmente al terzo medio inferiore del lobo di sinistra, dove si osserva area ovalare di lieve ipocaptazione del tracciante stesso, sede di nodo palpabile. Conclusioni: nodo freddo al terzo medio-inferiore del lobo di sinistra; utile approfondimento diagnostico citologico. A questo punto il paziente veniva avviato a valutazione endocrinologica.

L'endocrinologo rivisitava il paziente e riscontrava epatomegalia di 1-2 dita, senza caratteristiche sospette e null'altro. Veniva ipotizzato che la ridotta captazione segnalata dal medico nucleare fosse in realtà una conseguenza della TAC addominale con m.d.c. eseguita circa un mese prima e non convinceva del tutto che il calo ponderale fosse riconducibile al solo ipertiroidismo subclinico. Poiché il paziente si presentava alla visita accompagnato dalla moglie, emergeva un progressivo calo del desiderio sessuale (segnalato con insistenza dalla consorte) ed anche disfunzione erettile. La diagnostica veniva quindi completata con altri accertamenti, tra i quali segnaliamo:

Prolattina 3.5 µg/L (vn 2.2-17.7); ACTH 21 ng/L (vn 10-50); Cortisolo plasmatico h 8: 568 nmol/L (vn 119-618), h 18: 322 (vn 85-460); GH 4.1 ng/ml; IGF-1 171 ng/ml (55-186), LH 1.6 U/L, FSH 1.7 U/L, Testosterone 4.2 nmol/L (vn 8.4-28.7), ripetuto 4.8 nmol/L.

Apparentemente il caso viene così risolto, ma in realtà la diagnosi definitiva riserverà alcune sorprese. Non sono state volutamente segnalate altre indagini che hanno successivamente consentito il riconoscimento della patologia, dal momento che, durante l'esposizione del caso clinico, sarà dato ampio spazio alla discussione riguardante iter ed ipotesi diagnostiche, soprattutto dal punto di vista eziologico, senza tralasciare le conseguenti possibilità terapeutiche, anche alla luce di un certo desiderio espresso dalla moglie del paziente.

Room 3

*Treatment of obesity: effects of metabolism and cardiovascular risk***Chairs:** G Spera, R Volpe**La terapia farmacologica dell'obesità: quali evidenze?****Fabrizio Muratori e Federico Vignati***Struttura Complessa di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano*

La gestione terapeutica dell'obesità è complessa e richiede un approccio multidimensionale con l'associazione di varie modalità terapeutiche integrate fra loro.

Ormai è opinione comunemente accettata che sia necessario utilizzare le varie terapie (dietologica, comportamentale, farmacologica e chirurgica) in modo integrato. È noto da molti anni che associare farmaci alla terapia del comportamento induce un aumento della perdita di peso rispetto a quella ottenuta con trattamento comportamentale da solo. È però assolutamente necessario sottolineare come l'uso indiscriminato della terapia farmacologica (soprattutto con farmaci ad azione centrale) sia da proscrivere. La terapia farmacologica dell'obesità richiede, infatti, una profonda conoscenza delle molecole a disposizione e dei loro meccanismi d'azione, ma soprattutto richiede esperienza nel campo terapeutico, per potere valutare al meglio le modalità e i tempi di somministrazione dei singoli farmaci. Il ruolo del farmaco nell'obesità è di supportare gli altri presidi terapeutici ed è codificato dalle linee guida: secondo il National Institutes of Health, i farmaci anti-obesità sono indicati come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con BMI ≥ 30 oppure in soggetti con BMI ≥ 27 con altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità.

A questo proposito si potrebbe obiettare che il limite di BMI 27 è del tutto arbitrario, poiché se un paziente ha un BMI minore e presenta dei fattori di rischio correlati all'eccesso di peso, l'unica terapia efficace è la riduzione del peso stesso. Proprio per questo motivo l'uso di un eventuale farmaco ha in

realtà una sola indicazione-controindicazione (che poi è la stessa di ogni terapia): il rapporto costo-beneficio, intendendosi per costo ogni elemento che può causare un danno al paziente.

Attualmente tre molecole sono approvate per la terapia dell'obesità a lungo termine: orlistat, rimonabant e sibutramina. Vi sono studi controllati che valutano l'efficacia dei tre farmaci per un periodo che varia da due a quattro anni. Una quarta molecola, la fendimetrazina, derivato anfetaminico ad azione prevalentemente noradrenergica, è prescrivibile solo sotto forma galenica e unicamente da specialisti in endocrinologia, scienza dell'alimentazione, medicina interna, diabetologia. Il farmaco è prescrivibile per al massimo tre mesi consecutivamente solo in pazienti obesi con BMI all'inizio del trattamento uguale o superiore a 30 Kg/m²; è necessario allegare piano terapeutico come da apposito decreto del Ministero della Salute.

I farmaci impiegati nel trattamento dell'obesità

1. Farmaci che riducono l'assunzione di cibo (sibutramina, fendimetrazina)
2. Farmaci che riducono l'assorbimento dei nutrienti (orlistat)
3. Farmaci che aumentano il dispendio energetico (non in commercio e/o non approvati per questo scopo in Italia)
4. Farmaci che agiscono sul sistema cannabinoide (rimonabant)

Sono stati pubblicati numerosi studi di meta-analisi dei risultati ottenuti nei più importanti trial condotti negli ultimi dieci anni con sibutramina, orlistat e rimonabant. La fendimetrazina non dispo-

ne di studi di metanalisi appropriati, poiché gli studi su questa molecola sono molto datati (circa 40 anni) e la molecola è approvata per un uso consecutivo non superiore a tre mesi.

Orlistat, sibutramina e rimonabant sono stati valutati in un'importante metanalisi pubblicata recentemente (vedi bibliografia) su 30 trials condotti da 1 a 4 anni: 16 riguardavano orlistat (pazienti n = 10631), 10 sibutramina (pazienti n = 2623) e 4 rimonabant (pazienti n = 6365). Tutte tre le molecole determinano, rispetto al placebo, calo ponderale con perdite di 2.9 Kg (orlistat), 4.2 Kg (sibutramina), 4.7 Kg (rimonabant). Punti di valutazione secondaria: orlistat riduce l'incidenza della comparsa di diabete mellito di tipo 2, soprattutto nei pazienti con presenza all'inizio del trattamento di alterata risposta al test con OGTT, e riduce le concentrazioni sieriche di colesterolo totale e LDL (questo è un effetto indipendente dalla perdita di peso), la pressione arteriosa, l'emoglobina glicata. Non vi è differenza significativa tra orlistat e placebo nella riduzione di trigliceridi. Effetti collaterali di

orlistat sono a carico dell'apparato gastrointestinale. È buona norma somministrare un multivitaminico durante la terapia con orlistat (per teorico ridotto assorbimento delle vitamine liposolubili). Sibutramina aumenta le concentrazioni di colesterolo HDL e riduce i trigliceridi, ma aumenta, rispetto al placebo, la pressione arteriosa sistolica (1.7 mmHg mediamente), la pressione arteriosa diastolica (2.4 mmHg mediamente) e la frequenza cardiaca (4.5 battiti minuto). In numerosi studi però la sibutramina è stata somministrata contemporaneamente a farmaci antiipertensivi con buona efficacia clinica. Rimonabant determina una riduzione della pressione arteriosa, migliora il controllo glicemico e riduce l'emoglobina glicata nei pazienti diabetici, riduce i livelli di trigliceridi e aumenta i livelli di colesterolo HDL, ma incrementa in modo importante l'incidenza di effetti psichiatrici (soprattutto di tipo depressivo, talora con ideazione suicidaria) e per questo motivo è assolutamente controindicato in pazienti con pregresse e/o attuali malattie psichiatriche.

Tabella di uso di orlistat, sibutramina e rimonabant

Farmaco	Dose standard	Potenziale uso in	Controindicato in	Commenti
Orlistat	120 mg tre volte al dì	pre-diabete, malattia cardiovascolare pre-esistente	malassorbimento o malattie croniche gastrointestinali	Prescrivere multivitaminico
Sibutramina	10-15 mg/die	quando la fame è la principale barriera per la perdita di peso	ipertensione non controllata, tachicardia, malattia CV preesistente	Monitorare PA
Rimonabant	20 mg/die	Sindrome metabolica, diabete mellito, dislipidemia, ipertensione	malattie psichiatriche attuali e/o pregresse, insufficienza epatica	Monitorare eventuale comparsa di disturbi psichiatrici

Bibliografia

1. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (Xendos) study. *Diabetes Care* 2004, 27: 155-61.
2. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, Saris WH, Van Gaal L for the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000, 356: 2119-25.
3. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S for the RIO-Europe Study Group. *Lancet* 2005, 365: 1389-97.
4. Scheen AJ, et al for the RIO Diabetes study group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006, 368: 1660-72.
5. Rucker D, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *Br Med J* 2007, 335: 1194.

Approccio non farmacologico all'obesità: la terapia comportamentale

Riccardo Dalle Grave

Unità di Riabilitazione Nutrizionale, Casa di Cura Villa Garda, Garda (Verona)

La terapia comportamentale dell'obesità (BTO) è stata ideata per fornire al paziente un insieme di principi e tecniche per modificare le abitudini alimentari e i livelli di attività fisica. Il trattamento inizialmente si è basato sui principi dell'apprendimento (comportamentismo), postulando che i comportamenti implicati nello sviluppo dell'obesità (alimentazione eccessiva e scarsa attività fisica) fossero determinati principalmente dall'educazione. Se questo era vero, l'alimentazione e l'attività fisica potevano essere modificate per perdere peso, alterando gli stimoli ambientali (antecedenti) e le conseguenze (rinforzi).

Dopo i primi entusiasmi, fu ben presto riconosciuto che i meccanismi biologici implicati nell'obesità rendevano particolarmente difficile per la maggior parte dei pazienti mantenere nel tempo le tecniche comportamentali apprese e la BTO è stata integrata con la dieta e l'attività fisica per costituire un trattamento chiamato "lifestyle modification" (tr. it. modificazione dello stile di vita).

La BTO nella sua versione più moderna include le seguenti procedure: 1) strategie per ingaggiare il paziente; 2) dieta moderatamente ipocalorica; 3) stile di vita attivo; 4) strategie e procedure comportamentali (auto-monitoraggio; controllo degli stimoli); 5) strategie e procedure cognitive (risoluzione dei problemi, ristrutturazione cognitiva).

La BTO ha una durata di circa sei mesi, seguita da una fase di mantenimento di 6-12 mesi. Può essere somministrata in gruppi di 10-20 persone oppure individualmente (vedi Diabetes Prevention Program). In Italia, nei pochi centri dove è applicata, è gestita da equipe multidisciplinari non eclettiche, in cui i terapeuti (medico, psicologo e dietista) hanno ricevuto una formazione sulla teoria e sulla BTO e strutturano l'intervento suddividendosi i compiti in base alle loro competenze professionali: il medico esegue la prima visita, dove, oltre alla valutazione diagnostica, ingaggia il paziente alla BTO, gestisce le complicanze mediche ed esegue periodicamente la valutazione del

trattamento; il dietista e/o lo psicologo somministrano il trattamento.

La BTO è stata valutata in obesi adulti, in bambini in eccesso di peso, nel disturbo da alimentazione incontrollata (BED) e nella prevenzione del diabete di tipo 2. Negli obesi adulti produce mediamente un decremento ponderale del 10% in quelli che completano il trattamento (circa l'80%). Purtroppo, i pazienti recuperano un terzo circa del peso perduto a un anno di follow-up e il rimanente entro tre anni. Un sottogruppo di pazienti riesce però a mantenere il peso perduto anche a quattro anni di follow-up. Applicata ai bambini in eccesso di peso, la BTO determina un decremento significativo del sovrappeso a 10 anni di follow-up nel 34% dei casi. Negli individui obesi con disturbo da alimentazione incontrollata, la BTO determina a breve termine la riduzione significativa delle abbuffate, della preoccupazione per il peso e la forma del corpo, il miglioramento del tono dell'umore e del disagio psicologico e, rispetto ad altre forme di psicoterapia, anche un significativo decremento ponderale. La BTO ha anche dimostrato nel Diabetes Prevention Program di essere in grado di ridurre l'incidenza del diabete di tipo 2 e la prevalenza della sindrome metabolica.

Negli ultimi anni sono state testate numerose strategie per potenziare gli effetti della BTO sulla perdita e il mantenimento del peso. Effetti positivi e significativi sono stati ottenuti associando la BTO alla sibutramina, ai pasti sostitutivi e a porzioni controllate, includendo la BTO in un modello di cura continuativa e suggerendo livelli di attività fisica più intensi.

Le nuove frontiere della ricerca includono l'analisi dei processi cognitivi implicati nella perdita e nel mantenimento del peso. Studi recenti hanno evidenziato un aumento del tasso di ricaduta nei pazienti con più elevate aspettative di perdita di peso e un aumento della perdita di peso e un minor recupero ponderale in quelli che incrementano i livelli di re-

strizione cognitiva (cercare di limitare la quantità di cibo assunto per controllare il peso). Per tale motivo sono in corso di valutazione innovative strategie per affrontare le aspettative non realistiche di perdita di peso e per aumentare i livelli di restrizione cognitiva dei pazienti.

Bibliografia

1. Cooper Z, Fairburn CG, Hawker DM. Cognitive-behavioral treatment of obesity: a clinician's guide. New York: Guilford Press, 2003.
2. Dalle Grave. Terapia cognitivo comportamentale dell'obesità. Verona, Positive Press, 2001.
3. Fabricatore AN. Behavior therapy and cognitive-behavioral therapy of obesity: is there a difference? J Am Diet Assoc 2007, 107: 92-9.

Tabella I. Analisi riassuntiva di studi selezionati dal 1974 al 1995 che hanno fornito un trattamento basato sulla terapia comportamentale

	1974	1978	1985-1987	1988-1990	1991-1995
Numero di studi inclusi	15	17	13	5	5
N° dei casi	53.1	54.0	71.6	21.2	30.2
Peso iniziale (kg)	73.4	87.3	87.2	91.9	94.9
Durata del trattamento (sett.)	8.4	10.5	15.6	21.3	22.2
Perdita di peso (kg)	3.8	4.2	8.4	8.5	8.5
Perdita di peso settimanale (kg)	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4
Drop-out (%)	11.4	12.9	13.8	21.8	18.5
Durata follow-up (sett.)	15.5	30.3	48.3	53.0	47.7
Perdita di peso al follow-up (kg)	4.0	4.1	5.3	5.6	5.9

Note. Tutti gli studi sono stati pubblicati nei seguenti giornali: Addictive Behaviors, Behavior Therapy, Behaviour Research and Therapy, Journal of Consulting and Clinical Psychology. Tutti i valori, ad eccezione del numero degli studi, sono delle medie. In tal modo gli studi con un campione ampio hanno un impatto più grande sui valori delle medie rispetto agli studi con campioni di bassa numerosità (15).

Tabella II. Punti salienti di un nuovo programma di terapia cognitivo comportamentale dell'obesità strutturato per limitare il fenomeno della ricaduta (28)

Obiettivi principali del programma

1. Aiutare i pazienti obesi a raggiungere una perdita di peso corporeo del 10%
2. Aiutare i pazienti obesi ad affrontare gli ostacoli

all'accettazione del mantenimento del peso corporeo

3. Aiutare i pazienti obesi a mantenere il 10% del peso corporeo perduto

Differenze rispetto alla terapia comportamentale

- Modello cognitivo comportamentale
- Somministrazione individuale
- Distinzione netta tra perdita di peso corporeo e mantenimento
- Utilizzo di uno stile terapeutico che assomiglia alla terapia cognitivo comportamentale applicata nel trattamento dei disturbi dell'alimentazione
- Utilizzo di Moduli introdotti in modo sequenziale in accordo alle necessità del singolo paziente

- Durata del Programma**
- 40 settimane
- Fasi del programma**
- Fase Uno: ha lo scopo di aiutare il paziente a perdere il 10% del peso corporeo e ad affrontare gli ostacoli potenziali al mantenimento
 - Fase Due: ha lo scopo di aiutare il paziente ad acquisire la cornice della mente e i comportamenti necessari al mantenimento a lungo termine del peso corporeo (inizia quando il paziente raggiunge una perdita di peso del 10%; il paziente è istruito a non cercare di perdere più peso, ma a concentrarsi solo sul mantenimento)
- Numero sedute**
- 20 Sedute con la seguente frequenza:
Sedute 0-4: 1 volta la settimana; Sedute 5-18: 1 volta ogni 2 settimane; Sedute 19-20: 1 volta ogni 4 settimane
- Durata delle sedute**
- 50 minuti.
- Moduli del programma**
- Modulo I: Monitorare l'alimentazione, l'attività fisica ed il peso corporeo
 - Modulo II: Modificare lo stile di vita
 - Modulo III: Affrontare gli ostacoli alla perdita di peso corporeo
 - Modulo IV: Affrontare gli ostacoli all'accettazione del mantenimento del peso corporeo
 - Modulo V: Affrontare gli ostacoli al mantenimento del peso corporeo perduto

Tabella III. Setting e modalità di applicazione dei libri di auto-aiuto

Setting	Forma di applicazione
Collettività	Auto-aiuto puro
Livello primario di cura	Auto-aiuto puro da solo o associato alla terapia farmacologica
	Auto-aiuto guidato da solo o associato alla terapia farmacologica
Livello secondario di cura	Aggiunti alla terapia ambulatoriale specialistica
Livello terziario di cura	Aggiunti al trattamento in day-hospital
	Aggiunti al trattamento ospedaliero

Bariatric surgery: indications and limits

Gitana Scozzari, Eleonora Farinella, Mario Toppino, Mario Morino

Dpt Chirurgia, Università degli Studi di Torino

More than half of the European population are overweight (BMI > 25 and < 30 kg/m²) and up to 30% are obese (BMI ≥ 30 kg/m²). The rise in the prevalence of obesity is associated with increases in the prevalence of obesity comorbidities. Furthermore, increasing body weight impairs quality of life and reduces life expectancy. To date, bariatric

surgery is the only long-term effective therapy available: it markedly lowers body weight, reverses or ameliorates obesity comorbidities, improves quality of life and ultimately results in a decrease in overall mortality. The obese patients are eligible for surgery if they meet the criteria of the 1991 NIH Consensus Conference guidelines (*Table 1*).

Table 1. Criteria for bariatric surgery

BMI ≥ 40 kg/m ² or BMI ≥ 35 kg/m ² with significant obesity-related comorbidities
Age between 16 and 65 years
Acceptable operative risks
Documented failure at nonsurgical approaches to long-term weight loss
A psychologically stable patient with realistic expectations
A well-informed and motivated patient
Commitment to prolonged lifestyle changes
Supportive family/social environment
Commitment to long-term follow-up
Resolution of alcohol or substance abuse
Absence of active schizophrenia and untreated severe depression

Bariatric surgical techniques are divided in mal-absorptive and restrictive procedures (*figure 1*). To

date, the laparoscopic approach is considered the gold standard for all bariatric procedures.

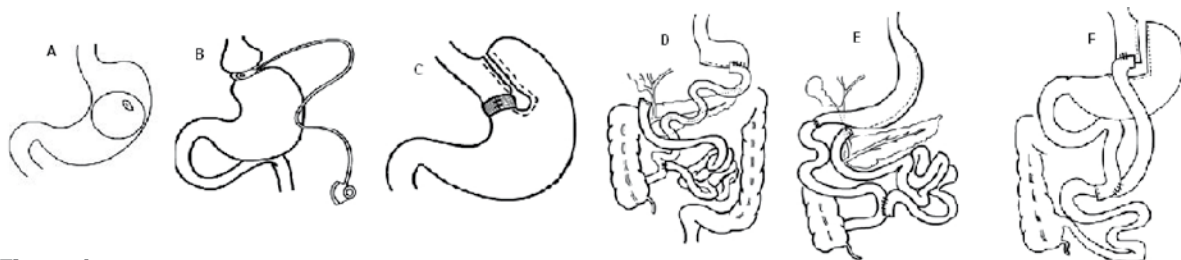


Figure 1.

Bariatric procedures. A intra-gastric balloon; B adjustable gastric banding; C vertical banded gastroplasty; D biliopancreatic diversion; E biliopancreatic diversion with duodenal switch; F gastric bypass.

Restrictive procedures reduce the storage capacity of the stomach with early satiety, leading to a decreased caloric intake. In general, these procedures are simpler to perform and, not involving alterations in the small bowel anatomy, are rarely associated with metabolic complications.

The intragastric balloon is a smooth saline-filled balloon that is endoscopically placed in the gastric cavity. It can be used as temporary method to aid in weight reduction, for example, as a first-stage treatment of high-risk super-obese patients or in patients who refuse bariatric surgery.

Gastric banding consists of a very small pouch created placing a silicon inflatable gastric band horizontally around the proximal part of the stomach; by inflating via a subcutaneous port, the diameter of the band can be adjusted to the individual needs of the patient. Weight loss is about 35-50% of the excess body weight (EBW). Long-term complications include gastric prolapse, stomal obstruction, gastric pouch dilation, gastric erosion and necrosis, and access port problems.

The vertical banded gastroplasty (VBG) consists of the creation of a small upper gastric pouch with a

restricted outlet to the rest of the stomach. It has the advantage of not bypassing, resecting, or rearranging any part of the gastrointestinal tract. Weight loss after VBG is about 50 to 60% of EBW. VBG may be associated with vomiting, usually early in the postoperative period and in relation to the patient's learning curve in new diet habits. Outlet stenosis or lodging of a food particle within the outlet can occur also in the late p.o. period and require endoscopic treatment.

Malabsorptive procedures induce decreased absorption of nutrients by shortening the functional length of the intestinal surface, with a negative energy balance and weight loss. These procedures are the biliopancreatic diversion (BPD) and the biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS). Both procedures involve a partial gastrectomy; the intestine is divided into a long alimentary limb joining a long biliopancreatic limb to form a common channel 50 to 150 cm from the ileocecal valve. Weight loss is about 70% of the EBW. These procedures are associated with diarrhea, malodorous stools and flatus. Long-term complications can consist of vitamin, mineral, and nutrient deficiencies, in particular, protein deficiency. BPD may be furthermore associated with postoperative dumping.

Isolated sleeve gastrectomy has been successfully used as a first-stage procedure in high-risk super-obese patients before more definitive surgical treatment at a later date.

The Roux-en-Y gastric bypass (GBP) has both restrictive and malabsorptive aspects. A restrictive gastric pouch is created and separated from the remainder of the stomach. The continuity is then restored by a Roux-en-Y limb: the length of the common limb determines the degree of malabsorption. Bypassing of the fundus of the stomach, which is the major production site of the orexigenic hormone ghrelin, results in a significant decrease in the patient's appetite. Weight loss usually exceeds about 65% to 70% of the EBW. In the long-term, gastric bypass can be associated with the dumping syndrome, stomal stenosis, marginal ulcers, staple line disruption, and internal hernias. The potential for long-term vitamin and mineral abnormalities necessitates life-long follow-up.

The overall percentage of excess weight loss for all surgery types is about 60%. Mean weight loss after bariatric surgery is maximal after 1-2 years and slowly increases until year 8-10 after which body weight stabilizes. Recovery from type 2 diabetes is established in 75% of the patients who underwent bariatric surgery, with a graduation of effect from 98.9% for BPD to 85% for GBP to 70% for VBG, and to 50% for gastric banding. Interestingly, many patients become euglycemic well before the weight loss occurs, suggesting a specific action of surgery on the treatment of diabetes.

Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia improve in a percentage of patients about 70% after surgical treatment irrespective of the technique used. Of the treated patients, 60% of those with hypertension and 85% of those with obstructive sleep apnea recovered. There is a dramatic improvement in the quality of life among patients treated, particularly concerning psychological performance. Furthermore, bariatric surgery leads to a decrease in mortality: subjects who underwent bariatric surgery have an overall mortality hazard ratio of 0.76 when compared with control subjects. Operative mortality (mortality at 30 or less days) is about 0.1% for the purely restrictive procedures, 0.5% in patients undergoing GBP, and 1.1% in patients undergoing malabsorptive procedures. Mortality after 30 days varies between 0.1 and 4.6%. Considering the causes of death, pulmonary embolism is one of the leading causes. Main postoperative complications are venous thromboembolism and sepsis.

Due to the inverse relationship between patient volume and mortality and morbidity, it is very important to underline that bariatric surgery should only be performed in experienced centers.

At the University of Turin, a Center for Bariatric Surgery was created in 1975. After 20 years of open surgery, the advent of laparoscopic approach has revolutionized bariatric surgery. Since 1996, more than 1200 patients have been submitted to laparoscopic bariatric surgery at the Center for Minimally Invasive Surgery of the University of Turin (approx, 900 VBG, 250 GBP, and 70 gastric banding).

References

1. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004, 351: 2683-93.
2. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007, 357: 741-52.
3. Buchwald H. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health im-
4. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004, 292: 1724-37.
5. Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al. Interdisciplinary European Guidelines for Surgery for Severe (Morbid) Obesity. *Obes Surg* 2007, 17: 260-70.

Caso clinico

Maria Grazia Zenti

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Verona

Il bypass gastrico è una delle procedure di chirurgia bariatrica più diffusa per il trattamento della grave obesità. Alcuni pazienti dopo l'intervento di bypass gastrico possono presentare una ipoglicemia post-prandiale inquadrabile come "dumping syndrome". Si tratta di un fenomeno caratterizzato da sintomi vasomotori (sudorazione profusa, debolezza, irritabilità, e flushing), che viene in genere gestito con modificazioni della dieta. Tuttavia, in alcuni di questi pazienti è stata descritta una iperinsulinemia organica associata a nesidioblastosi.

Queste segnalazioni impongono prudenza nel definire "dumping syndrome" la comparsa di sintomatologia post-prandiale in pazienti sottoposti a bypass gastrico.

Viene discusso il caso di una donna di 50 anni, sottoposta nel settembre del 2005 a bypass gastrico (peso all'intervento 140 kg, BMI 51 kg/m²), che ha ottenuto un calo ponderale di circa 60 kg in 18 mesi, e successiva stabilizzazione del peso (83 kg). A dicembre 2007 è stata sottoposta a intervento di addominoplastica. Da maggio 2008 presenta episodi ipoglicemici post-prandiali ricorrenti.

Bibliografia

1. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005, 353: 249-54.
2. Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005, 48: 2236-40.
3. Meier JJ, A Butler E, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycaemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care* 2006, 29: 1554-9.
4. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4678-85.

A flow-chart for diet-resistant obesity

Giovanni Spera

Dpt Fisiopatologia Medica Università La Sapienza, Roma

Obesity is a chronic and highly prevalent medical condition associated with increased risk for the development of numerous and sometimes fatal diseases. Obesity is a complex disease because it arises from multifaceted interactions of genetic and environmental factors. Obesity and, especially, Intra-abdominal adiposity, are associated with an increased risk of: Hypertension, Dyslipidemia, Type 2 diabetes, Coronary heart disease, Stroke, Gallbladder disease, Sleep apnea and respiratory issues and, also, Cancers (endometrial, breast and colon).

So it's very clear that prevent and cure such disease has a key role to prevent more other acute and chronic disease. Any strategic medicinal development must recognize that obesity is a chronic, stigmatized and costly disease that is increasing in prevalence.

The first step needed has to be a strong campaign of prevention, but this way is very difficult.

So when prevention fails, medical treatment of obesity may become a necessity.

First therapy line must be dietetic treatment; it's demonstrated that change alimentary custom, switching irregular and inappropriate alimentation versus a Mediterranean diet, may be efficacious to knock down risk factors leading to this chronic disease. If dietetic therapy alone is not sufficient to reach the goal, it can be associated to cognitive-behavioral strategies, that work over modifying the thought process and bad eating behavioral.

Despite that obesity can rarely be cured, so it became necessary a pharmacological intervention; because treatment strategies are effective only as long as they are used, combined therapy may be more effective than monotherapy. Currently approved drugs for long-term treatment of obesity include sibutramine, which inhibits food intake, and orlistat, which blocks fat digestion. Nowadays new pharmacological options are being studying for the treatment of this multifactorial disease. It is very important to adequately select the patients to

be submitted to pharmacological treatment in function of their side effects. Molecules active on the endocannabinoid system, like rimonabant and the new inverse agoniste taranabant, seems to be one of the more promising therapeutical options. Very interesting it's also the role of the incretines, molecules studied for the treatment of diabetes mellitus, on the body weight. Another very interesting molecule, now in phase 3 clinical trial, which action made a significant weight loss, is tagatose, an epimer of D-fructose.

Sometimes, and nowadays more frequently, obesity became unmanageable, and become necessary a decisive intervent: the bariatric surgery. This include different kind of approach that can be applicable to subject with a Body Mass Index ≥ 40 or ≥ 35 with comorbidies. All these surgical intervention had an important impact in the percentage of loss body weight, and are efficacious strategies.

However, after the failure of diet regime, cognitive-behavioral strategies, both before, or in substitution of pharmacological intervention and bariatric surgery, it takes place the metabolic nutritional rehabilitation. It is primarily reserved to those patient with an impairment, disability or handicap, whose need for health care is predicted by functional status rather than principal medical diagnosis. This kind of therapy deals on obesity by four steps: nutritional intervention, psychotherapy, mobility rehabilitation and physical reconditioning and educational therapy; the finalization of all these points require a long (minimal two months) care period in a hospital setting.

The primary treatment goal is improvement in functional status, that reflect its end-point in a better health-life.

References

1. Lubrano C, Cornoldi A, Pili M, Falcone S, Brandetti F, Fabbrini E, et al. Reduction of risk factors for cardiovascular diseases in morbid-

- obese patients following biliary-intestinal bypass: 3 years' follow-up. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 28: 1600-6.
2. Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D, Perin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004, 292: 1433-9.
 3. Snow V, Barry P, Fihn SD, Gibbons RJ, Owens DK, Williams SV, Mottur-Pilson C, Weiss KB; American College of Physicians; American College of Cardiology Chronic Stable Angina Panel. Primary care management of chronic stable angina and asymptomatic suspected or known coronary artery disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004, 141: 562-7. Erratum in: *Ann Intern Med* 2005, 142: 79.
 4. Addy C, Wright H, Van Laere K, Gantz I, Erondu N, Musser BJ, et al. The acyclic CB1R inverse agonist taranabant mediates weight loss by increasing energy expenditure and decreasing caloric intake. *Cell Metab* 2008, 7: 68-78.
 5. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008, 24: 275-86.

AME-FADOI

Room 4

*Treatment of lipid disorders***Chairs:** M Nizzoli, G Mathieu**Thresholds and target****Giovanni Gulli***SC di Medicina Interna, AO Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria
giovanni.gulli@virgilio.it*

Nel 1982 JAMA pubblicava i risultati di uno studio disegnato per valutare gli effetti combinati di fumo di sigaretta, pressione arteriosa e colesterolemia sulla mortalità per malattia coronarica. Lo studio, da allora conosciuto con l'acronimo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), aveva interessato 12866 uomini a rischio, di età compresa fra 35 e 57 anni, seguiti in media per 6 anni. I dati dello studio documentavano la relazione fra ipercolesterolemia totale e mortalità per malattia coronarica, con un incremento significativo di mortalità già per livelli di colesterolemia pari a 180 mg/dl¹. Questi dati confermavano la correlazione positiva fra mortalità coronarica e colesterolemia totale documentata nella popolazione di Framingham².

Da allora, il rapporto fra colesterolo LDL, come indicato dagli studi di Brown e Goldstein³, e rischio di eventi cardiovascolari è stato universalmente riconosciuto come causale.

Su questa premessa, numerosi *trial* clinici, dal 4S⁴ (Scandinavian Simvastatin Survival Study, studio di prevenzione secondaria) e dal WOSCOP⁵ (West of Scotland Coronary Prevention Study, studio di prevenzione primaria) in poi, hanno dimostrato che la riduzione delle concentrazioni di colesterolo LDL riduce il rischio di futuri eventi cardiovascolari, e che l'entità della riduzione del rischio è funzione diretta del grado di riduzione del colesterolo LDL. La riduzione del rischio si è manifestata sia nei maschi, sia nelle femmine, in presenza e in assenza di diabete e ipertensione.

Una recente metanalisi⁶ di 14 studi randomiz-

zati controllati (RCT) sull'efficacia del trattamento con statine ha fornito l'evidenza che questa riduzione del rischio di morte per cardiopatia coronarica è valutabile in -24% per ogni riduzione di 39 mg/dl di colesterolo LDL, indipendentemente dalla concentrazione iniziale e dai fattori di rischio associati.

Da questi presupposti scientifici derivano due domande di carattere clinico: quali sono le concentrazioni di colesterolo LDL da raggiungere? È sicuro perseguire (e mantenere) tali concentrazioni?

Le linee guida basate sull'evidenza pubblicate nel 2001 e, in forma conclusiva, nel 2002 dall'Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁷ ponevano come obiettivo (*target*) per pazienti a rischio elevato (individui con malattia coronarica o con equivalente di malattia coronarica) una concentrazione di colesterolo LDL < 100 mg/dl. La pubblicazione di cinque RCT di terapia con statine ed *end points* clinici (HPS: Heart Protection Study, PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk, ALLHAT-LLT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial, ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, PROVE IT-TIMI 22: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22), ha richiesto una celere revisione⁸ delle linee guida del NCEP-ATP III.

L'ATP III, accanto alle categorie di rischio alto, rischio moderato e rischio basso, aveva introdotto la categoria di rischio molto alto per pazienti con due

o più fattori di rischio e con uno *score* di Framingham (rischio a 10 anni di IMA o morte coronarica) > 20%. Per questi pazienti, il *target* della terapia ipocolesterolemizzante era fissato a < 100 mg/dl. Le conclusioni degli studi HPS e PROVE IT-TIMI 22 hanno richiesto di abbassare questo *target* a < 70 mg/dl, poiché la concentrazione di 100 mg/dl non si era dimostrata essere la soglia (*threshold*) al di sotto della quale la riduzione del colesterolo LDL si traduce in un vantaggio clinico.

Questa opzione terapeutica, sulla base dell'evidenza dei *trial* clinici disponibili, si estende, infatti, anche a individui a rischio molto alto, con un colesterolo LDL pretrattamento < 100 mg/dl. Verosimilmente, la *threshold* va posta intorno a 40-50 mg/dl, concentrazione neonatale del colesterolo LDL. In relazione al gradiente 10:1 fra plasma e interstizio, al di sotto di questa concentrazione il fabbisogno intracellulare di colesterolo LDL non potrebbe essere soddisfatto³.

Data la prima risposta, confermata in seguito da altri RCT (TNT: Treating to New Targets, IDEAL: Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering), rimane aperto il problema della "safety", della sicurezza nel raggiungere e nel mantenere queste concentrazioni *target*.

Nell'affrontare il problema della *safety*, è importante differenziare il rischio determinato dalle reazioni avverse al/ai farmaco/i utilizzato/i per raggiungere l'obiettivo terapeutico, dal rischio correlato alle basse concentrazioni di colesterolo LDL poste come obiettivo terapeutico.

Limitando la discussione alle statine, miopite, rabdomiolisi ed epatite costituiscono le principali reazioni avverse al farmaco. Tipo di molecola, dose, contemporanea assunzione di farmaci inibenti il citocromo P450 (es. claritromicina, ketoconazolo, fluoxetina) o i processi di glicuronazione (gemfibrozil), assunzione di ciclosporina, età, indice di massa corporea e funzione renale del paziente possono concorrere all'insorgenza di effetti avversi, ma possono altresì essere facilmente valutati dal medico al momento della prescrizione.

Più complicato è il rapporto statine-bassi livelli di colesterolo LDL-cancro. I principali studi prospettici non hanno riportato alcuna differenza nell'incidenza di cancro fra il braccio in trattamen-

to attivo e il braccio randomizzato a placebo. Nello studio HPS, che ha interessato 20000 pazienti, l'incidenza di cancro è stata 7.9% nel gruppo che assumeva statina e 7.8% nel gruppo che assumeva placebo. Per contro, nel 2007, una metanalisi di 23 RCT ha documentato un'associazione significativa fra rischio di cancro e i più bassi valori di colesterolo HDL raggiunti con l'assunzione di statine. Nell'agosto del 2008, il dato è stato confermato analizzando i dati di 15 RCT, per un totale di 96840 pazienti⁹. L'incidenza di cancro, tuttavia, correlava con la riduzione della concentrazione di colesterolo LDL e non con l'assunzione di statine, risultando sostanzialmente uguale sia nel gruppo in trattamento attivo, sia nel gruppo in placebo (12.7 vs 12.6 per 1000 persone/anno, rispettivamente).

Se questa osservazione verrà confermata, sia in laboratorio, sia in RCT, *thresholds* e *targets* per la terapia ipocolesterolemizzante non saranno indicate solamente dall'assenza di vantaggio clinico, ma anche dall'emergenza del danno.

Bibliografia

1. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA 1982, 248: 1465-77.
2. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. Ann Intern Med 1971, 74: 1-12.
3. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986, 232: 34-47.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994, 344: 1383-9.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995, 333: 1301-7.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T,

- Peto R, Collins R, Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366: 1267–78.
7. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106: 3143–421.
 8. Grundy SM, Cleeman JI, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Circulation* 2004, 110: 227-39.
 9. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50: 409–18.

Statin therapy: beyond lipids

Francesco Calcaterra

Unità operativa Territoriale di Diabetologia-Endocrinologia ULSS 4 Alto Vicentino - Regione Veneto

È ormai ampiamente noto l'effetto favorevole della terapia con statine sulla prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, ma ciò non appare correlato esclusivamente con la riduzione dei livelli di colesterolo-LDL. Il 4S, ad esempio, ha dimostrato che, quando si va a considerare l'endpoint "eventi coronarici maggiori", si osserva che le riduzioni del rischio relativo sono simili in tutti i quartili di valori di colesterolo-LDL, senza differenze significative. Ciò indica che l'effetto della simvastatina è indipendente dai livelli basali di colesterolo-LDL in questa popolazione di coronaropatici iperlipidemici. Anche lo WOSCOPS ha evidenziato, mediante un'analisi di sovrapposizione, che la distribuzione del colesterolo-LDL medio è sovrapposta in maniera considerevole tra i due gruppi di pazienti reclutati nello studio, ma l'incidenza di eventi coronarici maggiori è apparsa significativamente ridotta nel gruppo pravastatina rispetto a quello placebo. Inoltre l'effetto favorevole delle statine è piuttosto precoce rispetto a quanto osservato in seguito a somministrazione di altri ipocolesterolemizzanti.

Ciò è dovuto al fatto che le statine hanno dimostrato di possedere proprietà anti-aterogene dirette, in larga misura indipendenti dal miglioramento del profilo lipidico da esse indotto. Un'analisi accurata degli studi di regressione (MARS, REGRESS, LAARS) suggerisce che l'efficacia clinica delle statine non è riconducibile esclusivamente all'effetto di tali molecole sulla regressione/ridotta progressione della placca aterosclerotica.

È stato infatti osservato come l'incremento medio del diametro luminale minimo ottenuto rispetto al placebo con il trattamento attivo è indipendente dal livello basale di colesterolo-LDL dei pazienti; inoltre, le variazioni del calibro arterioso osservate dopo trattamento dei pazienti con statine vs placebo, benché statisticamente significative, sono apparse di modesto significato clinico (1-2%). Al contrario, la riduzione degli eventi clinici cardiovascolari negli stessi soggetti è risultata inaspettatamente ampia.

Le statine, quindi, hanno dimostrato di agire su numerosi bersagli, determinando un effetto terapeutico ben più ampio e complesso di quello

semplicemente ipocolesterolemizzante, coinvolgendo numerosi aspetti della malattia aterosclerotica. Questi effetti sono stati dimostrati sia in vitro che in vivo. Sono mediati dall'inibizione della sintesi degli isoprenoidi, che servono al trasporto dei lipidi per i segnali molecolari intracellulari, comprese le piccole GTP-binding proteine, che svolgono ruoli cruciali nella regolazione della crescita e differenziazione cellulare.

Le statine svolgono quindi numerose azioni: a livello endoteliale incrementano la Ossido Nitrico Sintetasi, con conseguente aumento di NO, inibiscono l'Endotelina-1, regolano la migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce nella parete vasale, riducono l'aggregabilità piastrinica, aumentano le cellule endoteliali progenitrici. Inoltre, hanno un effetto antiflogistico con riduzione della PCR, riduzione delle metallo proteinasi MM P-9, riduzione dei livelli delle citochine proinfiammatorie (IL-6 e IL-8) e del TNF, inibiscono l'espressione di molecole di adesione sui leucociti (CD-11, LFA-1) e sulle cellule endoteliali (P-selectina, CD40, ICAM-1).

Altri effetti delle statine riguardano la loro capacità antiproliferativa e citostatica, la capacità di apoptosi, la loro proprietà antireattiva con riduzione dell'incidenza di rigetto nei trapiantati di cuore e di reni, la loro azione immunomodulante (inibizione dell'espressione di complessi di istocompatibilità o di proteine legate alla funzione linfocitaria).

Sono campo attuale di ricerca la loro capacità di ridurre la paralisi recidivante indotta da citochine Th1 CD4(+), di avere un effetto positivo nella sclerosi multipla mediante la riduzione di citochine proinfiammatorie, di ridurre la degenerazione maculare senile ottenuta mediante riduzione dei depositi lipidici nella membrana di Bruch, riducen-

do il danno ossidativo della retina e preservando la vascolarizzazione della macula; inoltre, secondo McGwin, le statine riducono il rischio di glaucoma ad angolo aperto.

Un effetto positivo delle statine sembra si possa avere nello scompenso cardiaco, per la diminuzione della sintesi di citochine infiammatorie e dello stress ossidativo, miglioramento della reattività vascolare e prevenzione dell'ipertrofia miocardica, e nella demenza di Alzheimer per riduzione delle fibrille di proteina Tau e di Beta Amiloide.

Le statine, inoltre, hanno dimostrato di interferire con il processo osteoporotico e con numerosi processi tumorali di cui viene inibita la crescita.

Questi dati lasciano prevedere che le statine troveranno un'applicazione terapeutica ben più ampia di quella dell'ipercolesterolemia e dell'aterosclerosi.

Bibliografia

1. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering. Are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003, 24: 225-48.
2. Faggiotto A, Paoletti R. Do pleiotropic effects of statins beyond lipid alterations exist in vivo? What are they and how do they differ between statins? *Curr Ather Rep* 2000, 2: 20-5.
3. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Ather Rep* 2000, 2: 208-17.
4. Bellosta S, Bernini F, Ferri N, et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1998, 137 (Suppl): S101-9.
5. Fruchart JC. Are nuclear factors the ultimate targets of drugs affecting lipid metabolism? *Curr Opin Lipidol* 2000, 2: 353-4.

New evidences from clinical trials

Renzo Cordera

Dpt Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Genova, Italy

Cardiovascular Diseases (CVD) are the leading cause of death in the western world. The correlation between LDL-cholesterol plasma concentration and the increased risk for cardiovascular death has been known for decades. The discovery of statins, potent inhibitors of HMG-CoA reductase, the key enzyme for cholesterol production, has provided an important tool to reduce LDL-cholesterol and the risk of death and cardiovascular diseases.

In the last two decades, several clinical trials have been carried out to address the following clinical questions.

- Q1. Are statins useful to reduce cardiovascular death in primary as well secondary prevention?
- A1. Yes. Statins have shown to be effective in reducing surrogate markers of ATS as well clinical hard outcomes (mortality) in primary and secondary prevention trials.
- Q2. Is the clinical statin effect solely due to the reduction of LDL-cholesterol and is there, if any, a safe threshold of cholesterol plasma concentration?
- A2. Lower (LDL-cholesterol) is better and no threshold has been identified; however several data indicate that statins are beneficial beyond their effect on cholesterol.
- Q3. Are statins able to induce a regression of atherosclerotic plaque?
- A3. Yes, statins are able not only to slow down ATS process, but also to favour the regression of atheroma.
- Q4. Are statins beneficial in particular distinct populations, e.g. subjects with T2DM, or chronic kidney disease?
- A4. Statins have shown positive results also in distinct populations.
- Q5. Is there a clinical benefit from lowering LDL-cholesterol with other agents such as Ezetimibe, a potent inhibitor of Niemann-Pick C1 Like Protein, which inhibits intestinal cholesterol re-absorption?
- A5. Questionable clinical findings have been obtained by adding ezetimibe to statins.
- Q6. Has lowering TG a significant clinical effect on cardiovascular disease?
- A6. In a diabetic population, TG lowering with fibrates has resulted in the reduction of microangiopathic complications (diabetic retinopathy), but not in cardiovascular diseases.
- Q7. Does increasing HDL by drugs further decrease cardiovascular risk?
- A7. An early phase trial, while showing a dramatic increase in HDL-cholesterol, resulted in a concomitant unexpected increase in cardiovascular mortality.

Well conducted clinical trials have generated important data that allow us to translate the answers to the above mentioned questions into clinical guidelines.

References

1. Lancet 2005, 366: 1267-78.
2. JAMA 2001, 285: 1711-8.
3. JAMA 2004, 291: 1071-80.
4. Diabetes Care 2006, 29: 1220-6.

SPOT CLINICAL CASES

Caso clinico 1

Claudio Marengo

SC Medicina Interna, Ospedale Santa Croce Moncalieri (TO)

Donna di 68 anni con familiarità per diabete mellito (padre, zii materni), dislipidemia (nonna paterna, padre, sorella), cardiopatia ischemica (nonna deceduta per IMA); 2 gravidanze; menopausa a 50 anni; no fumo; modesto uso di alcool in passato; attività fisica scarsa. Ipertensione arteriosa moderata dall'età di 50 anni, trattamento con ACE-inibitori: pressione non ben controllata nonostante la terapia.

All'età di 55 anni riscontro di colesterolo totale 350 mg/dl, LDL-Col: 245 mg/dl; HDL-Col. 67 mg/dl; trigliceridi 212 mg/dl.

Peso Kg 75; Altezza cm 159; BMI 29.7; PAos 150/90.

Glicemia a digiuno 88 mg/dl; OGTT nella norma; funzionalità epatica, renale e tiroidea nella norma.

Viene posta diagnosi di Dislipidemia mista familiare e consigliato un trattamento con dieta, attività fisica, terapia farmacologica con statine (Pravastatina 40 mg/die) con consiglio di controllo del peso corporeo, dell'assetto lipidico, di CK, AST, ALT. Dopo circa due mesi la paziente si presenta nell'ambulatorio con i seguenti esami: colesterolo totale 268 mg/dl, LDL 171, HDL 66, trigliceridi 223 mg/dl, AST, ALT, CPK nella norma, ma lamentando sanguinamenti gengivali ed emorroidali ed una importante stomatite.

Quale atteggiamento avreste adottato?

- Stop pravastatina?
- Riduzione del dosaggio a 20 mg?
- Passaggio ad altra categoria di farmaci ipolipemizzanti?

Gli accertamenti ematologici relativi alla coagulazione sono risultati nella norma; normali le percentuali di leucociti e piastrine, lieve anemia microcitica sideropenica, lieve incremento della PCR.

Nei mesi successivi la paziente è stata alternativamente sottoposta a terapie con simvastatina (20 mg);

atorvastatina (20 mg-10 mg), fluvastatina (20 mg), sempre dimostrando un ottimo effetto sulla correzione dei valori dei lipidi, ma sempre con la comparsa della stessa sintomatologia: gengivorragie, stomatite, sanguinamenti emorroidali.

Allo stop delle terapie con statine i lipidi plasmatici risalivano rapidamente ai valori patologici d'esordio (colesterolo totale 323 mg/dl, LDL 216 mg/dl, HDL 62 mg/dl, trigliceridi 223 mg/dl), ma la sintomatologia soggettiva scompariva.

Le visite odontostomatologiche confermavano il quadro iperemico locale durante il trattamento, ma escludevano patologia del cavo orale.

Il tentativo terapeutico alternativo con colestiramina cloridrato è risultato poco efficace e il farmaco non tollerato per disturbi gastrointestinali (no sanguinamenti); l'uso degli omega-3 scarsamente efficace sul colesterolo totale e LDL, parzialmente sui trigliceridi.

- Le statine possono interagire sulla cascata coagulativa?
- Possono favorire la comparsa di emorragie a carico dell'apparato digerente o di altri apparati?
- Esistono correlazioni tra l'impiego delle statine e comparsa di patologie a livello del cavo orale?

In considerazione dell'elevato rischio cardiovascolare della paziente (> 30%), della presenza di una Sindrome Metabolica, della difficoltà nel controllo degli altri fattori di rischio (ipertensione ed obesità) e dell'ottima risposta dimostrata sulla correzione della dislipidemia con l'impiego delle statine, è stato fatto un ulteriore tentativo prescrivendo alla paziente Rosuvastatina 10 mg al dì.

Dopo due mesi la paziente presentava: altezza 159 cm, peso Kg 71.5, BMI 28.3, circonferenza addominale 104 cm, PAos 148/90, colesterolo totale 214 mg/dl, LDL 104 mg/dl, HDL 68 mg/dl, triglice-

ridi 158 mg/dl, ma riferiva la comparsa di “bruciori” al cavo orale con frequenti sanguinamenti locali.

Come ultimo tentativo è stata prescritta una terapia con Rosuvastatina 10 mg a gg alterni. Dopo un mese i valori dei lipidi sono: colesterolo totale 232 mg/dl, LDL 129 mg/dl, HDL 73 mg/dl, trigliceridi 168 mg/dl. La terapia risulta essere ben tollerata e non è ricomparsa la sintomatologia.

Bibliografia

1. Undas A, K. Brummel-Ziedins E, Mann KG.

Statins and Blood Coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25: 287-94.

2. Mäkelä M, Lindy S, Lindy O, Suomalainen K. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 2008, 8: 16-23.
3. Torpet A, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004, 15: 28-46.

Caso clinico 2

Giulio Doveri, Emma Lillaz

SC di Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Umberto Parini, Aosta

Signora di 52 anni si presenta dal medico curante per diarrea da 2 giorni dopo l'assunzione di decotto di erbe lassative che la paziente assume regolarmente per stipsi. All'anamnesi fisiologica si segnala: menarca a 12 anni e menopausa chirurgica a 42 anni. È fumatrice di 10 sigarette/die da almeno 20 anni e assume moderate quantità di alcool (15 g/die), non presenta familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione o diabete. All'anamnesi patologica si segnala ipertensione arteriosa nota da qualche anno, in trattamento con idroclorotiazide e amlodipina, isteroannessiectomia 10 anni prima, glaucoma in trattamento.

L'esame fisico mostra: PA 120/80, FC 92 bpm ritmico, BMI 29, circonferenza vita 102 cm; mucose lievemente disidratate; esame obiettivo cardiaco e polmonare nella norma; l'addome si presenta espanso meteorico, trattabile con iperperistaltismo all'auscultazione; non edemi declivi.

A questo punto il medico curante decide di prescrivere alcuni accertamenti ematochimici per escludere sequele legate all'assunzione di erbe medicinali e un controllo dell'assetto lipidico, visto che l'ultimo screening risaliva a 6 anni prima. Consiglia alla paziente di aumentare la quantità di liquidi e di assumere integratori di sali minerali fino a normalizzazione dell'alvo e la rivede a distanza di una settimana, a risoluzione del quadro clinico, con gli

esami prescritti.

PAO 150/90, FC 82 bpm ritmico, emocromo nella norma, creatinemia 1.1 mg/dL (< 1.3), sodio 140 mEq/L (133-144), potassio 3.1 mEq/L (3.3-4.9), AST 23 U/L (< 37), ALT 22 U/L (< 40), CK 194 U/L (< 195), glicemia a digiuno 105 mg/dL (65-110), colesterolo totale 303 mg/dL, trigliceridi 381 mg/dL, HDL 35 mg/dL, LDL calcolato secondo la formula di Friedewald 192 mg/dL.

Quesiti:

- Quali ipotesi fareste per la dislipidemia?
- Il medico decide di iniziare la terapia con statina (atorvastatina 10 mg), associata ad una dieta a ridotto contenuto lipidico e, visti i valori pressori e l'ipokaliemia, aggiunge ACE-I (enalapril 20 mg).

A distanza di 3 mesi rivede la paziente con gli esami. La signora lamenta astenia, debolezza muscolare e dolore agli arti inferiori se cammina a lungo. Esame obiettivo nella norma. PAO 140/90, FC 78 bpm ritmico, creatinemia 0.99 mg/dL, sodio 144 mEq/L, potassiemia 3.2 mEq/L, AST 23 U/L, ALT 22 U/L, CK 402, glicemia 130 mg/dL, colesterolo totale 260 mg/dL, trigliceridi 300 mg/dL, HDL 35 mg/dL, LDL 165 mg/dL.

Quesiti:

- Quali ipotesi diagnostiche fareste?
- Quali provvedimenti diagnostico-terapeutici prendereste?

Room 5

Controversies in the management of acromegaly

Chairs: F Camanni, R Cozzi

Trattamento di prima scelta dell'acromegalia: terapia chirurgica

Marco Losa, Olga Passarin, Pietro Mortini

Cattedra di Neurochirurgia, IRCCS San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

Lo scopo principale del trattamento dell'acromegalia è quello di normalizzare in modo definitivo la secrezione di GH e IGF-I. La disponibilità di efficaci terapie mediche ha indotto a ridiscutere se la terapia chirurgica debba tuttora essere consigliata come prima scelta terapeutica.

Scopo della nostra presentazione è quello di illustrare i risultati della chirurgia, sia in termini di efficacia che di effetti collaterali, e di riassumere i suoi vantaggi quando utilizzata come prima scelta terapeutica.

Risultati casistiche chirurgiche

La remissione dell'acromegalia dopo intervento chirurgico è usualmente definita come la soppressione del GH < 1 µg/L dopo carico orale di glucosio e la normalizzazione dei livelli di IGF-I. Utilizzando questo criterio, l'intervento chirurgico effettuato da chirurghi esperti in patologia ipofisaria porta a immediata remissione circa il 60% dei pazienti (1-3). La probabilità di remissione è più alta nei pazienti con microadenoma o con macroadenoma senza estensione parasellare. Anche un livello basale relativamente basso di GH favorisce un buon esito chirurgico. La probabilità di recidiva dopo guarigione è piuttosto bassa, circa 5-8% a 5 anni.

La probabilità di complicanze della chirurgia è bassa. Complicanze gravi di tipo neurologico o cardiovascolare sono riportate in circa l'1-2% degli interventi per via transfenoidale (1-3). La probabilità di causare un deficit ipofisario di nuova insorgenza è pure minima, attorno al 2-3% (2, 3). Tale rischio è

controbilanciato dalla probabilità (20-50%) di recuperare deficit ormonali presenti prima dell'intervento chirurgico (2). Molto maggiore è invece il rischio di causare deficit ipofisari quando l'intervento viene effettuato per via transcranica (2).

Vantaggi della terapia chirurgica quale prima scelta

Un ovvio vantaggio della terapia chirurgica è la rapida discesa dei valori di GH nei primi giorni dopo l'intervento, con conseguente miglioramento della sintomatologia clinica. Inoltre, i sintomi compressivi, quali cefalea e deficit visivi, migliorano rapidamente dopo intervento chirurgico, indipendentemente dal raggiungimento della remissione biochimica della malattia. Non sono stati finora eseguiti paragoni formali dei costi fra le due modalità di trattamento. Tuttavia, da una serie di dati indiretti si evince che la terapia chirurgica ha un miglior rapporto costi/benefici rispetto alla terapia medica, soprattutto quando si considerino lunghi periodi di tempo (4). Anche quando non risolutiva, la terapia chirurgica facilita l'efficacia delle altre forme di trattamento, quali la radioterapia e la stessa terapia medica (5), mentre il contrario non è dimostrato (3).

Conclusione

L'intervento neurochirurgico può essere consigliato come l'approccio terapeutico di prima scelta nella maggior parte dei pazienti con acromegalia attiva, purchè effettuata in centri specializzati nella chirurgia ipofisaria.

Bibliografia

1. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 4072-7.
2. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of "cure". *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 379-87.

Advances in medical therapy of Acromegaly

Annamaria Colao

Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology, section of Endocrinology, University "Federico II" of Naples

The approach to the treatment of acromegaly has been changed in recent years by the increasing availability of reliable IGF-I assays, the demonstration that good biochemical control reduces the mortality rate to that of the normal population, and the availability of new pharmacological options for treatment of acromegaly.

Somatostatin analogues are a cornerstone of medical therapy for acromegaly. The control of GH and IGF-I excess, and the improvement of the symptoms and the cardiomyopathy, are all established benefits of the therapy. Generally somatostatin analogues are administered as adjuvant treatment after unsuccessful surgery. However, a bulk of evidence is being accumulated indicating that these drugs are helpful as first-line treatment in some patients with active acromegaly.

Dopamine-Agonists

In a collection of 28 series including over 500 patients with acromegaly, bromocriptine lowered GH levels below 10 µg/l in 50% of the cases, below 5 µg/l in 10-20% of them, and tumor shrinkage occurred in only 10-15% of cases. Promising results have been recently reported during the treatment with cabergoline (CAB), a selective dopamine D₂-receptor agonist. Abs et al in a multicenter study observed that CAB at the maximal weekly dose of 3.5 mg induced normalization of IGF-I levels in 39% of cases and significantly reduced IGF-I levels in another 28%. Tumor shrinkage was demon-

strated in 13 of 21 patients with tumor reduction of 50% in 5 GH/PRL-secreting adenomas. In another study, CAB was administered to 18 acromegalic patients: 10 previously shown to be sensitive to dopamine-agonists and 8 shown to be resistant to somatostatin analogs. GH levels decreased below 2 µg/l in 5 patients, and between 2 and 5 µg/l in another 5 patients, while IGF-I levels were suppressed below 50% of baseline in 8 patients and normal age-adjusted IGF-I values were reached in 5 patients (27%); tumor shrinkage was documented in the 3 patients whose pituitary imaging was repeated during treatment.

Somatostatin-analogs

However, somatostatin analogs have been widely shown more effective than dopamine-agonists in acromegaly. Octreotide (OCT), a long-acting synthetic somatostatin analog with a half-life of 80-100 min, reduced GH in over 90% of patients suppressing GH levels <5 µg/l in half of them. A combined analysis of 557 patients treated world-wide showed that octreotide administration normalized IGF-I levels in 48.5% and shrank tumor size (<20% of baseline size) in 40.3% of patients. This latter effect seems to favor the complete removal of macroadenomas at surgery, and reduce intra-operative manipulation of adjacent structures. In addition, further tumor shrinkage was documented after the 1st year of treatment with sc OCT lasting until the 4th year of treatment: the total volume decreased

in 16 of 18 patients by a mean of 37%. Beside the achievement of disease control in more than half of the patients, tumor size was reported to be reduced after lanreotide (LAN) treatment in approximately 20% of patients. A recent survey study in 118 patients with acromegaly treated for 24 months with LAN, 25 of whom newly diagnosed, demonstrated that after 6, 12 and 24 months of therapy, disease control was achieved in 63-77% of patients. Reduction in tumor size was documented in 5 out of 23 naive patients (22%), and in 5 (5.9%) of 84 OCT-pretreated patients with evident tumor remnant. Using the slow-release formulation of OCT (OCT-LAR) reductions in GH levels below 5 µg/l were recorded in 86-100%, below 2 µg/l in 39-75% and below 1 µg/l in 24-40% of patients; shrinkage of the adenoma by greater than 20% was recorded in 71.8% of patients.

Rate of GH and IGF-I control after octreotide-LAR given as first-line treatment ranges 45-55% of patients but, importantly, a clinically significant tumor shrinkage of more than 20% has been reported in a number of studies. Two recent analyses of the literature revealed that for patients who experienced significant shrinkage, an approximate 50% decrease in pituitary mass is achieved when a somatostatin analogue is used exclusively, or before surgery or radiotherapy, i.e. 231 of 448 patients (52%) vs 52 of 248 patients (21%).

A recent study, involving 99 patients with acromegaly receiving either octreotide-LAR or lanreotide as first-line treatment, showed that 75.5% of

patients had $\geq 25\%$ tumor shrinkage after 12 months of therapy with a significant increase of tumor mass occurring in only 2.1% of patients (uncontrolled during treatment). Interestingly, best predictor of tumor shrinkage was post-treatment IGF-I.

Very recently the results of the first randomized study aiming at comparing the outcome of first-line octreotide-LAR vs. surgery in the treatment of acromegaly have becoming available. In the study were recruited 104 male or female patients, with untreated acromegaly, enrolled in a 50-week, randomized study. Results showed that in contrast to the surgery group, patients randomized to octreotide LAR had at baseline a lower mean age, and approximately twice higher mean serum GH concentration and tumor volume. Treatment success rates after 24 weeks of therapy were 43% and 51% for the octreotide-LAR and surgery groups, respectively, and by week 48, 40% and 48%, respectively. Both groups studied had significant ($> 20\%$) tumor shrinkage: 73% of patients in the octreotide LAR group and 95% in the surgery group.

GH-receptor antagonist

The GH-receptor antagonist, pegvisomant, inhibits IGF-I secretion in 70-97% of patients. Recent data suggest the cost-effectiveness of a combined treatment with GH antagonist and somatostatin analogues. This combined scheme could also avoid the risk of tumor enlargement with the sole pegvisomant. The most important side-effects is an increase of liver transaminases in approximately 6% of cases.

Options for uncontrolled acromegaly

Silvia Grottoli

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOU San Giovanni Battista di Torino

Le opzioni terapeutiche dell'acromegalia comprendono la chirurgia, la radioterapia e la terapia farmacologica. Il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla chirurgia e, nei casi in cui risulta controindicata o senza evidenza di possibilità di guarigione, dalla terapia medica con analoghi della somatostatina (SSA) ± D2-agonisti. Nei pazienti non controllati (insuccesso chirurgico, resistenza o

intolleranza al trattamento farmacologico) e in presenza di persistente attività di malattia le possibilità terapeutiche sono rappresentate da: 1) reintervento chirurgico, le cui probabilità di successo sono basse a fronte di importanti effetti collaterali; 2) radioterapia; 3) l'antagonista recettoriale del GH, pegvisomant (PEGA).

PEGA rappresenta l'unico membro di una nuo-

va classe di farmaci sintetizzato specificatamente per bloccare la dimerizzazione, e quindi l'attività, del recettore del GH. Il blocco recettoriale determina l'inibizione della sintesi di IGF-I e rappresenta attualmente l'approccio più innovativo per trattare l'acromegalia. È stato dimostrato che PEGA somministrato in monodose giornaliera inibisce la sintesi di IGF-I in modo dose-dipendente.

I trial di studio riportavano che PEGA normalizzava i livelli di IGF-I nel 92% dei pazienti. Parallelamente alla riduzione dei parametri ormonali, è stata osservata una riduzione dose dipendente del "ring size", strettamente correlato con IGF-I, dell'edema sottocutaneo e della sudorazione. I successivi dati osservazionali hanno documentato che la percentuale di pazienti con valori di IGF-I normali per età è inferiore (76.3%) a quella attesa. Questi risultati non sembrano imputabili ad una minore efficacia del farmaco, quanto piuttosto all'utilizzo nella pratica clinica di dosaggi inferiori a quelli ottimali. La mancanza di feed-back esercitata dalla riduzione dei livelli di IGF-I determina un parallelo incremento dose dipendente dei livelli di GH. L'incremento reale dei livelli di GH può essere però determinato solo utilizzando kit di dosaggio specifici.

Infatti, i kit disponibili in commercio non distinguono tra GH nativo e PEGA, analogo del GH geneticamente modificato. Pertanto, è sconsigliato effettuare di routine la determinazione del GH durante trattamento. L'azione di PEGA è esclusivamente periferica e non a livello ipofisario. I primi studi hanno valutato con attenzione se l'assenza di un effetto centrale e la riduzione del feed-back esercitato da IGF-I sulla secrezione di GH potesse indurre un incremento della dimensioni tumorali.

La maggior parte degli studi ha dimostrato che la percentuale di pazienti con documentato incremento tumorale è assai ridotta (5%) e non sempre correlato al trattamento con PEGA. D'altra parte, in alcuni soggetti è stata osservata una riduzione volumetrica dell'adenoma durante PEGA, suggerendo che tali modificazioni esprimono per lo più un'evoluzione spontanea di alcuni adenomi piuttosto che un effetto di PEGA.

I risultati più interessanti sono quelli sulle complicanze di malattia ed in particolare sul metabolismo glicidico e sulla cardiopatia acromegalica. L'in-

tolleranza glicidica e il diabete mellito sono presenti in circa il 50% dei pazienti affetti da acromegalia e sono tra i fattori più importanti nel determinare l'aumentato rischio cardiovascolare in questi pazienti.

È stato chiaramente dimostrato che PEGA riduce i livelli di glicemia, di HbA_{1c} e la sensibilità insulinica nei pazienti acromegalici, sia diabetici sia non diabetici. Il miglioramento dei parametri metabolici sembra solo in parte dipendente dal controllo ormonale. Infatti, la riduzione dei livelli di glicemia e HbA_{1c} si verifica anche in pazienti senza livelli di IGF-I normali, in modo più significativo se diabetici, suggerendo che il blocco del recettore del GH esercita un'azione di controllo sul metabolismo glucidico con meccanismi indipendenti. Questo dato è particolarmente interessante se si considera che gli SSA possono invece peggiorare il controllo metabolico nei pazienti acromegalici, favorendo l'insorgenza di insulino-resistenza.

Recentemente è stato dimostrato che PEGA migliora la morfologia e la performance cardiache nei pazienti acromegalici. È stato documentato che un trattamento prolungato con PEGA (18 mesi) riduce la massa miocardica, l'ipertrofia ventricolare sinistra e aumenta la frazione di eiezione.

Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati dalle reazioni in sede di iniezione, dall'epatotossicità e dall'incremento volumetrico dell'adenoma. Tra le reazioni in sede di iniezione, le più frequenti sono il dolore o l'eritema.

Questi effetti sono per lo più di modesta entità e transitori. In una minoranza di pazienti nella sede di somministrazione è stata dimostrata una lipoipertrofia. Alcuni autori hanno recentemente suggerito che l'ipertrofia adiposa possa essere dovuta all'effetto del blocco del recettore del GH su un enzima adipocitario (11-β-OH-steroidodeidrogenasi; 11-HSD) responsabile della conversione del cortisone inattivo a cortisolo attivo. Il GH, infatti, svolge un'azione inibitoria su questo enzima e il suo blocco favorirebbe la sintesi e quindi l'azione del cortisolo a livello del tessuto adiposo sottocutaneo. Non esistono studi di follow-up che dimostrino l'evoluzione di tale manifestazione dopo sospensione del trattamento.

In circa il 9% dei pazienti è stato osservato un incremento degli enzimi epatici. Nel 5% dei casi

l'incremento degli enzimi epatici è stato di 3 volte rispetto ai limiti di normalità e ha indotto la sospensione del trattamento. Nella maggior parte dei casi il follow-up o la sospensione del trattamento ha determinato la normalizzazione dei parametri. Lo studio tedesco di sorveglianza (German Acrostudy) ha documentato che l'incremento enzimatico era più frequente nei pazienti pre-trattati con SSA o con colelitiasi. I presupposti per un incremento farmacocorrelato delle dimensioni del tumore sono stati già sottolineati.

Nel German Acrostudy solo in 7/229 (5.2%) casi si è potuto dimostrare un incremento significativo del volume dell'adenoma. In 3 casi l'incremento volumetrico era presente anche prima dell'inizio di PEGA e nei restanti 4 casi o non era significativo (2) o esprimeva il rebound dopo sospensione di SSA che avevano determinato shrinkage (2).

Bibliografia

1. Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, Van Der Lely AJ. Growth Hormone Receptor Antago-

nists. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1503–11.

2. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5684–91.
3. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 476–82.
4. 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.

Spot clinical cases

Marcella Montini

USS Dipartimentale di Neuroendocrinologia, Ospedali Riuniti Bergamo

L'acromegalia è una malattia caratterizzata da ipersecrezione di ormone della crescita (GH), per la maggior parte dei casi dovuto alla presenza di un adenoma ipofisario.

Descriviamo il caso, di un paziente maschio di 44 anni, fumatore, normoteso, facies acromegalica, diabete mellito tipo II di recente riscontro.

Alla diagnosi IGF-1 921 ng/mL (vn 71-360 ng/mL), incremento paradossale di GH dopo curva da carico con glucosio; la valutazione della restante funzionalità ipofisaria ha evidenziato ipogonadismo ipogonadotropo.

Alla RMN ipofisi, macroadenoma con infossamento del pavimento della sella, deviazione del peduncolo ipofisario e modica espansione sovrasellare, non invasione dei seni cavernosi.

Comorbilità: diabete mellito tipo II, polineuropatia sensitiva assonale dei 4 arti, sindrome del tunnel carpale bilaterale, iniziale sindrome delle apnee ostruttive, lieve ipertrofia del ventricolo sinistro.

Considerazioni

- Una volta posta diagnosi di acromegalia, verranno analizzati gli esami da eseguire per indagare le comorbilità nel paziente, con particolare riguardo alla patologia cardiaca, come dimostrato dai dati recenti della letteratura.
- Oltre alle indagini volte ad evidenziare le comorbilità presenti, particolare attenzione deve essere posta alla valutazione, con appositi questionari, della qualità della vita del paziente affetto da acromegalia.

- La flow-chart per la cura dell'acromegalia prevedeva fino ad alcuni anni fa l'intervento chirurgico quale trattamento di prima scelta. Attualmente vi è ampio dibattito riguardo a quale tipo di trattamento primario sottoporre il paziente per il controllo della malattia, terapia medica o terapia chirurgica, considerando il rapporto rischi/benefici.
- La scelta del farmaco da utilizzare nel trattamento dell'acromegalia va fatta tenendo conto dei possibili effetti collaterali e delle possibili azioni sulle comorbidità, senza trascurare l'efficacia del farmaco o delle possibili associazioni tra più farmaci.
- In caso di insuccesso della terapia medica, va valutata la possibilità dell'effetto del "debulking" in caso di macroadenoma ipofisario con miglioramento della risposta al successivo trattamento medico con analoghi della somatostatina.
- Il mancato controllo della malattia acromegalica con la terapia medica o chirurgica può beneficiare del trattamento con radiochirurgia.
- Diviene sempre più evidente come il trattamento della malattia acromegalica sia un trattamento di tipo multidisciplinare.

Maria Rosaria Ambrosio, Grazia De Paola, Anna Rita Carli, Ettore degli Uberti

Sezione di Endocrinologia-Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapia Avanzate-Università degli Studi di Ferrara

Paziente maschio di 29 anni. All'età di 25 anni riferisce la comparsa di parestesie agli arti superiori, sudorazioni e dolori articolari diffusi, necessità di aumentare le dimensioni degli anelli e il numero delle scarpe. Viene pertanto inviato dal medico curante presso l'ambulatorio endocrinologico. All'esame obiettivo si evidenzia ingrossamento delle estremità acrali, bozze frontali prominenti, diastasi dentaria, gozzo nodulare, obiettività cardio-polmonare nella norma e si pone il sospetto di acromegalia.

Gli esami ormonali mostrano: livelli medi di GH= 33.5 ng/ml; nadir di GH dopo curva da carico orale di glucosio (OGTT)=19 ng/ml; IGF-1=1010 ng/ml; nella norma la restante funzionalità antero-ipofisaria. Viene eseguita una RMN sella con mdc che evidenzia in regione sellare una lesione espansiva di 18x20x15 mm che impronta il chiasma ottico, affonda nel seno sfenoidale, invade le cisterne sovrasellari ed impronta il seno cavernoso dx senza infiltrarlo, il peduncolo ipofisario appare deviato a sinistra. Il campo visivo risulta nei limiti di norma. Viene pertanto posta diagnosi di acromegalia in adenoma ipofisario GH secernente. Inizia terapia con octreotide LAR 30 1 fl im ogni 28 giorni. Dopo

6 mesi la RMN sellare mostra una lieve riduzione delle lesione sellare e gli esami ormonali mostrano livelli medi di GH=25.3 ng/ml e di IGF-1=780 ng/ml. Viene allora sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione di adenoma ipofisario per via transnaso-sfenoidale. A distanza di 4 mesi dall'intervento esegue RMN sellare che mostra un'immagine iperdensa in T1 e T2 in sede sellare paramediana dx di 3x4x5 mm. I livelli medi di GH sono pari a 18.1 ng/ml con nadir dopo OGTT=9.7 ng/ml, IGF-1=654 ng/ml. Viene prescritta terapia con octreotide LAR 30 1 fl im ogni 28 giorni. Dopo un anno alla RMN sellare il residuo risulta stazionario, ed i livelli medi di GH sono pari a 11.3 ng/ml e quelli di IGF-1 pari a 540 ng/ml. Persistono anche se ridotte parestesie, artralgie ed iperidrosi. Visto il quadro clinico ed ormonale si sospende la terapia con octreotide LAR e si inizia terapia con pegvisomant 10 mg 1 fl sc al dì, che viene successivamente aumentata a 15 mg/die. Dopo 6 mesi di terapia i livelli di IGF-1 si normalizzano risultando pari a 250 ng/ml con miglioramento della sintomatologia, i livelli medi di GH risultano pari a 23 ng/ml. La RMN sellare mostra un residuo neoplastico di

6x6x7 mm che ingloba parzialmente il seno cavernoso dx, il peduncolo ipofisario appare deviato a sn nella sua porzione superiore. In corso di terapia con pegvisomant, quindi, a fronte della normalizzazione dell' IGF-1, si è verificato un lieve aumento delle dimensioni del residuo tumorale.

Spunti di discussione

Quali possono essere le cause di incremento della massa tumorale? Storia naturale dell'adenoma? Effetto della terapia con l'agonista recettoriale del GH? Sospensione dell'effetto dell'analogo della somatostatina sulla massa tumorale?

Quali strategie terapeutiche adottare? Quale follow-up?

Bibliografia

1. Frohman LA and Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. *Pituitary*. 2007;10:283
2. Colao A et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-1 levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol*.2006;154:467
3. Schreiber I et al. 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
4. Hodish I and Barkan A. Long-term effects of pegvisomant in patients with acromegaly. *Nat Clin Pract Endocrinol Met*. 2008;4:324.

PRE-CONGRESS SYMPOSIA**14.30-16.30**

Room 2

*Therapy of diabetes mellitus: new skin for old ceremonies***Chairs:** A Aiello, B Law, P Cavallo Perin, P Moghetti**Incretins: a new frontier in diabetes treatment****Andrea Giaccari***Endocrinology, Catholic University, Rome, Italy*

Eating provokes the secretion of multiple gastrointestinal hormones involved in the regulation of gut motility, secretion of gastric acid and pancreatic enzymes, gallbladder contraction, and nutrient absorption. Gut hormones also facilitate the disposal of absorbed glucose through the stimulation of insulin secretion from the endocrine pancreas. The observation that enteral nutrition provided a more potent insulinotropic stimulus compared with isoglycaemic intravenous challenge led to the development of the incretin concept. The first incretin to be identified, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), was purified from porcine intestinal extracts and had weak effects on gastric acid secretion but more potent insulinotropic actions in human beings. A second incretin hormone, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) was identified after the cloning of the cDNAs and genes encoding proglucagon.

Plasma levels of GLP-1 are low in the fasted state, and increase rapidly after eating, reaching 15–50 pmol/L. The circulating levels of intact GLP-1 and GIP decrease rapidly because of enzymatic inactivation, mainly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), and renal clearance. Both GIP and GLP-1 contain alanine at position 2, and hence are excellent substrates for DPP-4. Indeed, DPP-4 is essential for incretin inactivation, and mice with targeted inactivation of the DPP-4 gene have raised levels of

plasma GIP and GLP-1, increased insulin secretion, and reduced glucose excursion after glycaemic challenge. As a result of DPP-4 activity, intact, biologically active GLP-1 represents only 10–20% of total plasma GLP-1.

Exenatide was discovered in the search for biologically active peptides in lizard venom. Exendin-4 shares roughly 50% of its aminoacid sequence with mammalian GLP-1, is encoded by a unique gene in the lizard, and is a potent degradation-resistant agonist at the mammalian GLP-1R. Exenatide has been developed for the treatment of type 2 diabetes. Phase III trials investigated the efficacy of adding exenatide (5 or 10 µg by subcutaneous injection twice daily) to ongoing therapy in patients suboptimally controlled on oral antidiabetic agents (metformin, sulphonylureas, a combination of both, or thiazolidinediones). The starting dose of exenatide is 5 µg twice daily for 4 weeks, followed by an increase to 10 µg twice daily. Exenatide reduced HbA_{1c} concentrations by 0.8–1.0% over 30 weeks, with prevention of weight gain or modest weight loss of 1.5–3 kg. Patients continuing in an open-label extension lost more weight, with the total weight loss reaching 4–5 kg after 80 weeks.

Liraglutide, a partly DPP-4-resistant GLP-1 analogue, contains a Arg³⁴Lys substitution, and a glutamic acid and 16-C free-fatty-acid addition to Lys²⁶. The acyl moiety promotes non-covalent

binding to albumin with 1–2% of liraglutide circulating as the non-albumin-bound free peptide. Liraglutide has a half-life of about 10–14 h after subcutaneous administration in human beings, and can be given as a once daily injection.

The observation that GLP-1 is rapidly degraded by DPP-4 has fostered the development of specific protease inhibitors that prevent the rapid fall of GLP-1 in circulating plasma after eating. Many small-molecule DPP-4 inhibitors have been developed that specifically and potently inhibit DPP-4 activity after oral administration. Presently are already available sitagliptin and vildagliptin.

At a dose of 100 mg once daily, fasting and postprandial glucose concentrations were reduced after 4 weeks of vildagliptin treatment. Plasma glucagon concentrations were suppressed after vildagliptin treatment, together with an increase in the ratio of insulin to glucose. In clinical studies of longer duration, the addition of vildagliptin to patients already given metformin reduced HbA_{1c} by 0.8% after 12 weeks, compared with placebo, and this difference was maintained during an open-label extension for 52 weeks. Indirect evidence from modelling experiments suggests that β -cell function is improved with vildagliptin treatment over 1 year in patients with type 2 diabetes.

Clinical studies have also been reported for sitagliptin. Phase III clinical trial data indicated that sitagliptin is well-tolerated at doses of 100 mg once daily, either as monotherapy, or in combination with metformin or pioglitazone, without significant hypoglycaemia or weight gain. Fewer data are available for other DPP-4 inhibitors in development such as saxagliptin or denagliptin. Thus whether various chemically distinct DPP-4 inhibitors will show significant differences in pharmacokinetic profiles, side-effects, or clinical activity cannot be predicted.

No characteristic pattern of adverse events has been associated with the use of vildagliptin or sitagliptin, despite the large number of potential substrates for DPP-4. In view of the widespread expression of DPP-4 on many cell types, including lymphocytes, there is considerable interest in the long-term safety profile of DPP-4 inhibitors. Although highly selective DPP-4 inhibition seems to be well tolerated in preclinical studies and DPP-

4 inhibitors do not substantially inhibit cell proliferation in experiments with human lymphocytes *in vitro*, considerable additional clinical experience with these agents will be needed before any theoretical safety concerns emerge. Furthermore, given the large number of chemically distinct DPP-4 inhibitors under clinical development, it seems likely that one or more of these agents could be associated with adverse events arising as a result of unique properties attributable to the individual chemical structure, as opposed to a class effect arising as a consequence of inhibition of DPP-4 activity. Non-selectivity for actions on the related enzymes DPP-8, DPP-9, or both, could be of particular importance.

References

1. Inzucchi SE. Incretin enhancers and the evolution of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36 Suppl 2 Incretin: 2-17.
2. Yu BS, Wang AR. Glucagon-like peptide 1 based therapy for type 2 diabetes. *World J Pediatr* 2008, 4: 8-13.
3. Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *J Clin Pathol* 2008, 61: 401-9.
4. Mafong DD, Henry RR. Exenatide as a treatment for diabetes and obesity: implications for cardiovascular risk reduction. *Curr Atheroscler Rep* 2008, 10: 55-60.
5. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 773-84.

Newer pharmacologic approaches to diabetes

Bill Law Jr

Knoxville, Tennessee, USA

Metformin, sulfonylureas, glitinides, and thiazolidinediones have been available for treatment of diabetes mellitus for decades. Like most other medications, these agents all have their potential benefits and risks, with which the meeting attendees are quite familiar. However, many patients are not able to achieve normoglycemia despite taking several of these agents concurrently, or even in combination with insulin. Therefore, there is great international interest in developing additional safe and effective therapeutic options for treatment of type 2 diabetes mellitus. Aggressive control of post-prandial glucose excursions is particularly important in efforts to achieve near-normal glucose levels without significant hypoglycemia.

A brief outline of newer pharmacologic approaches to treatment of type 2 diabetes mellitus follows.

Incretins are intestinal hormones released primarily after meal ingestion. They play an important role in normal glucose homeostasis. The dominant incretin target is Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1). Postprandial levels of GLP-1 are diminished in patients with type 2 diabetes mellitus. Infusions of pharmacologic levels of GLP-1 enhance glucose-dependent insulin secretion, delay gastric emptying, reduce hepatic glucose output by decreasing post-prandial glucagon secretion, and stimulate satiety at a central level, causing appetite reduction and weight loss. An exciting potential benefit from augmentation of GLP-1 effect (shown *in vivo* and *in vitro* in animal studies but not yet demonstrated in humans) is preservation or even enhancement of β -cell function and mass with prevention of cellular apoptosis. This offers the tantalizing potential for actual reversal of diabetes mellitus.

Unfortunately, GLP-1 itself is of limited therapeutic value, since it is rapidly degraded ($T_{1/2} \sim 2$ minutes) by dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV). However, the therapeutic potential of GLP-1 can be

captured either by inhibiting DPP-IV (to raise endogenous GLP-1 levels) or by administering agents that are resistant to DPP-IV degradation and can bind directly to and activate the GLP-1 receptor, thereby mimicking many of the glucoregulatory effects of GLP-1.

Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) Inhibitors

Oral administration; do NOT increase risk of hypoglycemia (when used as monotherapy or combined with metformin or pioglitazone); do NOT inhibit gastric emptying or promote weight loss; weight-neutral. They are particularly effective in reducing post-prandial glucose excursions. There are many DPP enzymes in bodily tissues, so selectivity for the DPP-IV fraction may be important for safety.

Sitagliptin (*Januvia* - Merck) – Taken once daily, well-tolerated. Average A1C reduction is modest (0.6 – 0.8% vs. placebo), but baseline A1C was only 8.0% in main studies. Available in the EU.

Vildagliptin (*Galvus* - Novartis) – Similar potency to Sitagliptin. Approval deferred by US FDA pending additional safety studies; currently available in the EU.

Alogliptin – NDA has been submitted to US FDA.

Saxagliptin, Denagliptin – in phase 3 trials.

Incretin Mimetics

These are proteins, so must be given by injection. Appetite suppression and weight loss despite improved glucose control make these agents particularly attractive in obese diabetic patients. A1C improvement with addition to other oral agents is similar to that seen with addition of glargine.

Exenatide (*Byetta* – Amylin/Lilly) - Synthetic protein first isolated from Gila monster saliva; Structure \sim 51% homologous to native GLP-1; Measurable in plasma for up to 10 hours after injection; given bid; Once-weekly formulation in development; showed better A1C reduction with less

nausea compared to bid in phase 3 trials; Intranasal formulation is also being studied.

Liraglutide (Novo) – 98% homology to native GLP-1. Phase 3 pivotal trial data presented at ADA 6/08. Injected once daily. Similar or greater potency than glimepiride and metformin.

Albiglutide – recombinant HSA/GLP-1 hybrid. T_{1/2} ~ 7 days; AE similar to placebo in limited clinical trials.

AVE0010 – Exendin-4-based mimetic; high affinity for GLP-1 receptor (4X > native GLP-1).

Taspoglutide – long-acting GLP-1 analog; dosed q 1-2 weeks.

Amylinomimetic Agents

Amylin is produced by islet cells and has many effects similar to GLP-1, including delay in gastric emptying, enhancement of satiety with associated weight loss, and reduced postprandial glucagon secretion. It does NOT enhance endogenous insulin secretion.

Pramlintide (*Symlin* – Amylin Pharmaceuticals) is a synthetic amylin analog which has been approved in the USA for use in both type 1 and type 2 patients. Since it is a protein with a relatively short T_{1/2}, it must be given by injection ac.

Dopamine Agonists

It has been observed that decreased dopaminergic tone in the hypothalamus is associated with obesity and insulin resistance. An abstract (#39) recently presented at EASD 2008 in Rome reported that Bromocriptine added to ongoing antihyperglycemic therapy with SU, TZD &/or metformin resulted in an additional 0.6% reduction ($p < 0.0001$) in HbA_{1c} overall, with 0.7-0.9% reductions in patients previously on only monotherapy.

Glucokinase (GK) Activators

In phase 1-2 trials. GK is a rate-limiting enzymatic step in the metabolism of glucose, and acts

as a glucose sensor within pancreatic β -cells and hepatocytes. GK levels are ~50% lower in diabetics vs. non-diabetics, and increasing GK activity results in increased insulin secretion and decreased hepatic glucose production. An abstract (#42) recently reported at EASD 2008 employed a GK activator in a small double-blinded, placebo-controlled randomized dose-escalation trial in 59 patients for 2 weeks, and showed a dose-dependent decrease in fasting glucose of up to 33%, with increases in insulin secretion noted at higher doses but without significant adverse effects in this short trial. Obviously, these promising initial results will need to be confirmed in larger studies, and concerns regarding potential hypoglycemic risks addressed.

Sodium GLucose Transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors

Enhance renal glucose excretion by decreasing proximal tubular glucose resorption. Idea is based on patients born with SGLT-2 mutations that excrete significant glucose in urine yet have no clinical problems. Have potential to both lower blood glucose and reduce weight. Concerns regarding safety data, particularly in patients on diuretics, elderly, those with chronic kidney disease or frequent urinary tract infections will need to be addressed in future studies.

Dapagliflozin - in phase 2/3 trials. Data presented at EASD reported 389 treatment-naïve type 2 diabetic patients randomized to several doses of dapagliflozin or metformin. Urinary glucose increased from 6-11 g/day at baseline to 52-85 g/day by week 12, and was associated with a loss of 2.5-3.4 kg body weight (vs. 1.2 kg with placebo and 1.7 kg with metformin) and 0.7% decrease in A1C.

Remogliflozin – in phase 2 trials.

Do insulin analogs withstand their cost?

Paolo Di Bartolo

UO di Diabetologia, Dip Malattie Digestive e Metaboliche, AUSL Provincia di Ravenna

Lo studio CODE-2 ha evidenziato come il diabete abbia un impatto sulla spesa sanitaria pari, quasi, al 20% della Spesa Sanitaria Nazionale totale e come il costo dei farmaci antidiabetici rappresenti in Italia solo il 20% della spesa complessiva di gestione del diabete. Dati non diversi sono stati evidenziati dall'osservatorio ARNO, 10 anni di prescrizione farmacologica alle persone con il diabete. Nel 2006, della spesa totale per il farmaco nelle persone con il diabete, solo il 19% era da attribuire alla voce relativa alla terapia ipoglicemizzante, il restante 81% risultava relativo alla spesa per il farmaco per il controllo del rischio cardiovascolare, statine, ipotensivi, antiaggreganti.

È opportuno segnalare come oltre il 50% della spesa per gli agenti ipoglicemizzanti risulti riferibile al trattamento insulinico. Secondo i dati estratti dai file AMD 2007, il 28% degli oltre 123.000 pazienti seguiti in 91 centri di diabetologia Italiani risulta trattato con insulina. Tale trattamento risulta inoltre in aumento di anno in anno del 37%.

A causa dell'introduzione, fra il 1997 ed il 2006, degli analoghi dell'insulina ad azione rapida e lenta, la spesa per la terapia insulinica in Italia risulta incrementata nello stesso periodo del 113%.

Alla luce di queste considerazioni e della consapevolezza della non "illimitatezza" delle risorse, è doveroso, quindi, porsi la domanda: "Quando prescrivo gli analoghi dell'insulina spendo bene, o sottraggo alla assistenza delle persone con il diabete risorse che potrebbero essere allocate su altri interventi?".

La recente pubblicazione dei dati di follow-up a 30 anni dello studio UKPDS ha evidenziato come l'instaurazione di un trattamento ipoglicemizzante aggressivo, fin dal primo momento dopo la diagnosi del diabete, determini una caduta significativa del rischio di IMA e morte per ogni causa. Nel mese di settembre 2008, inoltre, sono stati presentati i dati dello studio VADT, che voleva verificare se l'intensificazione del controllo glicemico, in pazienti con

lunga storia di malattia ed elevato rischio cardiovascolare (CV), determinasse una diminuzione del numero di eventi cardiovascolari. Questa ipotesi non è stata dimostrata, ovvero il rischio CV non pare beneficiare, in questa tipologia di pazienti, di una intensificazione del controllo glicemico. In questo trial, invece, così come era già stato suggerito sulla base dei dati dello studio ACCORD, è apparsa evidente una relazione strettissima fra il numero di episodi ipoglicemici maggiori e la mortalità cardiovascolare.

La terapia insulinica con analoghi dell'insulina ha dimostrato in questo senso un impatto favorevole. Infatti, sia in trial clinici controllati, sia in meta-analisi è stato possibile evidenziare per gli analoghi ad azione lenta una riduzione del rischio assoluto di ipoglicemie totali e notturne, mentre per gli analoghi rapidi è stata documentata la capacità di migliorare il controllo glicemico, rispetto alle insuline umane solubili, senza un concomitante aumentato rischio di ipoglicemie. Dobbiamo, inoltre, ricordare come proprio la paura dell'ipoglicemia rappresenti, per il paziente, una delle barriere più importanti nei confronti della intensificazione del trattamento e del conseguente raggiungimento del buon controllo glicemico.

La caduta del rischio di ipoglicemie severe e minori rende ragione dei risultati favorevoli all'uso degli analoghi dell'insulina documentata negli studi di farmaco-economia, in termini di costo-beneficio e di costo-efficacia, sia per gli analoghi rapidi, sia per gli analoghi ad azione lenta dell'insulina.

Quando valutiamo i benefici di un trattamento con gli analoghi dell'insulina, dobbiamo fare riferimento, oltre alla riduzione del rischio di ipoglicemia con la possibile caduta del rischio CV, ed oltre al favorevole profilo di costo-efficacia, anche all'impatto del trattamento su fattori più difficilmente misurabili, come ad esempio la qualità e la flessibilità dello stile di vita. Il superamento di alcuni dei limiti delle insuline umane, con i quali abbiamo convissuto fino

alla disponibilità di Lispro nel 1997, permette, come documentano ripetuti RCT, un miglioramento della qualità della vita (QoL). La necessità di iniettare l'insulina regolare 30-45 minuti prima del pasto, l'incapacità di coprire in maniera appropriata il piccolo iperglicemico post-prandiale, la difficoltà dell'aggiustamento della dose in funzione del quantitativo di carboidrati introdotti con l'alimentazione, una importante variabilità nell'assorbimento intra ed inter-personale con una conseguente imprevedibilità nella risposta glicemica, rappresentano solo alcuni dei limiti che la disponibilità degli analoghi ad azione rapida e lenta dell'insulina ha consentito di superare, con un conseguente miglioramento della QoL dei pazienti insulino trattati.

In conclusione, l'uso degli analoghi dell'insulina pare offrire vantaggi, rispetto alle insuline umane, che si manifestano con un costo-efficacia favorevole e clinicamente in un evidente miglioramento della QoL. Inoltre, la confermata necessità di ottimizzare il controllo glicemico, fin dal primo momento di diagnosi del diabete, e l'esigenza di preservare dal rischio di ipoglicemia i pazienti più compromessi da una lunga storia di malattia, o da complicanze CV, ci induce alla ricerca di strumenti terapeutici, quali gli analoghi dell'insulina, che, pur consentendo un atteggiamento aggressivo nei confronti del controllo glicemico, renda minimo il rischio di ipoglicemia.

Bibliografia

1. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy. *Treatments in Endocrinology* 2003, 2: 121-33.
2. De Rosa M, Marchesini G. OSSERVATORIO ARNO DIABETE. Analisi di dieci anni di prescrizioni. http://osservatorioarno.cineca.org/convegna/diabete/doc/diabete_2006.pdf. (visitato il 1 Settembre 2008)
3. Rossi MCE, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, on behalf of the AMD Annals Study Group. Baseline quality of care data from a quality improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care*, published online ahead of print August 11, 2008.
4. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Matthews DR, Andrew HW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, September 10, 2008 online.
5. DeVries JH, Nattrass M, Pieber TR. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? *Diab Metab Res Rev* 2007, 23: 441-54.
6. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2008, Jul 29 Online

Room 3

*Clinical management of neuroendocrine tumors***Chairs:** S Artale, G Boccuzzi**Biotherapies: how, where and when?****Alfredo Berruti***Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Azienda Ospedaliera San Luigi, Orbassano (Torino)*

Gli analoghi della somatostatina e gli interferoni sono stati per lungo tempo le uniche terapie biologiche disponibili per il trattamento di pazienti con tumore neuroendocrino. Negli ultimi anni, tuttavia, l'armamentario del clinico si è arricchito con l'avvento di farmaci a bersaglio molecolare. I problemi che si pongono sono:

- 1) in quali pazienti impiegare le terapie biologiche?
- 2) Quando impiegarli, cioè in quale momento della storia naturale dalla malattia?
- 3) Quali terapie utilizzare?
- 4) Quali le possibili combinazioni?

La risposta a tutte queste domande la si deve cercare nei pochi studi sinora condotti, di piccole dimensioni, molto spesso non randomizzati.

Le bioterapie rappresentano il trattamento sistemico di scelta per pazienti con carcinoma neuroendocrino ben differenziato metastatico (secondo la classificazione WHO), non suscettibile a chirurgia con intento radicale. I farmaci di prima istanza sono gli analoghi della somatostatina, in grado di controllare efficacemente le sindromi endocrine e in rari casi di indurre remissioni obiettive.

Gli analoghi della somatostatina attualmente in commercio, octreotide e lanreotide, sono attivi nei confronti dei recettori di tipo 2 e, in minor misura, di tipo 5. La recente disponibilità di analoghi a più ampio spettro di attività, potrebbe incrementare l'efficacia di questa classe di farmaci. Il SOM230, analogo attivo nei confronti dei recettori di tipo 1,2,3 e 5, ha mostrato, in uno studio di fase II in pazienti con carcinoma neuroendocrino ben differenziato in progressione sintomatologica durante octreotide, di

ottenere remissioni dell'iperincretazione ormonale in un terzo circa dei pazienti.

In pazienti con carcinoma neuroendocrino ben differenziato in progressione clinica con gli analoghi della somatostatina, sono stati testati farmaci a bersaglio molecolare. L'angiogenesi, notoriamente iperattivata in questi tumori, e la via metabolica PI3K/AKT/mTOR sono stati i "bersagli" più frequentemente considerati. Farmaci antiangiogenetici, come bevacizumab (anticorpo monoclonale anti-VEGF circolante), sunitinib e sorafenib (piccole molecole "multitarget" in grado di inibire i recettori per VEGF e PDGF), hanno ottenuto remissioni obiettive nel 10% circa dei pazienti. Simili risultati (5-20% di remissioni obiettive) sono stati ottenuti con farmaci (piccole molecole) inibitori di mTOR, come temsirolimus ed everolimus. È probabile, quindi, che questi farmaci siano destinati ad essere registrati con l'indicazione: carcinoma endocrino ben differenziato avanzato in progressione con analoghi della somatostatina.

La chemioterapia convenzionale (sommministrata a cicli intervallati di 21 giorni) non ha notoriamente indicazione nel trattamento di pazienti con carcinoma ben differenziati. Recentemente, tuttavia, si è evidenziato come si potesse ottenere un effetto antiangiogenetico somministrando basse dosi ravvicinate di chemioterapici (chemioterapia metronomica). Presupposti teorici suggeriscono inoltre un possibile sinergismo fra chemioterapia metronomica e farmaci antiangiogenetici. L'associazione di temozolomide (farmaco chemioterapico alchilante, somministrato per via orale alla dose di 150 mg/m²/die a settimane alterne) con talidomide (farmaco antiangiogenetico,

somministrato alla dose di 50-400 mg/die per os) in uno studio di fase II ha mostrato un interessante tasso di remissioni obiettive del 25% in pazienti con carcinoma neuroendocrino di varia origine. La temozolomide allo stesso dosaggio è stata altresì testata in uno studio successivo in associazione con bevacizumab in pazienti con carcinoma neuroendocrino avanzato, ottenendo remissioni obiettive nel 24% dei pazienti con neoplasia pancreaticata e 0% nei pazienti con neoplasia a partenza intestinale.

La Rete Oncologica Piemontese ha recentemente condotto uno studio di fase II, con l'obiettivo di testare l'attività di una associazione octreotide LAR e 5-fluorouracile, somministrato in infusione endovenosa protratta alla dose di 200 mg/die, come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma neuroendocrino ben differenziato a partenza dal tratto gastro-entero-pancreatico. In questo studio è stato ottenuto un promettente tasso di remissioni

obiettive del 20% circa. Questi risultati incoraggianti ci hanno stimolati a disegnare un secondo studio di fase II, in cui un analogo del fluorouracile somministrato per via orale, la capecitabina, viene associato a bevacizumab e octreotide (protocollo Xelbevoct) in pazienti con carcinoma neuroendocrino ben differenziato localmente avanzato e metastatico. Lo studio è tuttora in corso.

In conclusione, gli analoghi della somatostatina rimangono i farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con carcinoma neuroendocrino ben differenziato avanzato non suscettibile di terapia chirurgica. Recentemente farmaci ad attività antiangiogenetica e farmaci inibitori di mTOR hanno dimostrato attività promettenti. Associazioni potenzialmente interessanti sono analoghi della somatostatina ed inibitori di mTOR e chemioterapia metronomica e farmaci antiangiogenetici. Tali sinergismi però necessitano di ulteriori conferme.

Loco-regional treatment of liver metastasis

Claudio Maurizio Pacella, Silvia Nasoni and Enrico Papini

Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Italy

The management of neuroendocrine tumors (NETs) is complex. Although NETs can affect a variety of organ systems, hepatic metastatic disease lends itself to a wide range of interventional treatments options. Curative surgery should always be considered but is rarely possible due to the diffuse nature of the disease. Eighty-three percent of patients treated with surgical resection survived for 3 years, compared with 31% of patients treated with medical therapy or embolization¹. Unfortunately, less than 20% of patients present with surgically manageable disease. Most patients present with extensive bilobar disease or bulky tumor that require alternative therapy. Nonprogressive asymptomatic disease may be simply observed initially. Symptomatic residual disease can be treated initially with a trial of somatostatin analog therapy. Refractory, unresectable, or recurrent disease with hepatic predominance is the domain of the interventional ra-

diologist. Careful patient selection is needed, as is tailoring of the treatment to the therapeutic goal in a given patient. This goal may be: (a) palliation of hormonal symptoms, (b) reduction of tumor bulk, or (c) even conversion to resectable status. Performance status and extent of hepatic disease involvement should be evaluated. It is becoming recognized that an aggressive approach to management increases survival time when less than 50% of the liver is involved.

Local treatment strategies such embolization (TAE), chemoembolization (TACE), and targeted radionuclide therapy are increasingly being used. Local ablative techniques such as laser ablation (LA), radiofrequency ablation (RF), microwave ablation (MWA), cryotherapy, percutaneous ethanol injection (PEI) are important adjuncts. Comparative evidence-based data for identifying an optimal embolization technique have not been obtained. Simi-

larly, the therapeutic benefit of TACE over TAE is still not clear. More recently, evidence has emerged that the addition of intraarterial chemotherapy to TAE does not improve outcome in patients with carcinoid tumors but does benefit those with islet cell carcinoma². Tumor burden and the quantity of liver to be embolized at each session are also factors that require further attention. Optimal tumor response has been shown to occur with a minimum of two TACE session. It is generally accepted that embolization of the entire liver at a single treatment session should not be attempted. In the majority of patients, one hepatic lobe is embolized per session – usually the lobe with the greatest tumor burden. Indeed, tumor burden is the only predictor of tumor response. It has been shown that patients with more than 75% of the liver involved by metastatic disease generally have worse outcomes. Data concerning long-term outcome with TAE or TACE are limited. Retrospective data suggest that overall survival time after either procedure in patients with NETs is approximately 3.5 years. The question of whether embolization should be performed early or late in the clinical course of the disease is unresolved. Portal vein embolization is another interventional technique used for NETs.

Peptide receptor radionuclide therapy is an emerging treatment modality for NETs. Candidates include patients with inoperable NETs, progressive disease, or symptoms that are not controlled with medication. The peptides that have been used include octreotide, octreotate, and lanreotide, all modified with the addition of the metal chelator tetraazacyclododecanetetra-acetic acid (DOTA). This has allowed the use of a variety of radionuclides, although Yttrium 90 (⁹⁰Y) and Lutetium 177 are the most commonly used. Most of the data published demonstrated that the intraarterial administration of ⁹⁰Y-lanreotide, resulted in a doubling (as measured radiologically) of the efficacy of ⁹⁰Y-lanreotide administered intravenously.

Percutaneous ablative therapies (PATs) such as RF, LA, MW, or cryotherapy rely on the principle that decreasing the volume of viable tumor or preventing new growth may lead to longer survival. If local ablation can decrease hormone production,

significant symptomatic relief can be obtained. Evidence shows that symptomatic relief varies from 71% to 80%. More recently, 25 patients with 189 liver metastases were treated with either 30 sessions of LA or 36 sessions of RF ablation. Symptomatic relief was achieved in 69% of cases and disease control in 74%³. Other evidence shows that rate-limiting factors include the size and number of liver metastases. The lesions should generally be less than 3.5 cm in size and less than five in number. Tumors lying adjacent to vital structures (ie, < 1cm away from vena cava, heart, hepatic hilum, portal vein, gallbladder, bile ducts, or gastrointestinal bowel) or beneath to liver capsule, or tumors with exofitic growth should also be carefully evaluated prior to treatment especially using RF probes. Hepatic cryotherapy has been an accepted adjunct to open surgery but the disadvantages of this technique are the higher complication rates and a tendency risk of hemorrhage when a large-diameter probe is used. With regard to PEI it was used in past experiences only in one study and this study involved only 14 patients.

We treated with laser ablation 9 patients (5 male; 4 female; median age 59 [range 24-79]) with 12 neuroendocrine hepatic metastases (range, 2.5-12.0 cm; mean, 4.7 cm). Primary tumors were localized in the pancreas and intestine in 3 and 2 patients respectively, while four patients had a bronchial carcinoid. After LA the 8 (67%) hepatic tumors with a size ≤ 4.0 cm treated by LA alone were completely ablated. The largest metastasis (ranging from 6 to 12 cm) treated with combined technique (LA followed by sTACE) were ablated partially. During follow-up (18-200 months; mean, 80 months) treatment resulted in an improvement of PS in all patients. Median overall survival time was 79 months post-diagnosis. Median progression-free survival was 83% at 33 months.

In conclusion, surgery remains the standard of reference for liver metastases. However, indications for imaging-guided ablation have been suggested, including (a) need for an adjunct to surgical resection, (b) treatment of patients with unresectable tumor, (c) palliation of tumor-related symptoms, and (d) treatment of recurrent disease after surgical resection or prior to resection.

References

1. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, et al. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. *Arch Surg* 2006, 141: 1000-4.
2. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005, 104: 1590-602.
3. Gillams A, Cassoni A, Conway G, et al. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging* 2005, 30: 435-41.

Spot clinical cases

Roberto Attanasio

Servizio di Endocrinologia e Pituitary Unit, Istituto Ortopedico Galeazzi IRCCS, Milano, Divisione di Endocrinologia Ospedali Riuniti di Bergamo, Università degli Studi di Milano

Franco Grimaldi

UO Endocrinologia Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Udine

Case 1

A 60-year-old woman presents with a new diagnosis of metastatic pancreatic neuroendocrine tumor. She has a 1-year history of progressive epigastric discomfort. More recently, she has experienced a 5 kg weight loss.

A CT scan demonstrates a 7 cm tumor arising from the tail of her pancreas. Extensive hepatic metastases are also noted.

A liver biopsy demonstrates evidence of metastatic, well-differentiated neuroendocrine carcinoma (MIB-1: 4%).

¹¹¹Indium-pentetreotide scintigraphy showed diffuse uptake in the region of her pancreas, liver and retroperitoneal lymph nodes.

Biochemical studies showed an elevated Chromogranin A level, whereas 24-hour urinary 5-HIAA is normal, as are serum insulin, C-peptide, glucagon, and gastrin levels.

The tumor is regarded as unresectable by surgeon.

The patient is treated with octreotide LAR (20 mg/28 d) for 6 months.

A restaging CT scan shows an increase in the size of both her pancreatic mass and hepatic metastases.

Which of the following approaches would you take?

1. Initiate chemotherapy

2. Add α -Interferon to Octreotide
3. Refer her for a clinical trial, phase III with RAD001 + Octreotide
4. Refer her for locoregional treatment

Case 2

A 47-year-old woman is referred by oncologist, with a metastatic carcinoid tumor of unknown primary origin. The patient has small liver metastases (two to three lesions from 2 mm to 15 mm involving both lobes of liver). At liver biopsy: MIB-1 = 2%; SSTR-2 and SSTR-5 positive.

The patient is started on Octreotide LAR 20 mg every 4 weeks, increased to 30 mg after 2 months.

During this time, she has refractory carcinoid syndrome with five to six bowel movements per day and daily flushing episodes associated with weakness.

Which of the following treatment approaches would you take?

1. Increase Octreotide LAR dosage
2. Add α -Interferon to Octreotide
3. Radioreceptorial treatment
4. Enroll the patient in a clinical trial with Pasireotide (SOM 230)

Room 4

*GH therapy in childhood and adolescence***Chairs:** E Ghigo, M Maghnie

GHD in adolescence

Piernicola Garofalo*UO Endocrinologia dell'Età Evolutiva – AO "V Cervello" – Palermo***Introduzione**

Il deficit di GHD in periodo adolescenziale può essere dovuto a deficit pre-esistente, esordito alla nascita o durante l'infanzia (panipopituitarismi congeniti su base genetica o da anomalie morfostrutturali, deficit isolati o coinvolgenti più tropine), oppure, molto più raramente, a condizioni di danno ipofisario singolo o plurimo insorti de novo in adolescenza (tumori, trattamenti chemio-radioterapici, traumi cranici).

Il passaggio clinico-assistenziale del paziente con deficit di GH in età adolescenziale configura la cosiddetta fase di transizione. L'età transizionale invero copre una fascia d'età molto più lunga dell'adolescenza, non limitandosi al solo periodo di sviluppo puberale, ma prolungandosi oltre, fino al raggiungimento del completo sviluppo psico-somatico databile fra i 20 ed i 22 anni.

Approccio orientato per problemi

La gestione clinica del GHD in adolescenza pone svariati quesiti relativi sia all'inquadramento diagnostico sia alle decisioni terapeutiche.

Preliminare sul piano metodologico rimane però la riconsiderazione dei vantaggi e degli eventuali svantaggi collegati alla prosecuzione del trattamento con ormone della crescita una volta che il giovane paziente abbia completato la fase di accrescimento staturale considerato finora il vero gold standard della terapia con ormone della crescita.

Come eseguire la conferma della diagnosi (re-testing)?

La rivalutazione del paziente GHD in adolescenza va eseguita in tutti i pazienti, a prescindere

dalla condizione sottostante che ha determinato il deficit e dal suo periodo di insorgenza. Esso va eseguito dopo un periodo di stop-therapy di almeno tre mesi. Il test di stimolo con Insulina (ITT) è stato in passato lo standard di riferimento, ma ormai da alcuni anni lo stimolo massimale con GHRH, più sicuro specie nei panipopituitarici, è divenuto il test di riferimento, almeno nella nostra esperienza. Rimane tuttavia controverso il cut-off di riferimento del picco di GH: esso va collocato fra i 9 ng/ml (valore soglia per la popolazione adulta) ed i 20 ng/ml (valore soglia per l'età pediatrica). La nostra esperienza colloca in 12-15 ng/ml il valore cut-off. La variabilità del valore indicato è da imputare anche al BMI del soggetto in esame; è certo infatti che il valore del BMI si correla negativamente al picco di GH dopo qualsiasi test di stimolo.

Chi trattare e per quanto tempo?

Durante l'età transizionale tutti i pz GHD ritestati dovrebbero essere trattati, a prescindere dalla gravità del deficit. È importante, infatti, assicurare un corretto e completo sviluppo somatico (osteomuscolare, cardio-metabolico) a tutti i giovani GH carenti.

Si può quindi affermare che il trattamento va proseguito almeno fino all'età di 20-22 anni, anche se, in linea teorica, la terapia sostitutiva con ormone della crescita è da considerarsi life-time.

Qualche zona grigia riguarda l'opportunità di trattare da subito pazienti con neoplasie recenti.

Come trattare?

La posologia iniziale dovrebbe essere di 12 µg/kg/die. Il riferimento al peso corporeo è comun-

que teorico in età adolescenziale, diversamente da quanto avviene in età pediatrica. La dose proposta è intermedia fra la dose pediatrica (30-35 µg/kg/die) e quella dell'adulto (4 µg/kg/die). Variazioni posologiche andranno apportate con cautela e non prima di tre-sei mesi dall'avvio della terapia.

È possibile osservare un fabbisogno di GH maggiore (30-50%) nel sesso femminile, per il ruolo di induttore di parziale GH-resistenza svolto dagli estrogeni, sia endogeni che soprattutto esogeni.

Quale monitoraggio?

La sicurezza del trattamento con GH è stata finora sufficientemente indagata, sia in età pediatrica (data base del KIGS relativo a 20 anni di trattamento) che nell'adulto (dati KIMS fino a 10 anni di terapia). Si rimanda pertanto alle pubblicazioni relative citate in bibliografia. Ciononostante, rimane ancora qualche area grigia, che soltanto un più adeguato periodo di osservazione potrà fugare, posto che l'oncogenesi di alcuni tumori (prostata, colon, polmone, mammella) richiede un periodo di latenza di diversi decenni.

Si è perciò tentato di ridurre il rischio monitorando IGF1 ed IGF1BP3, indici biologici plasmatici dell'attività del GH: purtroppo, i dati rimangono a tutt'oggi speculativi.

È buona norma, comunque, mantenere i valori di IGF1 fra il 25% ed il 75% (± 1 DS) dei valori di riferimento per età e sesso.

Evidenze attuali

Purtroppo le evidenze attuali sul clinical management del GHD in età transizionale sono limitate, poichè fanno riferimento quasi esclusivamente a parere di esperti o gruppi di esperti.

Abbiamo a disposizione poche linee-guide prodotte dalle principali società scientifiche endocrinologiche: AACE, Endocrine Society, ESPE, GH Research Society (vedi bibliografia). Tutte comunque sono fortemente influenzate dal back-ground clinico e culturale degli estensori. Le raccomandazioni espresse raggiungono livelli di forza moderato-alto.

Raccomandazioni finali.

a) Tutti gli adolescenti GHD vanno trattati anche dopo il raggiungimento della statura finale.

- b) La prosecuzione del trattamento con GH richiede l'esecuzione di appropriati test di stimolo per confermare la persistenza del deficit.
- c) La valutazione dell'IGF1 è un parametro ancillare, che non condiziona né determina la ripresa della terapia con GH.
- d) La determinazione dell'IGF1 è invece molto utile nel monitoraggio del paziente in trattamento, per ottimizzare la posologia del GH somministrato.
- e) L'handover del paziente GHD in età adolescenziale va preparato con cura in appositi setting assistenziali (ambulatori per la transizione).

Bibliografia

1. Drake WM. Transition of growth hormone-deficient patients from paediatric to adult endocrinologists. In "Growth Hormone Deficiency in Adults. 10 Years of KIMS." Oxford PharmaGenesis 2004, 209-18.
2. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 165-70.
3. The Endocrine Society Guidelines. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Endocrine Society; 2006 33p. http://www.endo-society.org/guidelines/final/upload/042506_CG_HormoneBook.pdf
4. Gleeson H, Clayton PE. The transition from childhood to adulthood: managing those with growth hormone deficiency. In "Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS". Karger 2007: 163-75.
5. Consensus statement: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: A statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007, 157: 695-700.

Current indications for GH: where are they leading us?

Gianluca Aimaretti

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "A Avogadro" del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Da un punto di vista normativo, in Italia la terapia con ormone della crescita (GH) è regolata nella sua prescrizione dalla nota AIFA n° 39. L'ultimo aggiornamento di tale nota risale al novembre 2006, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n° 7 del 10 Gennaio 2007.

Per quanto riguarda l'età pediatrica, vengono tuttora considerate quali categorie di pazienti sicuramente trattabili quelle classiche: i pazienti con bassa statura da deficit di GH, le pazienti con sindrome di Turner, i pazienti con deficit staturale nell'insufficienza renale cronica e i pazienti con sindrome di Prader-Willi in età pre-puberale. Per quanto riguarda nuove indicazioni, la stessa nota non ne riporta, sostenendo che a tutt'oggi non esistano sufficienti evidenze in merito ad un allargamento delle categorie di pazienti rimborsabili.

Infatti, per quanto riguarda l'uso del GH in neonati nati Small for Gestational Age (SGA), viene riportato che, allo stato attuale, non ci sono dati tali da permettere di prendere in considerazione questa indicazione, nonostante la Food and Drug Administration (FDA) e la stessa EMEA (Agenzia regolatoria europea) ne abbiano ammesso l'uso.

Gli estensori della nota sostengono che i dati derivanti dalla letteratura non sono sufficientemente robusti e ne sconsigliano perciò la rimborsabilità. Questo è però in contrasto con numerosi dati pubblicati in letteratura, che, al contrario, riportano il beneficio del trattamento con GH per bambini nati SGA con precise caratteristiche auxologiche. Analoghe riflessioni si potrebbero applicare ad altre situazioni patologiche nelle quali studi di letteratura, indicazioni degli organi regolatori internazionali, pratica clinica e opinioni di esperti suggeriscono l'opportunità di utilizzare l'ormone della crescita: basse stature idiopatiche (ISS), Fibrosi Cistica, Sindrome di Noonan, ipo e acondroplasia.

Certamente si deve tenere conto che la numerosità di questi studi sembra inadeguata per una solida

valutazione di efficacia e che non è ancora stato definito con sicurezza l'obiettivo terapeutico finale, cioè quale deve essere il reale miglioramento della statura finale in questi pazienti. Inoltre, allo stato attuale delle conoscenze, il follow-up di questi pazienti è ancora troppo breve rispetto alla storia naturale della malattia.

La velocità di crescita, che sembra migliorare in corso di terapia con GH, rappresenta infatti un end-point intermedio, seppur fondamentale, da cui non è possibile estrapolare l'outcome della statura finale.

Per il paziente adulto con severo deficit di GH, più che nuove indicazioni (di difficile definizione) la nota 39 riporta ancora criteri eziologici, di diagnosi e obiettivi generali della terapia, non completamente aderenti alla letteratura scientifica più recente sull'argomento.

Pertanto, anche per i pazienti adulti prossime revisioni della nota dovrebbero considerare la necessità di apportare alcuni cambiamenti relativamente a una chiara specificazione di:

- 1) categorie di pazienti da sottoporre a valutazione diagnostica:
 - a. coloro che hanno subito un'ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
 - b. coloro che sono affetti da ipopituitarismo idiopatico, post trauma cranio-encefalico ed emorragia subaracnoidea, da neoplasie sellari e parasellari, sella vuota primitiva, sindrome di Sheehan;
 - c. pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata;
- 2) nella parte relativa alla diagnosi, nuovi criteri diagnostici relativi ai cut-off al test GHRH+Arginina e BMI del paziente, oltre a considerare il valore diagnostico del dosaggio della sola IGF-I:
 - a. pazienti con picco di GH dopo ipoglicemia insu-

linica (ITT) < 3 µg/L oppure dopo test GHRH + arginina < 11.5 µg/L per pazienti normopeso (BMI < 24.9 kg/m²), < 8.0 µg/L per pazienti in sovrappeso (25 < BMI < 29.9 kg/m²) e < 4.2 µg/L per pazienti obesi (BMI > 30 kg/m²);

- b. pazienti con ipopituitarismo totale acquisito, con bassi livelli di IGF-I (< 1.5 DS al disotto del valore medio per età e sesso), anche senza dimo-

strazione di ridotta risposta di GH a test di stimolo.

In conclusione, la nota 39, nonostante alcune imprecisioni, resta un importante riferimento per evitare possibili abusi nella prescrizione di rhGH. Per renderla più conforme alla realtà clinica ed alle conoscenze scientifiche attuali, dovrebbe andare incontro ad un'ampia e costante revisione in collaborazione con le società scientifiche endocrinologiche.

Spot clinical cases

Giuseppe Chiumello, Stefania Di Candia, E Grechi

Clinica Pediatrica, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Paziente di 8 anni affetto da sindrome di Prader-Willi, nato alla 36° sg da taglio cesareo per arresto di crescita intrauterino (Apgar 8-9/10). Alla nascita peso g 2090, lunghezza cm 47, circonferenza cranica cm 33, dolicocefalia, lieve micrognazia, criptorchidismo bilaterale, ipotonia generalizzata, suzione ipovalida, tale da richiedere nutrizione mediante gavage. Pertanto veniva effettuata consulenza genetica, cariotipo e FISH che mostrava una delezione della regione q11-13 del cromosoma 15, compatibile con diagnosi di sindrome di Prader-Willi.

Durante il follow-up presentava crescita regolare, lieve ipotonia, comparsa di scoliosi dorsale sinistro convessa, trattata con corsetto. A 21 mesi intervento di orchidopessi bilaterale. A 2 anni e 8 mesi riscontro di ipertireotropinemia, con valori di ormoni tiroidei liberi nella norma e negatività degli anticorpi anti-tireoperossidasi; all'ecografia tiroidea presenza di una cisti tiroidea, probabilmente congenita, rimasta invariata ai successivi controlli.

A 2 anni e 9 mesi veniva intrapresa terapia con ormone somatotropo biosintetico al dosaggio di 0.03 mg/kg/die. Ad un successivo controllo clinico, all'età di 3 anni e 2 mesi, veniva riscontrata tachicardia sinusale: l'elettrocardiogramma mostrava quadro compatibile con sovraccarico atriale destra; un successivo ecocardiogramma confermava il reperto e si poneva diagnosi di cardiopatia ipertrofica dilatativa di grado lieve con depressione della funzionalità sistolica (FE 50%).

Nei mesi successivi si assisteva a peggioramento del quadro clinico e all'ecocardiogramma si documentava un'ulteriore riduzione della funzionalità sistolica (FE 26%), insufficienza aortica minima e insufficienza mitralica moderata.

Si decideva pertanto di sospendere la terapia con ormone della crescita biosintetico e si intraprendeva terapia antiscompenso con β-bloccante, ACE-inibitore e diuretico. Nel corso dei controlli cardiologici successivi si confermava il quadro di cardiopatia ipertrofica, ma si documentava un recupero della funzione sistolica (FE 58%) e riduzione dell'insufficienza mitralica. Concomitante a tale miglioramento veniva riscontrata comparsa di ipertensione arteriosa per la quale si potenziava la terapia con β-bloccante.

Negli anni seguenti si è progressivamente diminuita la terapia cardiologica, con sospensione completa all'età di 5 anni e 3 mesi; dai successivi controlli cardiologici si confermava il quadro di cardiomiopatia ipertrofica con una buona funzione sistolica ed adeguato compenso cardiaco.

- La terapia con ormone somatotropo è stata la causa della cardiomiopatia ipertrofica?
- Oppure è stata solo una concausa di una cardiomiopatia primitiva?
- La terapia ha avuto un effetto negativo sull'evoluzione della cardiomiopatia?
- La terapia poteva essere proseguita in seguito al riscontro della cardiomiopatia?

A 6 anni e 8 mesi, in seguito all'esecuzione di fluoroangiografia in narcosi, comparsa di astenia e cefalea. Durante la degenza si assisteva a progressivo peggioramento della cefalea e comparsa di una posizione antalgica obbligata caratterizzata da marcato opistotono.

Si eseguivano pertanto TC e RMN encefalo che documentavano una malformazione di tipo Arnold-Chiari, per la quale il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di decompressione. Nella fase post-operatoria si assisteva all'insorgenza di marcata ipertensione arteriosa, veniva impostata terapia con ACE-inibitore, β -bloccante, diuretico e calcio-antagonista, con progressiva normalizzazione dei valori pressori.

Nel corso di tale terapia si è assistito a rialzo di azotemia e kaliemia, normalizzati successivamente alla sospensione dell'ACE-inibitore. Ad approfondimento diagnostico della marcata ipertensione, sono stati effettuati diversi accertamenti strumentali in ambito nefrologico, che mettevano in evidenza una condizione di dismorfia renale: rene sinistro di ridotte dimensioni con scarsa differenziazione cortico-midollare e rene destro dismorfico senza alterazioni ecostrutturali.

L'ecocolordoppler delle arterie renali mostrava a destra una doppia arteria renale all'ostio; nella norma l'arteria renale di sinistra. La RM funzionale renale mostrava reni bilateralmente ai limiti inferiori di norma, polilobati, con scarsa differenziazione cortico-midollare e presenza di alcune formazioni

cistiche endomidollari, entrambe le pelvi extrarotate e i calici corticalizzati ed irregolari.

Attualmente il paziente è in buone condizioni generali, con crescita staturale regolare e progressivo incremento ponderale; la terapia con β -bloccante e calcio-antagonista permette di ottenere dei buoni valori pressori e un buon compenso cardiocircolatorio; la funzionalità renale è nella norma.

- È opportuno reintrodurre l'ormone della crescita biosintetico?
- La reintroduzione della terapia potrebbe influire negativamente sulla situazione renale o cardiologica?
- Il dosaggio dell'ormone può essere un fattore determinante di tale influenza?

Bibliografia

1. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Aug 12.
2. Svensson J, Tivesten A, Isgaard J. Growth hormone and the cardiovascular function. *Minerva Endocrinol* 2005, 30: 1-13.
3. Saccà L, Fazio S, Longobardi S, Cittadini A. Cardiac effects of growth hormone in physiology and in heart failure. *Endocr J* 1999, 46 Suppl: S5-10.

Room 5

Resistant hypertension. The endocrine point of view

Chairs: F Bertolissi, M Maccario

What is resistant hypertension?

Paolo Limone

Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Definizione: presenza di pressione arteriosa sistolica superiore a 140 mmHg o pressione diastolica superiore a 90 mmHg in un paziente che riceve una combinazione di tre o più farmaci anti-ipertensivi.

La vera resistenza va distinta dalla “pseudoresistenza”, dovuta a: 1) errori nella misurazione, 2) effetto “camice bianco”, 3) pseudoipertensione nell’anziano imputabile a difficoltà di compressione delle arterie per la sclerosi vasale.

Le **cause** di vera ipertensione resistente sono le seguenti:

1. mancata compliance alla terapia
2. sovraccarico di volume
3. cause correlate a farmaci: dosi insufficienti di farmaci anti-ipertensivi, tipologia non corretta di diuretici, combinazioni inappropriate, interazioni ed effetti secondari dei farmaci (simpatici-

co-mimetici, decongestionanti nasali, anoressizzanti, cocaina, contraccettivi orali, steroidi surrenalici, liquirizia, ciclosporina, eritropoietina, antidepressivi, FANS)

4. condizioni concomitanti: obesità, apnee notturne, eccessivo consumo di alcool, ansia, iperventilazione
5. ipertensioni secondarie: iperaldosteronismo primitivo, feocromocitoma, s di Cushing, AME, ipertensione renovascolare (da sospettare soprattutto in soggetti anziani con improvviso aggravamento di ipertensione precedentemente ben controllata), malattie renali, coartazione aortica.

Nella tabella che segue sono riportate le possibili interazioni negative di vari farmaci con i più comuni antiipertensivi:

Farmaco antiipertensivo	Farmaco interagente
Idroclorotiazide	Colestiramina
Propranololo	Rifampicina
ACE-I/antagonisti dell’angiotensina	FANS e inibitori della cicloossigenasi-2
Diuretici	FANS e inibitori della cicloossigenasi-2
Tutti i farmaci	Cocaina, Triciclici

Il **procedimento diagnostico** in un caso di sospetta ipertensione resistente comprende una accurata anamnesi ed una corretta misurazione della PA per escludere una pseudoresistenza; il monitoraggio non invasivo/24 ore della PA assume in questi casi un’importanza cruciale. È inoltre importante una completa

valutazione del danno d’organo, in quanto l’assenza può far orientare maggiormente per una pseudoresistenza; al contrario, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra o di retinopatia o di segni di danno renale possono suffragare l’esistenza di ipertensione resistente.

Se viene confermata una pseudo resistenza, non sono richieste ulteriori valutazioni.

Se il contesto clinico ed il monitoraggio/24 h della PA confermano una vera resistenza, occorre accertare:

- l'impiego di farmaci che possano contrastare l'effetto degli anti-ipertensivi e possibilmente farne sospendere l'assunzione;
- la presenza di condizioni che possano determinare un sovraccarico di volume (eccessivo consumo di sale, insufficienza renale, insufficienza cardiaca) e provvedere alla loro correzione (introduzione di diuretici o modifica del dosaggio e/o del tipo, terapia della condizione di base);
- la coesistenza di obesità e/o apnee notturne: un adeguato calo ponderale può infatti migliorare decisamente l'efficacia della terapia anti-ipertensiva, così come la terapia delle apnee;
- la presenza di un'ipertensione secondaria praticando le indagini che siano suggerite dal quadro clinico e/o dagli esami biochimici.

Sono suggestivi di ipertensione secondaria (sia come causa principale, sia come fattore aggravante un'ipertensione essenziale preesistente):

- età di esordio < 30 anni;
- improvviso aggravamento di ipertensione preesistente (ipertensione renovascolare, soprattutto in soggetti anziani con ipertensione precedentemente ben controllata);
- sintomi urinari;
- crisi ipertensive e/o labilità pressoria (feocromocitoma);
- russamento e sonnolenza diurna;
- episodi di edema polmonare acuto (stenosi bilaterale delle arterie renali);
- neurofibromi (feocromocitoma);
- soffi addominali (ipertensione renovascolare);
- facies lunare, obesità tronculare (s di Cushing);
- ipopotassiemia, anche provocata da diuretici (iperaldosteronismo primitivo);
- peggioramento della funzione renale a seguito di terapia con ACE-I o ARAs o di assunzione di FANS (stenosi bilaterale delle arterie renali o stenosi di arteria di un rene unico).

Se viene esclusa un'ipertensione secondaria, occorrerà rivalutare l'impostazione della terapia, cercando di scegliere le combinazioni farmacologiche migliori, utilizzando i farmaci alle dosi corrette (secondo le linee guida europee) ed impiegando diuretici adatti alla situazione clinica (diuretici dell'ansa se insufficienza cardiaca o renale, tiazidici negli altri casi; è raccomandata anche l'associazione con diuretici anti-aldosteronici). Regimi farmacologici efficaci consistono nella associazione di un ACE-I (o ARAs) + calcio antagonista diidropiridinico + diuretico tiazidico e/o antialdosteronico, con eventuale successiva introduzione di un β -bloccante o di un α/β -bloccante. La scelta dei farmaci deve, comunque, tenere conto delle caratteristiche cliniche del paziente, della presenza di danno d'organo e della eventuali condizioni cliniche associate.

Bibliografia

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008, 117: e510-e526.
2. Ram CVS. Review of Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006, 8: 398-402.
3. Taler SJ. Treatment of Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2005, 7: 323-9.
4. Veglio F, Rabbia F, Riva P, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and clinical characteristics of the true and white-coat resistant hypertension. *Clin Exper Hypertension* 2001, 23: 203-11.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007, 25: 1105-87.

Low renin hypertension and hyperaldosteronism: a continuum

Paolo Mulatero, Chiara Bertello, Franco Veglio

Dpt Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

Patients with low-renin hypertension account for around 30% of the total population of hypertensives. This proportion is even higher if only patients with resistant hypertension are considered. Low-renin hypertension comprises a mixture of different conditions, including essential hypertension, common endocrine diseases and rare genetic defects. Patients with low-renin hypertension should be subdivided according to aldosterone levels. If a patient with low-renin also displays normal or high aldosterone levels, then primary aldosteronism (PA) needs to be excluded (see below).

In this case a confirmatory test is mandatory and usually a saline suppression test is performed (with or without fludrocortisone). In patients with a confirmed diagnosis clinicians have to perform further investigations in order to identify the subtype of PA. Particular attention should be made to identify genetic forms of PA: the glucocorticoid-remediable form (GRA or FH-I) is diagnosed by a long-PCR amplification of the hybrid gene originating from the fusion of the CYP11B1 and CYP11B2 genes.

The second form, which is not treatable with glucocorticoids should be excluded by testing the first degree relatives for PA, since a genetic test is not presently available. Patients with low-renin/normal aldosterone that test negative to the suppression test are probably essential hypertensives, a condition more frequent in the elderly, where the nephron population is reduced. However, in the presence of high plasma potassium levels, Gordon's syndrome, a genetic form of salt-sensitive hypertension due to mutations of the WNK1 and WNK4 genes, should be considered.

Patients with low-renin and low-aldosterone levels can have a genetic or an acquired condition. Acquired conditions are usually of easy diagnosis by investigating the patient history (high licorice consumption, assumption of NSAIDs or COX-2 inhibitors) or because other clinical signs are present (ec-

topic ACTH production, DOC-secreting tumors, diabetic nephropathy). The genetic forms are several different diseases that clinically mimic PA.

A first test that should be performed in order to reduce the number of genes to investigate, is a 8-week therapy with spironolactone. Patients without any benefit are more probably affected by Liddle's syndrome (due to mutations in the beta or gamma chain of the epithelial sodium channel, ENaC) or to a mutation that constitutively activates the mineralocorticoid receptor.

Patients with blood pressure reduction under spironolactone therapy should undergo measurement of the cortisol to cortisone metabolites ratio. If this is high (indicating a reduction in the activity of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 11 β HSD2) then the patient is probably affected by the apparent mineralocorticoid excess syndrome (AME), due to mutations in the 11 β HSD2 gene or by a glucocorticoid resistance syndrome, due to mutation in the glucocorticoid receptor gene. If the cortisol to cortisone metabolites ratio is normal, then the patient probably suffers from a form of congenital adrenal hyperplasia (due to mutations of the 11beta-hydroxylase gene or of the 17alpha-hydroxylase gene).

Primary aldosteronism (PA) was classically believed to account for less than 1% of hypertensive patients and hypokalaemia was considered a prerequisite for pursuing diagnostic tests for PA.

Recent studies applying the plasma aldosterone/plasma renin activity (PRA) ratio (ARR) as a screening test for both hypokalaemic and normokalaemic hypertensives have reported a much higher prevalence of this disease, with PA accounting for up to 12% of hypertensive patients depending on the population screened, with most patients being normokalaemic.

PA is therefore the most common identifiable, specifically treatable and potentially curable form of

hypertension. It is important to emphasize that the importance of diagnosing PA is not just an issue of classification, in that hypertension in patients with aldosterone-producing adenomas (APA) can be cured or at least significantly ameliorated by unilateral adrenalectomy. Furthermore, although bilateral adrenal hyperplasia (BAH) patients cannot benefit from surgery, the determination of the underlying cause of the increased blood pressure in these patients is fundamental for targeted pharmacotherapy. This is of particular importance since increased aldosterone levels cause vascular and cardiac toxicity that is, in part, independent of the effect on blood pressure.

The widespread use of the ARR had a striking effect on the rate of diagnosis of PA. However, there is still no agreement if all hypertensives should be screened or if only subgroups with a high prevalence of PA.

Currently, most authors suggest to screen: patients with unexplained 'spontaneous' hypokalemia and those with diuretic-induced hypokalemia; patients who remain hypertensive despite triple anti-hypertensive therapy; patients with a history of hypertension or stroke in immediate family members less than 50 years of age; patients with an adrenal mass. If resources are available, the screening may be extended to all hypertensives stage ≥ 2 .

An important point is the cut-off of ARR that is chosen as positive: in fact, the time of the day, posture, drugs (including anti-hypertensives) and characteristics of the hormone assays display important interactions on the rate of diagnosis by ARR.

A positive ARR is not itself a diagnosis and PA needs to be confirmed by a suppression test. The test that is still considered as the gold standard is the fludrocortisone suppression test, but oral and iv saline load are good alternatives.

Another important issue is the technique to apply for localizing an APA. Recent studies underlined the importance of adrenal venous sampling (AVS) since CT scans display low sensitivity for small APAs.

AVS minimizes the risk of inappropriate surgery by determining whether or not aldosterone overproduction is confined to the corresponding gland: AVS allows the clinician to avoid removing an incidentaloma or a macronodule of hyperplasia in a patient in which these conditions are associated with a BAH. Conversely, AVS allows the identification of microadenomas which may be missed by imaging techniques and thus provide the opportunity of a cure to the patient. An important point of controversy is the criteria of success for the cannulation of the adrenal veins and the level of lateralisation that should be used to decide the adrenalectomy.

References

1. Mulatero P, Vehovez A, Morello F, Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 67: 324-34.
2. Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 2005, 16: 114-9.
3. Mulatero P, Milan A, Williams TA, Veglio F. Mineralocorticoid Receptor Blockade in the Protection of Target Organ Damage. *Cardiovasc Hematol Ag Med Chem* 2006, 4: 75-91.
4. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, Mosso L, Marafetti L, Veglio F, Maccario M. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 2618-23.
5. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, Giraud G, Passarino G, Garaballo D, Verhovez A, Rabbia F, Veglio F. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1366-71.

Spells and hypertension

Massimo Mannelli

Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Unità di Endocrinologia, Università di Firenze

Per parossismi si intendono improvvise insorgenze di sintomi che hanno la caratteristica di essere di breve durata e ricorrenti. Un episodio di parossismo comprende sensazioni soggettive e rilievi obiettivi. I parossismi si possono frequentemente accompagnare a bruschi rialzi della pressione arteriosa. In questi casi è possibile parlare di crisi ipertensive.

Nel valutare pazienti con crisi ipertensive il pensiero del medico si rivolge in prima istanza all'ipotesi diagnostica di un feocromocitoma. Va ricordato però che questo è un tumore raro e che solo raramente i parossismi ipertensivi sono dovuti ad una crisi secretoria da parte del tumore. Occorre pertanto considerare, nelle ipotesi diagnostiche, anche altre cause. Queste possono essere endocrine, cardiovascolari, psicologiche, farmacologiche, neurologiche.

Crisi ipertensive possono insorgere nel corso di attacchi di panico, nel corso di attivazione del sistema renina-angiotensina per occlusione delle arterie renali principali o di rami secondari, in corso di apnee notturne, in pazienti con iperaldosteronismo primitivo, per lesioni bilaterali dei corpi carotidei, per lesioni del midollo spinale o lesioni cerebrali, per cause farmacologiche, come assunzione contemporanea di inibitori delle monoamino-ossidasi e di cibi ricchi di tiramina, o per abuso di neurostimolanti, come cocaina, acido lisergico, anfetamine, oppure per iperstimolazione simpatica da sospensione improvvisa di clonidina.

Un'accurata storia clinica assieme ad un esame obiettivo e l'esecuzione di alcuni esami di laboratorio sono importanti nell'inquadramento iniziale del paziente. Esami più mirati saranno richiesti solo quando il sospetto clinico si orienta verso una specifica diagnosi.

La crisi da feocromocitoma/paraganglioma può talora venir sospettata quando ricorre in concomitanza di eventi che sono riconosciuti come fattori scatenanti il rilascio di catecolamine, come fattori meccanici (sforzi fisici, minzione, defecazione, rap-

porti sessuali), fisici (freddo) o farmacologici (metoclopramide).

Nel sospetto di un feocromocitoma, l'esame con la maggiore sensibilità e che pertanto limita l'evenienza di diagnosi false negative, è il dosaggio della metanefrina e normetanefrina nel sangue o nelle urine. Un valore normale esclude quasi totalmente la diagnosi di feocromocitoma, così pure come normali livelli di catecolamine plasmatiche in un campione prelevato nel corso di una documentata crisi ipertensiva.

È utile ricordare come solo i 2/3 dei pazienti con feocromocitoma riferiscono crisi sintomatologiche o crisi ipertensive. La variabilità del quadro clinico può anche dipendere dalle diverse caratteristiche genotipiche/fenotipiche del tumore. Infatti, mentre i feocromocitomi a secrezione adrenalina, tipici delle forme sostenute da mutazioni del gene RET, sono spesso caratterizzati da ipertensione parossistica, quelli a secrezione noradrenalina, tipici delle forme legate a mutazioni del gene VHL, presentano con maggior frequenza quadri di ipertensione stabile e talora anche normotensione.

In letteratura esiste uno scarso numero di pubblicazioni che affrontano la diagnosi differenziale e la terapia delle crisi ipertensive non sostenute da un tumore cromaffine. Quando una accurata anamnesi, l'esame obiettivo e le indagini laboratoristiche/strumentali risultano negative, viene concordemente suggerito di approfondire la condizione psicomotiva del paziente.

La terapia delle crisi ipertensive varia ovviamente in relazione alla loro patogenesi. Nei casi di crisi ipertensive sostenute da disturbi della sfera psicomotiva, la terapia consigliata è costituita da alfa- e beta-bloccanti, antidepressivi, ansiolitici, psicoterapia.

In pazienti con tumore cromaffine, i farmaci di elezione sono gli alfa-bloccanti, consigliabili oltretutto per la preparazione all'intervento chirurgico.

co. È importante ricordare come in questi pazienti i beta-bloccanti siano assolutamente da prescrivere solo dopo un adeguato alfa-blocco.

Bibliografia

1. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). Understanding the cause and treatment. *Arch Intern Med* 1999, 159: 670-4.
2. Blackman JA, Patric, P, Buck ML, Rust RS. Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury. *Arch Neurol* 2004, 61: 321-8.
3. Kuchel O. Pseudopheochromocytoma. *Hypertension* 1985, 7: 151-8.
4. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005, 366: 665-75.
5. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li S, Bornstein SR, Mannelli M, Goldstein DS, Vortmeyer A, Lenders JWM, Linehan WM, Pacak K. Pheochromocytomas in von-Hippel Lindau disease and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 display distinct noradrenergic and adrenergic phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1999-2008.

Spot clinical cases

Lino Furlani

Endocrinologia Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria", Negrar, Verona

Circa il 30% della popolazione mondiale è ipertesa. Nella maggioranza dei casi non è possibile identificare una causa all'origine dell'alterazione pressoria (ipertensione "essenziale"), ma, sebbene la prevalenza dell'ipertensione secondaria non sia nota con certezza, l'affinamento delle tecniche diagnostiche ed una maggior sensibilità clinica hanno permesso di diagnosticarla più frequentemente.

Dati recenti, sembrano indicare che essa riguarda più del 10% degli ipertesi. Il corretto inquadramento diagnostico dell'ipertensione ed il riconoscimento delle forme secondarie migliora l'approccio terapeutico, con potenziale reversibilità di questa condizione morbosa o, quanto meno, ne migliora il controllo grazie alla scelta di una terapia farmacologica più specifica.

Si prende in considerazione il caso di un uomo di 63 anni, iperteso dall'età di 48 anni, obeso, non diabetico e non dislipidemico.

Non è presente familiarità per ipertensione arteriosa, per diabete o per malattia cardiovascolare. In anamnesi remota: ha sofferto diversi episodi di malaria; è stato colecistectomizzato per litiasi; null'altro di rilevante. L'ipertensione inizialmente era controllata

da terapia diuretica, ma, successivamente, ha richiesto l'associazione di un ACE-inibitore e, da circa un anno, anche di un Calcio-antagonista, ottenendo, comunque, livelli pressori non adeguatamente controllati. Nonostante ciò, il paziente è asintomatico, salvo lamentare occasionalmente cefalea.

Gli esami strumentali hanno evidenziato una moderata cardiopatia ipertensiva. Gli accertamenti effettuati hanno permesso di identificare la causa dell'ipertensione arteriosa, che, sottoposta a trattamento appropriato ha nettamente migliorato il profilo pressorio del paziente che, ora, è normoteso in monoterapia con un ACE-inibitore.

Durante l'esposizione del caso verranno presi in considerazione:

- gli aspetti clinici della malattia ipertensiva con particolare attenzione per le forme secondarie;
- le indagini bioumorali più appropriate nel caso specifico;
- le controversie relative ad alcune metodologie di laboratorio;
- le indagini strumentali più indicate nel caso specifico;

- le indicazioni e i limiti di alcune tecniche diagnostiche;
- gli schemi terapeutici più appropriati al caso.

La presentazione avrà carattere interattivo secondo la metodica delle domande a scelte multiple.

Bibliografia

1. Calhoun DA, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008, 51: 1403-19.
2. AACE Hypertension Task Force. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hypertension <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/Hypertension-Guidelines.pdf>.
3. Hirsch S. A different approach to resistant hypertension. *Cleveland Clin J Med* 2007, 74: June.
4. Moser M. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. *N Engl J Med* 2006, 355: 385-92.
5. Feldstein CA. Resistant hypertension. *Rev Méd Chile* 2008, 136: 528-38.

PLENARY LECTURE**18.00-19.00****Room 1***The role of somatostatin receptors in endocrinology*

Steven WJ Lamberts

Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Since the cloning and characterization of the five human somatostatin (SS) receptor subtypes (sst), our understanding on the expression of sst subtypes in human (neuro-)endocrine tumors has increased significantly. The majority of (neuro-)endocrine tumors express multiple sst subtypes. GH-secreting pituitary adenomas preferentially express sst₂ and sst₃, prolactinomas express sst₁ and sst₃, and corticotroph adenomas express sst₂ (low number) and predominantly sst₂ receptors. In addition, gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine tumors frequently express multiple sst as well, with sst₂ receptors expressed at a high level. The current generation of octapeptide somatostatin analogs, e.g. octreotide and lanreotide, have an important role in the medical treatment of patients with GH-secreting pituitary adenomas and GEP neuroendocrine tumors. In acromegalic patients octreotide or lanreotide treatment normalizes circulating GH- and IGF-I levels in approximately 50-60% of patients, thereby remaining about 40% of patients uncontrolled. In patients with neuroendocrine GEP tumors, both SS-analogs effectively suppress the production of bioactive amines and hormones by the tumor cells, resulting in an important improvement of clinical symptomatology. However, the majority of patient experience an escape from treatment within months to several years. Altogether, the current generation of SS-analogs are effective medical tools in the treatment of acromegalic patients and of patients with neuroendocrine GEP tumors, but there is certainly a need for novel SS-analogs.

In recent years many novel somatostatin ligands have been developed. These analogs include SS receptor (sst) selective, bi-specific- or universal SS-ligands. The use of such sst subtype selective-

and universal SS-ligands in *in vitro* investigations with cultured human sst expressing tumor cells, has increased our understanding of the pathophysiological role of the different sst subtypes in human tumors considerably. One of these novel universal SS-ligands is the recently developed SOM230 pasireotide, which has a high binding affinity to sst₂, sst₃ and sst₅, and a moderate binding affinity to sst₁ receptors. SOM230 proved to be a potent inhibitor of GH and PRL secretion by cultured GH-secreting pituitary adenomas, as well as of ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas. Moreover, basal- and corticotrophin releasing hormone (CRH)-stimulated ACTH secretion by a murine ACTH-secreting pituitary tumor cell line was inhibited significantly more potently by SOM230 and sst₅-selective SS-analogs, as compared with the sst₂-preferential analog octreotide. These results suggest that SS-analogs targeting sst₂ and sst₅ have a potential broader spectrum of action than in the treatment of pituitary disorders. Further *in vitro* studies in cell lines expressing one or multiple sst subtypes suggest that the sst expression pattern influences the inhibitory effects of sst selective- biselective or universal SS-analogs on cAMP formation, as well as their ability to undergo desensitization following continuous agonist exposure. Finally, long-term *in vitro* studies using cultured rat anterior pituitary cells suggest that the inhibitory effect of SOM230 on GH release is significantly less prone to desensitization compared with the effect of the sst₂-selective compound octreotide. These differences between octreotide and SOM230 in inducing tachyphylaxis of their inhibitory effect on GH secretion may partially explain the profound inhibitory effect of SOM230 on IGF-I levels in animal models and

seem related to targeting multiple sst.

A first proof-of-concept trial with SOM230 in 12 acromegalic patients shows that a single dose of SOM230 is effective in suppressing circulating GH concentrations in a larger number of acromegalic patients compared with octreotide. Also about 40% of patients with Cushing's disease demonstrate normalization of cortisol production during SOM230 therapy.

In animal models SOM230 has a better effect on GH and IGF-I level with less signs of tachyphylaxis compared with Octreotide. Depending on the sst expression pattern on neuroendocrine GEP tumors SS-analogs targeting multiple sst receptors may play a future role in the more long-term control of patients with neuroendocrine GEP tumors. However, every advantage has its disadvantage. Targeting multiple sst potentially induces more adverse effects as well. Especially effects on glucose homeostasis might induce new problems in the long-term use of universal SS-ligands.

Over the past decades also significant progress has been made in our understanding of the biology and functional significance of sst on (other) human tumors. Sst₂ in tumors can be visualized (imaged) in vivo after the injection of radionuclide-coupled octreotide and octreotate. Targeted chemo- and radiotherapy in which somatostatin analogs coupled to a chemotherapeutic agent or a radionuclide are selectively internalized by sst-positive tumors, are now being studied for their effect on tumor growth.

References

1. Lamberts SW, Uitterlinden P, Verschoor L, et al. Long term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 1985, 313: 1576-80.
2. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996, 334: 246-54.
3. Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binder and a unique antiseecretory profile. *Eur J Endocr* 2002, 146: 707-16.
4. Lamberts SW, van der Lely AJ, Hofland LJ. New somatostatin analogs: will they fulfil old promises? *Eur J Endocrinol* 2002, 146: 701-5.
5. Lamberts SW, de Herder WW, Hofland LJ. Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 451-6.

DINNER SYMPOSIA**20.00-22.00**

Room 2

*GLP-1 analogues: new agents for the treatment of type 2 diabetes***Current type 2 diabetes treatments:
challenges and unmet needs****Carlo B Giorda***SC Malattie Metaboliche e Diabetologia ASL Torino 5 - Regione Piemonte Centro Studi e Ricerche AMD*

L'obiettivo fondamentale e prioritario della gestione terapeutica di ogni soggetto con diabete mellito è rappresentato dal raggiungimento e dal mantenimento di un controllo glicemico ottimale.

È opportuno esaminare non solo l'efficacia dei farmaci in termini di controllo della glicemia, ma anche la loro tollerabilità e gli effetti collaterali, in modo da evidenziarne nelle linee generali indicazioni, controindicazioni e criteri di uso. È anche utile fare una distinzione, utile soprattutto ai fini pratici, tra farmaci prevalentemente efficaci sulla glicemia a digiuno o su quella postprandiale e tra monoterapia e terapia combinata.

Farmaci che agiscono prevalentemente sulla glicemia a digiuno**Le sulfaniluree**

Sono la più vecchia classe di farmaci utilizzata per la cura del diabete, dopo l'insulina. Esse riducono la glicemia stimolando la secrezione di insulina (azione secretagoga), mediante il legame con un recettore specifico posto sulla superficie delle beta-cellule pancreatiche.

La loro azione è mediamente prolungata (10-12 ore) e prescinde dai livelli glicemici. Ciò significa che i soggetti in trattamento con questi farmaci sono esposti al rischio di ipoglicemia, soprattutto se l'alimentazione o l'attività fisica sono irregolari. Altro effetto collaterale importante è l'aumento di

peso, anch'esso legato alla stimolazione cronica della secrezione insulinica. Inoltre i pazienti in trattamento con sulfaniluree possono andare incontro a un fallimento secondario di questi farmaci, che consiste nella perdita della loro efficacia ipoglicemizzante dopo un uso più o meno prolungato. Tra le sulfaniluree le molecole in uso sono glimepiride, glibenclamide e gliclazide.

L'efficacia terapeutica delle diverse sulfaniluree è quantizzabile in una riduzione dell'HbA_{1c} compresa tra 1 e 2 punti percentuale. Sulla scorta di quanto detto, le sulfaniluree possono essere considerati farmaci di prima scelta in quella minoranza di soggetti diabetici di tipo 2 che non sono obesi e che hanno una iperglicemia a digiuno non eccessiva (per valori superiori è consigliabile l'uso anche temporaneo di insulina); come farmaco d'associazione esse, invece, possono essere utilizzate praticamente in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, combinate sia con i farmaci attivi sull'insulino-resistenza che con gli inibitori delle alfa-glicosidasi, oltre ovviamente all'insulina. Controindicazioni al loro impiego sono le forme gravi di insufficienza epatica, mentre nelle forme lievi-moderate di insufficienza renale è possibile utilizzare la glimepiride, che è eliminata anche per via biliare. Nell'anziano, in considerazione del concreto rischio ipoglicemico e del possibile rischio cardiovascolare, le sulfaniluree non costituiscono un farmaco di prima scelta e il loro uso dovrebbe essere limitato.

Le biguanidi

In questa categoria non vi sono novità terapeutiche, ma la metformina (unico farmaco oggi utilizzabile), pur essendo da molti anni commercializzata in Europa e da alcuni anni anche negli USA, è stata di recente protagonista di alcuni trial clinici che ne hanno confermato le grandi potenzialità terapeutiche e ne hanno anche dimostrato le capacità preventive nei confronti del diabete di tipo 2. Per tale motivo appare corretto ricordare le caratteristiche principali di questo farmaco, attualmente leader mondiale nella categoria degli ipoglicemizzanti orali.

In realtà il termine “ipoglicemizzante” non si addice alla metformina, dal momento che essa da sola non induce mai ipoglicemia. La metformina, infatti, agisce riducendo, con meccanismi ancora non del tutto chiari, l'output epatico di glucosio che è caratteristica della malattia diabetica ed è responsabile dell'aumento dei livelli glicemici soprattutto a digiuno. Poiché questo fenomeno nel diabete di tipo 2 è dovuto principalmente alla presenza di uno stato di insulino-resistenza (caratteristico della malattia anche nella fase preclinica), è corretto definire la metformina un farmaco “insulino-sensibilizzante”. In termini di diminuzione della HbA_{1c} l'efficacia della metformina è simile a quella delle sulfaniluree, cioè dell'ordine di 1-2 punti. Il farmaco può comportare effetti collaterali fastidiosi, di ordine gastrointestinale, la cui incidenza può essere ridotta incrementandone la dose progressivamente e frazionandone la somministrazione in 2-3 assunzioni giornaliere. Molto rara è invece l'acidosi lattica, la cui incidenza peraltro è virtualmente assente se vengono rispettate le controindicazioni del farmaco e cioè insufficienza epatica, renale e cardiorespiratoria.

La metformina in monoterapia è il farmaco di prima scelta nei soggetti con diabete di tipo 2 in sovrappeso o obesi e in cui sia presente una iperglicemia a digiuno di entità non eccessiva, condizioni queste che in pratica rappresentano la grande maggioranza di tale popolazione all'esordio della malattia; essa può essere poi associata a tutte le altre categorie di farmaci ipoglicemizzanti.

I tiazolidinedioni o glitazoni

Sono farmaci di più recente introduzione in commercio che, come le biguanidi, agiscono migliorando la resistenza periferica all'insulina, caratteristica fisiopatologica del diabete mellito di tipo 2 ma anche di altre condizioni cliniche (obesità, ipertrigliceridemia, ipertensione, ecc.). A differenza della metformina, essi agiscono legandosi con recettori nucleari, noti come PPAR (Peroxisome-Proliferator Activated Receptor) gamma, la cui stimolazione comporta una differenziazione dei preadipociti in adipociti e una diminuzione della lipolisi, con riduzione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi e del loro effetto negativo sulla sensibilità periferica all'insulina (lipotossicità). Inoltre questi farmaci migliorano il trasporto del glucosio a livello muscolare e queste azioni nell'insieme spiegano perché essi, rispetto alla metformina, siano più efficaci sull'utilizzazione post-prandiale del glucosio alimentare ad opera del tessuto muscolare (e in parte adiposo) e meno sulla produzione epatica, prevalentemente notturna, di glucosio.

I 2 farmaci di questa famiglia attualmente in commercio sono il pioglitazone e il rosiglitazone. L'efficacia terapeutica delle due molecole è sovrapponibile e pari a una riduzione di 1.5 - 1.6 punti percentuali dell'HbA_{1c}. Vi sono anche effetti sul metabolismo lipidico, però meno univoci tra le 2 molecole, con una tendenza alla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale, HDL e dei trigliceridi.

Vi sono peraltro effetti collaterali, come un modesto aumento di peso (2-3 kg), probabilmente legato alla differenziazione adipocitaria e che però sembra coinvolgere solo il tessuto adiposo sottocutaneo, a minor rischio cardiovascolare, e talora edemi periferici. L'uso di queste sostanze ha come unica controindicazione rilevante lo scompenso cardiaco, per il problema della ritenzione idrica.

Farmaci che agiscono prevalentemente sulla glicemia post-prandiale

Gli inibitori delle alfa-glicosidasi

Questi farmaci agiscono deprimendo per inibizione competitiva l'attività di alcuni importanti en-

zimi digestivi, le alfa-glicosidasi, situati sull'orletto a spazzola delle cellule dell'intestino tenue e deputati alla scissione dei carboidrati complessi (disaccaridi e polisaccaridi) in carboidrati semplici (monosaccaridi), che poi vengono assorbiti. La riduzione di tale assorbimento comporta una riduzione della glicemia post-prandiale, che è proporzionale alla quota di carboidrati presenti nella dieta.

L'unico farmaco di questa categoria disponibile in Italia è l'acarbose che, oltre a ridurre la glicemia postprandiale, abbassa anche l'HbA_{1c} di 0.5 - 1 punti. Non vi sono controindicazioni importanti, ma vanno tenuti presenti i possibili effetti collaterali a livello gastrointestinale (meteorismo e flatulenza), legati alla fermentazione intestinale degli zuccheri e che possono essere minimizzati incrementando la posologia in maniera progressiva. Non esistono controindicazioni specifiche all'uso dell'acarbose nell'anziano con diabete.

I secretagoghi non sulfanilureici o glinidi

A differenza delle sulfaniluree, questi farmaci, che rappresentano una nuova categoria terapeutica, stimolano la secrezione insulinica in maniera rapida e di breve durata, il che li rende particolarmente indicati per il controllo della glicemia post-prandiale. Va ricordato che la secrezione insulinica fisiologica, dopo uno stimolo glucidico, consta di una fase rapida e intensa, della durata di pochi minuti e di una fase tardiva, meno intensa ma più prolungata. La perdita della fase precoce caratterizza il diabete di tipo 2 nei primi anni di malattia ed è considerata responsabile, assieme al già citato meccanismo dell'insulino-resistenza, dell'iperglicemia postprandiale di questi soggetti.

Col tempo poi compare e si accentua anche il difetto della fase tardiva che conduce progressivamente, più o meno lentamente, all'insulino-dipendenza. Il primo di questi farmaci, l'unico attualmente in commercio in Italia, è la repaglinide, che agisce legandosi ad un recettore della membrana beta-cellulare che è diverso da quello delle sulfaniluree, ma ha una attività simile e cioè stimola la secrezione di insulina. Il legame è rapido e di breve durata e questo spiega l'efficacia selettiva sulla glicemia post-prandiale.

Il farmaco è in grado di ridurre di 1.7 - 1.9 punti i livelli di HbA_{1c}; infatti, negli studi di confron-

to la sua efficacia globale è sovrapponibile a quella delle sulfaniluree tradizionali, pur con le prevedibili differenze in termini di effetti sulla glicemia a digiuno (migliori con le sulfaniluree) e post-prandiali (migliori con la repaglinide). Gli effetti collaterali di questo farmaco, in considerazione del suo meccanismo di azione, sono simili a quelli delle sulfaniluree (ipoglicemia ed aumento di peso), ma di minore entità; è controindicato nella insufficienza epatica, mentre la repaglinide può essere utilizzata nell'insufficienza renale lieve-moderata, essendo escreta anche per via biliare.

Le glinidi possono essere considerati farmaci di prima scelta, in monoterapia, nei diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi, normopeso o lievemente in sovrappeso e in cui persiste un'iperglicemia post-prandiale, nonostante il trattamento non farmacologico. Esse si sono dimostrate anche molto efficaci (forse più che in monoterapia) in combinazione con i farmaci attivi sulla insulino-resistenza, sia metformina che glitazoni.

Queste considerazioni (in particolare l'emivita breve e quindi il ridotto rischio di ipoglicemia e l'escrezione alternativa a quella renale) rendono poi la repaglinide particolarmente indicata come secretagogo di prima scelta nel diabetico anziano.

Le incretine

La somministrazione di Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) per infusione continua si è dimostrata in grado di aumentare la secrezione insulinica e di normalizzare sia la glicemia a digiuno sia quella post-prandiale in soggetti affetti da diabete tipo 2 in fallimento secondario, tuttavia la sua brevissima emivita, per la rapida azione dell'enzima DPP-IV, ne rende impossibile un utilizzo pratico. Perché il GLP-1 potesse diventare un presidio utile per il trattamento del diabete tipo 2 occorreva quindi utilizzare delle strategie che potessero aumentarne la "sopravvivenza" in circolo e a questo scopo sono stati studiati nuovi approcci.

La ricerca farmaceutica offre a tutt'oggi due soluzioni possibili: impiegare agonisti del recettore del GLP-1, resistenti all'azione del DPP-IV (exenatide, liraglutide), o inibire l'attività del DPP-IV, prolungando l'emivita del GLP-1 endogeno (sitagliptin e vildagliptin).

La prima classe di molecole è quella degli **analoghi del GLP-1**, rappresentati da exenatide e liraglutide. Tali molecole hanno un diverso grado di omologia strutturale rispetto all'ormone nativo e agiscono quali agonisti recettoriali del GLP-1, condividendone gli effetti glucoregolatori e molti degli effetti extra-glicemici ed extra-pancreatici. Questi farmaci sono assunti in seguito a somministrazione sottocutanea, una (liraglutide) o due volte al giorno (exenatide).

Nei pazienti con diabete tipo 2 hanno dimostrato di essere efficaci nel miglioramento del compenso metabolico e nell'indurre, al contempo, un calo ponderale. Inoltre, non sono associati ad un significativo aumento del rischio di ipoglicemia e hanno effetti collaterali relativamente modesti e limitati all'apparato gastro-intestinale.

L'altra classe di farmaci è rappresentata dagli **inibitori del DPP-IV**, quali sitagliptin e vildagliptin, che, attraverso l'inibizione di tale enzima, aumentano i livelli endogeni di GLP-1. Gli inibitori del DPP-IV, a differenza degli analoghi del GLP-1, vengono somministrati per via orale. Tali farmaci nel diabete tipo 2 inducono un miglioramento del compenso metabolico senza indurre rischio di ipoglicemia e con minimi effetti collaterali. Tuttavia, diversamente dagli analoghi del GLP-1, non determinano riduzione del peso corporeo, ma hanno su questo un effetto neutrale.

Monoterapia o terapia combinata?

Come già accennato, il diabete mellito di tipo 2 è una condizione morbosa caratterizzata dalla presenza di un duplice difetto patogenetico, l'insulino-resistenza e la carente secrezione insulinica, tra di loro variamente combinati anche in funzione della durata della malattia. Se, infatti, negli stadi iniziali prevale l'insulino-resistenza ed il difetto di secrezione è limitato alla perdita della prima fase, col tempo diventa prevalente il deficit secretorio e questo rende pressochè inevitabile il ricorso a più farmaci, per riportare alla norma i valori glicemici.

L'approccio terapeutico tradizionale prevedeva sino a tre anni fa che, al farmaco utilizzato in prima istanza e fino alle dosi massime consentite, venisse poi aggiunta una seconda e, se necessario, una terza molecola, secondo le indicazioni ed i criteri precedentemente esposti. Questo approccio "a scalini", molto simile a quello in uso per l'ipertensione arteriosa, oggi però è messo in discussione da voci autorevoli e viene proposto anche in prima battuta l'uso di una terapia combinata con 2 farmaci, concettualmente un secretagogo ed un insulino-sensibilizzante, che consentirebbe di raggiungere più facilmente l'obiettivo terapeutico, con dosaggi minori delle singole molecole e quindi con minori effetti collaterali.

Room 4

*The endocrine metabolic kidney***Chairs:** R Boero, E Guastamacchia**Terapia con GH nei pazienti dializzati****Raffaele Volpe***Sezione di Endocrinologia, Ospedale Cardarelli, Napoli*

Nei pazienti dializzati vi è una condizione molto comune di malnutrizione associata ad un incremento di mortalità e morbilità. Il fabbisogno di proteine è aumentato in questi pazienti, ma la sintesi proteica è normalmente ridotta.

Nei pazienti con Insufficienza Renale Cronica Dializzati vi è spesso resistenza all'azione del GH, inoltre vi è spesso un'alta concentrazione di IGF1 e ridotta azione biologica del IGF-1. Il rene presenta in tutte le sue strutture funzionali molti recettori per GH e IGF-1, inoltre è sede ubiquitariamente di sintesi e del GH e dell'IGF-1. L'asse GH – IGF1 è molto importante nella sintesi proteica e anche per molti aspetti della funzionalità renale.

Infatti, soprattutto l'IGF-1 (e le altre somatomedine) promuovono la sintesi proteica, la crescita dell'osso, la divisione cellulare e la riduzione degli aminoacidi circolanti. Il GH, attraverso il suo recettore di membrana, è in grado di trasmettere il segnale all'interno della cellula attraverso dei meccanismi di fosforilazione che portano all'interno del nucleo alla promozione della sintesi di molte proteine.

Nella malattia renale cronica vi è spesso uno stato di Iperprolattinemia. Quest'ultima svolge un ruolo negativo nel bilancio proteico, portando ad una soppressione dell'apporto alimentare agendo a livello ipotalamico e conseguente aumentato dispendio energetico: contribuendo quindi allo stato di malnutrizione – cachessia spesso presente nell'Insufficienza Renale Cronica.

Molte sono le evidenze scientifiche del beneficio della terapia con ormone somatotropo nei pazienti dializzati. Rasmussen ed altri dimostrano che in pa-

zienti dializzati la terapia con hGH può migliorare la massa magra e la qualità della vita. La terapia con GH nei dializzati migliora anche il metabolismo osseo, aumentandone la densità.

Efficacia della terapia con somatostatina nella sindrome del Rene Policistico ADPKD (autosomal-dominant polycystic kidney disease)

L'ADPKD è un disordine genetico molto diffuso: un caso su mille (nella popolazione generale) e circa il 10% di tutti i pazienti in trattamento dialitico. La malattia comporta la formazione progressiva di molte cisti epiteliali da differenti segmenti del nefrone, di varia grandezza, ad evoluzione progressiva, che comporta una graduale insufficienza renale collegata alla distruzione di parenchima renale e fibrosi interstiziale. Secondo un lavoro di Chang, l'uso della somatostatina nel ridurre la progressiva crescita delle cisti si basa sulla presenza sulle cellule renali del recettore per la somatostatina stessa, che comporterebbe una riduzione del cAMP e riduzione dei flussi degli ioni cloro e incremento degli ioni calcio.

Ruggenti ed altri hanno dimostrato in 12 pazienti affetti da ADPKD che 6 mesi di terapia con somatostatina (Octreotide-LAR 40 mg im ogni 28 giorni) ha rallentato l'espansione del volume renale, inibendo soprattutto la crescita delle cisti più piccole.

Bibliografia

1. Díez J et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-

- stage renal disease. *Clin Endocrinol* 2005, 62: 242-9.
2. Feldt-Rasmussen B, et al. Growth Hormone Treatment during Hemodialysis in a Randomized Trial Improves Nutrition, Quality of Life, and Cardiovascular Risk. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18: 2161-71.
 3. Kotzmann H, et al. Effects of 12 months of recombinant growth hormone therapy on parameters of bone metabolism and bone mineral density in patients on chronic hemodialysis. *J Nephrol* 2004, 17: 87-94.
 4. Chang MY, Ong ACM. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Recent Advances in Pathogenesis and Treatment. *Nephron Physiol* 2008, 108: 1-7.
 5. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Iordache B, Remuzzi G, Epstein FH. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005, 68: 206-16.

I PPARs agonisti nella protezione renale

Silvio Settembrini

Diabetologia, ASL NA 1 - Distretto 46, Napoli

Le potenzialità di nefro-protezione con i PPARs gamma agonisti, esercitate anche dai PPARs alfa e dai PPARs delta, sono un'acquisizione di grande interesse sotto il profilo della capacità d'interferenza con l'evoluzione progressiva del danno renale in corso di Nefropatia Diabetica. È ormai evidente che l'azione di protezione renale di questa classe di farmaci è indipendente dall'azione sulla glicemia, ed è legata alla loro capacità di controllo trascrizionale *multi-level* su svariati processi molecolari e cellulari della Nefropatia Diabetica.

Ciò si spiega con il fatto che tutte le strutture del nefrone (mesangio, tubuli, endotelio, podociti) posseggono recettori PPARs e pertanto un'azione farmacologica di tipo agonistico può svolgere una pluralità di effetti terapeutici locali, che vanno dal ripristino di una omeostasi energetica, ad un'azione cito-protettiva ed anti-proliferativa, ad un'azione anti-infiammatoria, anti-fibrotica, anti-aterogena. Naturalmente, l'azione favorevole sulla Nefropatia Diabetica è anche legata al controllo favorevole sulla glicemia, sul profilo metabolico, sulla proteina C-reattiva, e su svariati *markers* di rischi cardiovascolare, quali *growth factors*, citochine, molecole di adesione, ecc. I glitazoni interferiscono sulla progressione della Nefropatia Diabetica attraverso: una diminu-

zione della produzione di matrice extracellulare nel glomerulo, una diminuzione dell'UAE, il miglioramento dell'ACR urinaria e del rapporto volume glomerulo-capsula di Bowman, il miglioramento della disfunzione endoteliale glomerulare. I PPARs alfa agonisti (fibrati) hanno dimostrato un'azione nefro-protettiva: riducono la tossicità tubulare indotta da FFA, aumentano il riassorbimento dell'albumina nel tubulo prossimale, riducono l'espressione ed il *signaling* del TGF-beta, aumentano l'ossidazione degli FFA.

Allo stato attuale sono disponibili in letteratura svariati studi, per lo più disegnati per misurare, nel breve periodo (4-6 mesi), l'effetto dei TZDs sulle fasi precoci della Nefropatia Diabetica. A tale riguardo, si segnalano i risultati dello studio di Pistrosch (*Diabetes* 2005) particolarmente significativi sulla Nefropatia Diabetica incipiente, utilizzando per un periodo di 12 settimane il rosiglitazone (RSG) e quelli di De Fronzo e Miyazaki (*Kidney Int* 2007).

Particolarmente interessante è poi l'evidenza sperimentale d'interferenza del RSG nell'inibire l'attività chemiotattica-monocitaria indotta da *stretch* meccanico glomerulare, via NFkB (*Nuclear Factor kappa B*) su cellule mesangiali (Viberti e Gruden,

G JASN 2005). Nel maggio scorso su Diabetes Care è stato pubblicato l'update a due anni del noto studio DREAM, che, rispetto all'*outcome* renale, ha dimostrato la superiorità in senso nefro-protettivo di Rosiglitazone 8 mg rispetto a Ramipril 15 mg. Oltre agli studi applicativi sulla Nefropatia Diabetica, ci sono, infine, evidenze dell'azione terapeutica del RSG anche su Nefropatie non diabetiche (Kincaid-Smith Nephrology 2008).

Il Pioglitazone ha documentato effetti analoghi al RSG sulle fasi iniziali di Nefropatia Diabetica (Nakamura Metabolism 2001 e 2004, Zafiriou JASN 2005), ma ha il vantaggio di evidenze d'efficacia su fasi più avanzate di Nefropatia Diabetica (Stadio III e IV di insufficienza renale) e per più lungo periodo (12 mesi) (Hui Min Kidney Blood Pressure 2007). Inoltre, una metanalisi dello studio PROACTIVE (Schneider J Am Soc Nephrol 2008) relativa al braccio dei pazienti diabetici con GFR inferiore a 60 ml/min, ha dimostrato che il Pioglitazone ne migliora l'*outcome* cardiovascolare. È importante sottolineare che i TZDs sono particolarmente vantaggiosi nella Nefropatia Diabetica, perché, per le loro caratteristiche farmacologiche, in qualsiasi stadio di insufficienza renale (anche in dialisi), non danno problemi di accumulo sistemico del farmaco (Chapelsky J Clin Pharmacology 2003, Budde Br J Clin Pharmacology 2003).

Bibliografia

1. Panchapakesan U, Chen XM, Pollock CA. Drug insight: thiazolidinediones and diabetic nephropathy - relevance to renoprotection. Nat Clin Pract Nephrol 2005, 1: 33-43.
2. Nakamura T. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Metabolism 2001, 50: 1193-6.
3. Agarwal R. Anti-inflammatory effects of short-term pioglitazone therapy in men with advanced diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol 2006, 290: F600-5.
4. Hui Min Jin, Yu Pan. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy. Kidney Blood Press Res 2007, 30: 203-11.
5. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, De Fronzo RA. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. Kidney Int 2007, 72: 1367-73.

Room 5*Sexual dysfunction in endocrine disorders***Chairs:** A Fabbri, C Albenga**Sexual dysfunction in men****Antonio Aversa***Cattedra di Medicina Interna, DFM, Sapienza Università di Roma**antonio.aversa@uniroma1.it*

La disfunzione erettile (DE) maschile rappresenta un disturbo correlato principalmente con l'età, laddove il declino degli androgeni circolanti è in grado di innescare e/o mantenere la DE stessa. È stato infatti dimostrato che il testosterone, ed il suo metabolita diidrotestosterone, sono rilevanti nel processo erettivo (attraverso l'induzione di enzimi specifici, le nitrossido-sintetasi neuronale ed endoteliale) e, a livello dei corpi cavernosi, modulano l'attività della fosfodiesterasi tipo 5, principale regolatore della detumescenza attraverso l'inibizione del rilascio del monossido di azoto (NO).

La DE da cause endocrine incide per il 5-25% delle cause generali. Come causa principale le endocrinopatie sono rare (< 7%), mentre possono rappresentare una frequente concausa (fino al 25%) dovuta proprio al ruolo permissivo esercitato dal testosterone sull'erezione. Le DE endocrine includono principalmente i disordini dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, l'iperprolattinemia (entrambi associati a riduzione dei livelli circolanti di androgeni), i distiroidismi e il diabete mellito. Quest'ultimo rappresenta tuttavia una causa multifattoriale di DE, e non verrà trattato in questa sede. Le malattie del surrene e i disordini del metabolismo del ferro possono anch'essi determinare disturbi dell'erezione.

L'ipogonadismo è definito dalla presenza di livelli circolanti di testosterone al di sotto della normalità (< 300 ng/dl) dopo due determinazioni consecutive e/o dalla presenza di alcuni segni e sintomi specifici, quali ridotto desiderio e DE. Può essere classificato in primario o secondario, a seconda della sede del processo patologico, ovvero età correlato

(LOH-Late Onset Hypogonadism). In quest'ultimo caso, il deficit è combinato, centrale e periferico, e si verifica più di frequente in soggetti con co-morbilità quali obesità, sindrome metabolica e/o diabete mellito. Si verifica una riduzione dei picchi pulsatili di gonadotropine ed una perdita del ritmo circadiano del testosterone, nonché un aumento dei livelli di proteina legante gli androgeni, la Sex-Hormone-Binding-Globulin (SHBG). Il paziente ipogonadico si presenta con segni e sintomi differenti a seconda che l'insorgenza sia avvenuta in epoca pre- o post-puberale. In tutti i casi, gli uomini colpiti manifestano spesso anche altri segni di deficit androgenico, quali lieve anemia, osteoporosi, debolezza muscolare, depressione, alterazioni della spermatogenesi.

L'iperprolattinemia rappresenta l'1-2% delle DE. Determina un ipogonadismo secondario attraverso un'azione inibitoria diretta sulla secrezione di gonadotropine. Livelli di prolattinemia superiori a 100 ng/ml (o anche 50 ng/ml) possono determinare ipogonadismo e deficit della produzione di androgeni. Le cause più frequenti di iperprolattinemia sono rappresentate dai prolattinomi (tumori ipofisari prolattino-secerenti) e dalla assunzione di farmaci dopamino-antagonisti (quali neurolettici, benzamidici, fenotiazine e butirrofenoni), che determinano una riduzione del tono inibitorio dopaminergico a livello del peduncolo ipotalamo-ipofisario. Raramente l'iperprolattinemia determina ginecomastia e/o galattorrea o altri segni e sintomi specifici nell'uomo; in alcuni casi è riportata cefalea, mentre è più frequente la riduzione del desiderio sessuale che usualmente precede l'inizio della DE. Pertanto,

la determinazione della prolattina dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti che presentano una riduzione del desiderio sessuale accompagnata da bassi livelli di testosterone e livelli di gonadotropine ridotti o normali. È bene ricordare che in alcuni casi di acromegalia si può verificare un'ipersecrezione di prolattina, che può essere aumentata anche in casi di ipotiroidismo primitivo latente o manifesto; in questi casi è suggerita la determinazione del GH e del TSH che potrebbero indirizzare verso una differente eziopatogenesi.

In corso di disfunzioni tiroidee (ipo-iper-tiroidismo), si riscontra un'elevata percentuale di DE (79%); in caso di ipertiroidismo, si verifica una riduzione del desiderio in circa nel 70% dei pazienti, e, più spesso, eiaculazione precoce; la ginecomastia è presente nel 40-80% ed è probabilmente dovuta all'aumento dei livelli di estrogeni ed SHBG, che riflettono una aumentata conversione periferica degli androgeni ed aumentata sintesi epatica della proteina di trasporto. I livelli basali di gonadotropine risultano normali, con risposte di FSH ed LH al GnRH significativamente maggiori nel paziente non trattato rispetto all'eutiroideo trattato. I pazienti affetti da ipotiroidismo lamentano spesso letargia, perdita del desiderio e DE, e mostrano livelli di SHBG ridotti o normali, bassi livelli di testosterone totale e livelli di estradiolo normali; anche l'iperprolattinemia secondaria può in questi casi contribuire alla DE. Il trattamento del distiroidismo è in grado di ripristinare una corretta funzione sessuale senza utilizzare farmaci specifici per l'erezione.

I corticosteroidi ad alte dosi inibiscono la secrezione ipotalamica del GnRH, la risposta ipofisaria al GnRH e la produzione di testosterone da parte del testicolo, determinando così uno stato di ipogonadismo secondario. Pazienti affetti da sindrome di Cushing presentano deficit erettivi di vario grado. La sindrome di Cushing iatrogena (dovuta spesso al trattamento di malattie infiammatorie acute e croniche con cortisonici) rappresenta la causa più frequente di ipercortisolismo ed è facilmente indagabile anamnesticamente. Dovrebbe comunque essere sospettata in presenza di segni di ipogonadismo associato con cute ridotta di spessore, presenza di 'strie

rubre' ai fianchi ed acne. Esclusa la forma iatrogena, lo screening laboratoristico si basa sulla determinazione dei livelli di cortisolo libero urinario delle 24 ore, del cortisolo notturno ed eventualmente sulla esecuzione di un test di soppressione del cortisolo con desametasone a basso dosaggio (2 mg al giorno per due giorni).

L'emocromatosi si riscontra in circa lo 0.1% della popolazione con DE e si associa spesso ad ipogonadismo secondario. È una malattia ereditaria autosomica dominante, caratterizzata da un eccessivo assorbimento di ferro a livello del tratto gastroenterico che determina l'insorgenza di un sovraccarico di ferro a carico dell'organismo. Il ferro si deposita in tutti i tessuti, specialmente a livello delle cellule gonadotropino-secernenti ipofisarie che risultano particolarmente sensibili al sovraccarico marziale.

Bibliografia

1. Aversa A, Bruzziches R, Pili M, Spera G. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. *Curr Pharm Des* 2006, 12: 3467-84.
2. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and phosphodiesterase 5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol* 2006, 50: 940-7.
3. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1815-9.
4. Lapauw B, Goemaere S, Zmierzak HG, Van Pottelbergh I, Mahmoud A, Taes Y, De Bacquer D, Vansteelandt S, Kaufman JM. The decline of serum testosterone levels in community-dwelling men over 70 years of age: descriptive data and predictors of longitudinal changes. *Eur J Endocrinol* 2008 Jul 1 (Advance Online Publication).
5. Waldkirch E, Uckert S, Schultheiss D, Geismar U, Bruns C, Scheller F, Jonas U, Becker AJ, Stief CG, Hedlund P. Non-genomic effects of androgens on isolated human vascular and non vascular penile erectile tissue. *BJU Int* 2008, 101: 71-5.

A stack of books is shown from a high angle, with the pages of the bottom book fanned out. The entire image is overlaid with a semi-transparent teal color. In the center, the date 'Sabato 11 ottobre 2008' is written in a bold, white, sans-serif font with a slight drop shadow. The text is positioned over the spines of several books. One book spine in the lower middle section has the text 'Chirley & Dino' visible.

Sabato 11 ottobre 2008

CLINICAL SYMPOSIA**8.00-10.00**

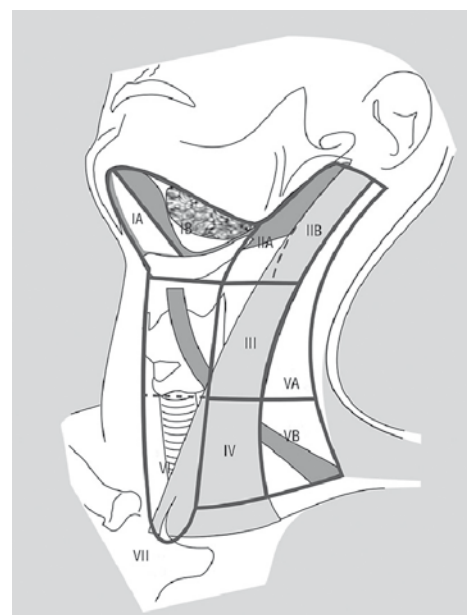
Room 1

*Cervical adenopathy: beyond thyroid cancer***Non-thyroid nodal malignancy****Roberto Stasi***SC di Oncologia ed Ematologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Italy***Introduction**

Lymph nodes are highly organized peripheral (secondary) lymphoid organs that filter antigens and initiate an immune response. Lymphadenopathy simply implies enlarged lymph nodes, without specifically indicating pathology or disease. It has been estimated that 300 of the 800 lymph nodes in the body are situated in the neck. Many tumours spread to the neck nodes as part of their natural history. The occurrence of nodal metastasis has a profound effect on the management and prognosis of patients. Cervical nodal metastases are therefore a very common clinical problem.

Relevant Anatomy

Several classifications of the cervical lymph nodes have been proposed. One that is widely used divides cervical lymph nodes into 7 levels (Figure 1 and Table 1).

**Table 1.****Imaging-based neck nodal classification**

- Level I. Submental and submandibular nodes.
 - I A. Submental nodes, between the medial margins of the anterior bellies of the digastric muscles.
 - I B. Submandibular nodes, lateral to level I A nodes and anterior to the back of the submandibular salivary gland.
- Level II. Upper internal jugular nodes, posterior to the back of the submandibular salivary gland, anterior to the back of the sternocleidomastoid muscle and above the level of the bottom of the body of the hyoid bone.
 - IIA. Nodes are located anterior (medial) to the vertical plane defined by the spinal accessory nerve.
 - IIB. Nodes are located posterior (lateral) to the vertical plane defined by the spinal accessory nerve.
- Level III. Middle jugular nodes, between the level of the bottom of the body of the hyoid bone and the level of the bottom of the cricoid arch, anterior to the back of the sternocleidomastoid muscle.
- Level IV. Low jugular nodes, between the level of the bottom of the cricoid arch and the level of the clavicle, anterior to a line connecting the back of the sternocleidomastoid muscle and the posterolateral margin of the anterior scalene muscles; they are lateral to the carotid arteries.
- Level V. Posterior triangle nodes, posterior to the

Table 2. Cervical Lymph Node Metastases by Primary Cancer Site

Lymph Node Site	Primary Cancer Sites	
Submental, submandibular	Level I	Lip, oral cavity, skin, salivary gland
Upper jugular nodes	Level II	Oral cavity, oropharynx, nasopharynx, larynx, salivary gland
Mid-jugular nodes	Level III	Oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx, thyroid
Lower jugular nodes	Level IV	Oropharynx, hypopharynx, larynx, cervical esophagus, thyroid
Accessory nerve nodes	Level V	Nasopharynx, scalp
Supraclavicular nodes	Level IV-V	Breast, lung, gastrointestinal tract, testis
Suboccipital nodes		Skin
Parotid nodes		Skin, parotid gland

back of the sternocleidomastoid muscle, and posterior to the line described in level IV.

- V A. Above the level of the bottom of the cricoid arch.
- V B. Between the level of the bottom of the cricoid arch and the level of the clavicle.
- Level VI. Upper visceral nodes, between the carotid arteries from the level of the bottom of the body of the hyoid bone to the level of the top of the manubrium.
- Level VII. Superior mediastinal nodes, between the carotid arteries below the level of the top of the manubrium and above the innominate vein.

Table 2. Summarizes the anatomic sites that drain to each lymph node group.

Epidemiology

The precise incidence of cervical nodal metastases is not known, but the prevalence of malignancy is thought to be quite low among all patients with lymphadenopathy, around 1%. The rate of malignant etiologies of lymphadenopathy is very low in childhood, but increases with age. The epidemiology of neck masses in patients over age 40 is easily summarized by the “Rule of 80s”:

- 80% non-thyroid neck masses in adults are neoplastic
- 80% of neoplastic masses are malignant
- 80% of malignant masses are metastatic
- 80% malignancies in adults are squamous cell carcinomas
- 80% of metastatic are from primaries above level of clavicle

Table 3. Causes of Cervical Lymphadenopathy

1. Infection	a. <i>Viral</i> : viral upper respiratory infection, EBV, CMV, Rubella, Rubeola, HZV, HSV, Coxsackievirus, HIV
	b. <i>Bacterial</i> : Staphylococcus aureus, Group A β -hemolytic streptococci, Anaerobes, Diphtheria, Cat-scratch disease, Tuberculosis
	c. <i>Protozoal</i> : Toxoplasmosis
2. <i>Malignancies</i> : Carcinoma, Lymphoma, Leukemia, Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma	
3. <i>Autoimmune disorders</i> : Kawasaki disease, Collagen vascular diseases	
4. <i>Iatrogenic and miscellaneous causes</i> : Serum sickness, Drugs (Diphenylhydantoin, Carbamazepine, Atenolol, etc.), Postvaccination, Rosai-Dorfman disease, Kikuchi-Fujimoto disease	

Clinical Presentation

The typical presentation of cervical nodal metastases is a complaint of a painless neck mass that has been present and has slowly enlarged for weeks to months. Associated symptoms may also be present, and suggest a particular pathologic process.

Differential Diagnosis

The differential diagnosis in a patient presenting with a neck mass is broad and extensive. Lymphadenopathy results from a vast array of disease processes (Table 3), whose broad categories are easily recalled using the mnemonic acronym “MIAMI,” representing Malignancies, Infections, Autoimmune disorders, Miscellaneous and unusual conditions, and Iatrogenic causes.

History

Age and duration. One of the most important elements in the evaluation of a neck mass is the age of the patient. In children and young adults an inflammatory condition is the most likely etiology of a neck mass, with congenital masses second and neoplastic diagnoses least likely. In adults over 40, however, a persistent neck mass should be considered a malignant neoplasm, generally metastatic, until proven otherwise.

Progressive enlargement of a lymph node over several weeks or months suggests an underlying malignancy or granulomatous inflammation. One general rule of thumb is that a mass present for 7 days is infectious, 7 weeks is neoplastic, and 7 months is congenital.

Exposures. Exposure to animals and biting insects, chronic use of medications, infectious contacts, a history of recurrent infections, travel-related exposures and immunization status, sexual history and orientation, occupational hazards are essential in the evaluation of persistent lymphadenopathy. The patient's past medical history and drug history identifies the setting for the condition.

Associated symptoms. The presence of localizing or systemic signs suggests a particular pathologic process. Any patient with a neck mass should be specifically questioned about the presence or absence of hoarseness or changes in voice, odynophagia, dysphagia, otalgia, decreased hearing or aural fullness, nasal fullness or discharge, cough, and hemoptysis.

Physical examination

Any patient with a cervical lymphadenopathy requires a thorough physical examination. The head and neck examination must be methodic, not focusing solely on the mass, and must include an examination of the cranial nerves, as well as a complete lymphatic examination looking for generalized lymphadenopathy.

Investigations

The history, as well as the characteristics and the position of the lymphadenopathy or mass within the neck may suggest the primary site of pathology and prompt for specific tests and studies. A neck mass located in the supraclavicular region of an older adult should focus the physician's attention to metastasis from a primary lesion located in a gastrointestinal or

pulmonary source. A primary thyroid tumor manifests in the anterior compartment of the neck.

Ultrasonography may be helpful in distinguishing solid from cystic masses, and in differentiating benign from malignant cervical lymphadenopathy. Sonographic features that help to identify abnormal nodes include shape (round), absent hilus, intranodal necrosis, reticulation, calcification, matting, soft-tissue edema, and peripheral vascularity.

Fine-needle aspiration (FNA) biopsy has become a critical step in the evaluation of neck masses. The indication for FNA is any neck mass that is not an obvious abscess and persists following prescribed antibiotic therapies. The timing of the FNA biopsy in relation to imaging studies is debatable. FNA can differentiate lymphoma from carcinoma, a distinction that is critical in directing further workup and treatment.

Conclusions

Determining the neoplastic or benign nature of a cervical lymphadenopathy remains a complex and sometimes nebulous problem.

Increasing patient age, duration, and a rock-hard texture render the enlarged lymph nodes more likely to be neoplastic. Anyway, any neck mass in an adult patient must be approached as being neoplastic and possibly malignant. FNAB for diagnosis is the gold standard for differentiating benign from malignant lymphadenopathies. Finally PET/CT is valuable tool that represents a significant advancement in the detecting occult primary and in staging lymphomas.

References

1. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician* 2002, 66: 2103-10.
2. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006, 23: 549-61.
3. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 1998, 58: 1313-20.
4. Ruhl C. Evaluation of the neck mass. *Med Health R I* 2004, 87: 307-10.
5. Schwetschenau E, Kelley DJ. The adult neck mass. *Am Fam Physician* 2002, 66: 831-8.

PITFALLS in FNA biopsy of Lymph nodes

Anna Crescenzi

“Regina Apostolorum” Hospital, Albano Laziale

Lymph node enlargement usually requires a careful clinical evaluation in order to determine:

1. if the mass is really an enlarged lymph node;
2. the specific cause of the lymphadenopathy.

FNA biopsy can either give an immediate diagnosis or, in cases that require histological evaluation, give the indication of the lesions that are suitable for surgical excision. Lesions mimicking lymph node enlargement may include salivary glands, cysts, abscesses and mesenchymal lesions such as lipomas or vascular tumors.

Lymphadenitis should be distinguished from malignant lymphoma and metastatic disease. Low grade lymphoma poses a challenging morphological problem and a histologic evaluation is usually required due to the bland lymphocyte appearance. Hence, in this case, FNA may only exclude the presence of a high grade lymphoma or metastases from other organs.

A major pitfall source for the diagnosis of a high grade lymphoma are poorly differentiated carcinomas, because their non cohesive cells appear quite similar to large lymphocytes. In these cases, FNA biopsy is useful for obtaining diagnostic material for a further evaluation with immunocytochemistry, flow cytometry and molecular studies.

FNA biopsy of lymph nodes presents its highest diagnostic accuracy in the assessment of metastatic carcinoma. The type of tumor can usually be confidently diagnosed and in most cases the primary site of the tumor can at least be hypothesized.

Metastatic disease in laterocervical nodes poses a diagnostic problem when papillary structures are present. The differential diagnosis between a thy-

roid or a pulmonary origin of metastasis is a source of diagnostic pitfalls because of the cyto-histological overlap of the morphological features and the immunocytochemical markers between papillary thyroid carcinoma and lung adenocarcinoma. The diagnosis of metastatic papillary carcinoma may require immunocytochemistry also when a metastatic melanoma is hypothesized. Both lesions are characterized by nuclear pseudoinclusions and a similar cytoplasmic shape.

A further diagnostic pitfall for the interpretation of FNA of lymph nodes in the neck region may originate in differential diagnosis between metastatic medullary carcinoma from thyroid gland and plasma cell myeloma. In this case the deceiving plasmacytoid appearance of both diseases may be obviated by a specific immunocytochemistry study and a proper clinical evaluation.

Parathyroid hormone and thyroglobulin level assessment on FNA sample have been suggested for the management of laterocervical lymphadenopathy. This simple and inexpensive procedure may be of great diagnostic value but it should always be matched with cytological findings due to the possible presence of detectable amounts of these hormones in sinus macrophages and the risk of misleading results.

As a general rule a positive diagnosis of malignancy obtained by FNA in lymph nodes is usually definitive. A specific diagnosis of malignancy may be possible especially if supported by ancillary techniques and an accurate clinical information (such as the presence of a former primary tumor). False negative results may originate from cystic lesions, presence of necrotic debris and the presence of tumor micro foci not reached by the needle tip.

SPOT CLINICAL CASES

Giovanni Savoia (Palermo) e Sofia Tseleni-Balafouta (Atene)

Il punto di vista dell'endocrinologo

G. Savoia

Endocrinologia, Palermo

Nella pratica clinica dell'endocrinologo, è frequente la richiesta di un parere su tumefazioni linfonodali latero cervicali che possono essere di non stretta pertinenza endocrinologica. In genere si tratta di linfonodi di tipo reattivo legati a processi infiammatori del rinofaringe o a processi virali quali quelli legati al citomegalovirus, frequenti in soggetti giovani; altre volte le tumefazioni possono essere di stretta pertinenza ematologica (linfomi), altre volte ancora si tratta di metastasi di patologie neoplastiche del rinofaringe, dell'orofaringe o del polmone

In genere tali formazioni, esclusa l'origine tiroidea, vengono indirizzate verso gli specialisti più idonei (otorino, pneumologi, infettivologi, ematologi). È importante evidenziare che, in ogni caso, può essere frequente l'occasionale associazione di tali tumefazioni linfonodali con formazioni nodulari tiroidee spesso benigne e per questo una corretta diagnosi differenziale deve coinvolgere l'endocrinologo ed il patologo. Il caso che presentiamo, è peculiare nel suo genere; linfonodi latero cervicali e tiroide sono contemporaneamente sede di metastasi di un carcinoma renale a cellule chiare. La diagnosi differenziale del tumore renale metastatico rispetto ad un tumore tiroideo primitivo è importante e può essere resa difficile, dall'atteggiamento pseudofollicolare delle cellule del carcinoma renale e dalla somiglianza di queste a quelle presenti nei tumori tiroidei primitivi a cellula chiara.

Il caso

A.S. di 47, maschio, viene inviato alla nostra osservazione per la comparsa di una tumefazione latero cervicale posta a sinistra, al III livello. L'ecografia del collo rivelava la presenza di un gozzo nodulare (due noduli ipoecogeni di 2,8 e 3,6 cm apparentemente delimitati) a sinistra ed un linfonodo (ipoecogeno,

rotondeggiante, superiore al centimetro, con alcune piccole calcificazioni e privo di ilo visibile) omolaterale. Veniva effettuata una FNAB ecoguidata per esame citologico sia sul linfonodo che sul nodulo tiroideo; sul prelievo linfonodale veniva inoltre dosata la Tg; il materiale aspirato era formato da pochi, piccoli clusters di cellule poligonali con citoplasma abbondante, nuclei irregolari, dismetrici ed ipercromatici (colorazione MMG), la colloide era assente.

La diagnosi fu quella di verosimile neoplasia tiroidea con metastasi linfonodale; la valutazione della Tireoglobulina sul linfonodo risultò negativa. Veniva programata l'exeresi chirurgica totale della tiroide, ma pochi giorni prima dell'intervento, completato lo studio tiroideo preoperatorio, il paziente presentò una macroematuria.

Nel successivo iter diagnostico (ecografia renale, TAC) venne avanzato il sospetto di carcinoma renale sinistro localmente avanzato con invasione neoplastica della vena renale. Il paziente fu quindi sottoposto ad intervento chirurgico di nefrectomia sinistra con asportazione del trombo neoplastico; l'esame istologico confermò la presenza di un voluminoso carcinoma a cellule chiare con invasione vascolare e trombosi della vena renale.

Alcune settimane dopo essendosi manifestata un'ulteriore progressione del gozzo nodulare venne effettuata la tiroidectomia totale con linfadenectomia; la diagnosi istologica fu di metastasi intratiroidea e linfonodale di carcinoma renale a cellule chiare.

Bibliografia

1. Giuffrida D, Ferrau F, Pappalardo A, Aiello R A, Bordonaro R, Cordio S, Giorgio C G, Squatrito S, Metastasis to the thyroid gland: a case report and review of literature .J Endocrinol Invest. 2003 Jun 26 (6): 560 -3

2. Clara S. Heffess et al Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Thyroid Gland. A Clinicopathologic

Study of 36 Cases. Cancer, November 1, 2002 / Volume 95 / Number 9

The case from the point of view of pathologist

Sofia Tseleni-Balafouta (Atene)

Department of Pathology, University of Athens, M Asias 75 Athens 11527, Greece

- A. Cytology (identical smears of lymph node and thyroid)
Blood and abundant epithelial tumor cells attached to basement membrane material with vessels. The cells have clear cytoplasm with distinctive cell borders and low nuclear grade. They are dissociated and arranged in sheets, possibly in papillary structures.
- B. Histology of the excised cervical lymph node:
A corresponding picture of a clear carcinoma largely invading the node with a rich capillary vessel tree and moderate cell atypia.
Immunophenotype of the tumor:
Negative for thyroglobulin, calcitonin, synaptophysin, parathormon, CEA, Ck7, HMW Ker.
Positive for EMA, Ck20, CD 10.

Comments

In case of a clear cell Ca in a cervical lymph node the identification of the primary site is based largely on the history as well as on the morphological details and the immunophenotype. Principally we have to search mainly for thyroid Ca (either for follicular cell Ca with oncocytic/clear cell features of follicular or papillary type, PDC or for medullary Ca, clear cell variant), for parathyroid Ca, renal cell Ca, lung Ca or carcinoma of the epipharynx.

At the cytological level the clear cell nature is often difficult to recognize in air dried smears, since the cells appear rather pale, however exhibiting very distinctive cell borders.

Cytoplasm vacuolization and low nuclear grade are more indicative of renal cell Ca (the prototype of a clear cell Ca) whereas granular cytoplasm is more frequently observed in medullary or oxyphilic/clear follicular Ca of thyroid and in parathyroid Ca.

On the other side high nuclear grade may be

sometimes associated with renal cell Ca as well.

Immunocytochemistry can help however it is less reliable in smears than in histological sections and of limited value because of technical problems, especially in the detection of cytoplasmic antigens (with smearing artifacts)

In histological sections we have the possibility to take many sections from different areas in order to search for specific features, to evaluate structures such as papillae or follicular formations) as well as to perform most reliable immunohistochemistry. In our case the simultaneous invasion of thyroid and lymph node led to the suggestion of a thyroid primary with lymph node metastasis.

However we should keep in mind that, any clear cell Ca of thyroid could principally be a parathyroid Ca as well as that, metastases of renal cell Ca in thyroid are frequently presented as nodular masses and not as diffuse invading neoplasms (like e.g. lung Ca metastases).

Morphological details may be helpful in differentiating the various clear cell tumors however sometimes we can have confusing features (such as papillary formations in renal cell Ca). The immunophenotype is the most important tool for the pathologist in such cases and in our case was diagnostic for renal cell Ca. The history confirmed the diagnosis.

However misleading morphological and immunohistochemical features cannot always be avoided.

References

1. Rosai Ackerman; Surgical Pathology. Renal cell Ca, Chapter 17. Mosby 2004
2. Carcangiu ML et al. Clear cell changes in primary thyroid tumors. Am J Surg Pathol 1985, 9:705-722

Room 2

Questions and answers on hormonal tests

A talk between experts on Prolactin: The clinician

Paolo Beck - Pecco

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Milano, U.O. di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Milano

L'iperprolattinemia determina importanti alterazioni della funzione gonadica in entrambi i sessi. L'azione della PRL si esplica sia a livello centrale che a livello periferico. L'eccesso di PRL infatti determina un'inibizione della secrezione pulsatile del GnRH, per aumento del tono oppioide, a cui consegue un blocco della ciclicità della secrezione di LH ed FSH e riduzione della funzione gonadica. A livello periferico, si ha un'interferenza nella maturazione del follicolo ovarico per blocco della secrezione di progesterone e di 17 β -estradiolo, mentre nel maschio l'iperprolattinemia riduce la conversione del testosterone in diidrotestosterone. L'insieme di questi eventi biologici induce nella donna in età premenopausale la comparsa di oligomenorrea o amenorrea (che spesso rappresentano il primo segno dell'iperprolattinemia), anovularietà e segni di ipoestrogenismo, quali riduzione del desiderio sessuale e/o dispareunia. All'amenorrea si accompagna nel 30-80% dei casi anche galattorrea. Nell'uomo l'iperprolattinemia viene in genere riscontrata più tardivamente, in quanto il primo segno è rappresentato dal calo/perdita della libido. A questo si può accompagnare una riduzione di volume dell'eiaculato e oligozoospermia e, più tardivamente, deficit erettile. Successivamente, possono comparire altri segni di ipogonadismo, quali perdita dei peli corporei, riduzione del tono e della forza muscolare, depressione del tono dell'umore, astenia e ginecomastia. In entrambi i sessi si può osservare una riduzione della densità ossea a livello spinale dovuta prevalentemente allo stato di ipogonadismo. Nei bambini e negli adolescenti si assiste, oltre ai sintomi sopra riportati, ad arresto di crescita, pubertà ritardata o amenorrea primaria.

Nell'affrontare un paziente con iperprolattinemia

è opportuno seguire un accurato percorso diagnostico che tenga in conto tutte le possibili cause di iperprolattinemia, al fine di evitare indagini neuroradiologiche e terapie costose ed inutili (vedi Tabella).

L'anamnesi fisiologica rappresenta pertanto uno step chiave nel processo diagnostico, al fine di escludere cause fisiologiche di iperprolattinemia quali la gravidanza o l'allattamento. Di particolare rilevanza è anche un'attenta anamnesi farmacologica per accertare la possibile assunzione di farmaci iperprolattinizzanti, quali gli antagonisti dopaminergici. Patologie frequenti nel sesso femminile, quali l'ipotiroidismo e la sindrome dell'ovaio micropolicistico, si accompagnano a modesta iperprolattinemia e devono essere accuratamente escluse.

L'elemento fondamentale per la diagnosi di prolattinoma è costituito dal rilievo di elevati livelli circolanti di PRL. Nella donna si considerano normali valori di PRL fino a 500 mU/L (20 ng/ml), mentre nell'uomo i valori di PRL sono leggermente inferiori e vengono quindi considerati normali valori fino a 320 mU/L (15 ng/ml). Nei prolattinomi si assiste ad un aumento dei livelli di PRL di entità estremamente variabile, potendosi raggiungere valori anche estremamente elevati (fino a 20-50 volte il limite di normalità). I livelli di PRL sono in genere correlati alle dimensioni dell'adenoma. Un aspetto di particolare importanza nell'iter diagnostico è costituito dalla modalità con cui il prelievo per la determinazione della PRL viene eseguito.

La determinazione della PRL deve essere eseguita su prelievo di sangue effettuato nel paziente a digiuno e dopo un adeguato periodo di riposo. Nei pazienti in cui i livelli di PRL mostrano una progressiva riduzione fino alla normalizzazione nel corso dell'infusione,

la diagnosi di iperprolattinemia può essere esclusa.

Un altro aspetto di cui è stata più recentemente sottolineata l'importanza nella diagnostica delle iperprolattinemie è legato al ruolo di fattori interferenti inerenti alle metodiche di dosaggio utilizzate. Infatti, in presenza di livelli moderatamente elevati di PRL è necessario escludere la presenza in circolo di anticorpi anti-PRL o di aggregati di PRL che vengono definiti "macroprolattina". La frequenza con cui prevalgono in circolo questi complessi macromolecolari non è trascurabile, essendo presente in una percentuale di

soggetti variabile tra il 20 e 40% nelle diverse casistiche, e si accompagna nella quasi totalità dei casi ad asintomaticità. In alcune casistiche sono stati riferiti disturbi mestruali oppure galattorrea in circa il 10% dei casi con macroprolattinemia. La presenza di macroprolattina può rappresentare un' causa rilevante di errori diagnostici nei pazienti con iperprolattinemia. Infatti, dati recenti hanno dimostrato come nel 68% delle iperprolattinemie idiopatiche e nel 20% dei microadenomi l'iperprolattinemia fosse esclusivamente imputabile alla presenza della macroprolattina.

Tabella. Iter diagnostico

1. Anamnesi (gravidanza, allattamento, farmaci, altre patologie)
2. Esame obiettivo (ginecomastia, galattorrea, lesioni toraciche, segni/sintomi di ipogonadismo, acromegalia o Cushing)
3. Esami ematochimici generali (soprattutto funzione epatica e renale)
4. Dosaggio basale di: <ul style="list-style-type: none"> • PRL (escludere macroPRL) • TSH, FT₄, AbTg, AbTPO (se sospetto ipotiroidismo primario) • LH/FSH e androgeni (se sospetta PCO) • GH, IGF-1 (se sospetta acromegalia) • ACTH, cortisolo (se sospetta m. di Cushing) • PTH, calcio e fosforo (se sospetta MEN1)
5. RMN della regione ipotalamo-ipofisaria
6. Campo visivo (nei macroadenomi)

A talk between experts on Prolactin: The laboratorian

Marco Caputo

Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologia, Ospedale Orlandi, AUSL 22 Regione Veneto, Bussolengo (VR)

Oggi, in Medicina di Laboratorio, la maggior parte degli errori si riscontra nelle fasi pre- e post-analitiche del *Total Testing Process*. Questo dato, saldamente acquisito in Letteratura, non deve in nessun modo far pensare di poter smettere di preoccuparsi della fase analitica. Basta riflettere alle numerose insidie tuttora in agguato nei meandri della diagnostica immunometrica. Dovendo scegliere un esempio per tutti, non c'è dubbio che il dosaggio

plasmatico dell'ormone Prolattina rappresenti un vero e proprio caso emblematico.

Nella maggior parte dei soggetti la prolattina (PRL) circolante è costituita da un monomero di 23 kDa con solo tracce di catene di 60 kDa e altre molecole ad alto peso molecolare, identificate mediante cromatografia con gel filtrazione e definite *big-big* PRL. Nella stragrande maggioranza dei casi si tratta di complessi molecolari di PRL e anticorpi

IgG anti-PRL che vanno sotto il nome di “*macroprolattina*”. Sono state descritte anche altre forme di *macroprolattina* meno frequenti, per lo più in pazienti portatori di prolattinoma. Queste forme sono eterogenee e composte in gran parte da polimeri di PRL, ossia aggregati di monomeri legati covalentemente o non covalentemente in complessi di peso molecolare intorno ai 500 kDa. A causa dell’elevato peso molecolare, la *macroprolattina* è totalmente bio-indisponibile: ossia è completamente priva *in vivo* di attività biologica, che, al contrario, viene rilevata *in vitro* con una frequenza non trascurabile. Quasi tutti i metodi utilizzati nei moderni laboratori su strumentazione automatica ne rilevano la presenza: in tal modo si spiega il riscontro di casi di pseudo-iperprolattinemie, anche a causa della ritardata *clearance* renale delle macromolecole. Talvolta il rilievo è del tutto casuale (*serendipitous*, dicono gli inglesi) in occasione di controlli ematochimici generici, ma in altri casi le pazienti sono in vario modo sintomatiche e si pone allora la necessità di una diagnostica differenziale, replicando fedelmente i meccanismi che entrano in gioco nel caso degli incidentalomi ipofisari o surrenali. Sono riportati in letteratura diversi episodi in cui il mancato riscontro di *macroprolattina* ha indotto ad approfondimenti inutili ed altri nei quali il suo rilievo tempestivo ha suggerito una gestione meno interventistica di pazienti con anomalie di *imaging* ipofisaria. I casi di “*macroprolattinemia*” (definita come la situazione in cui l’eccessiva concentrazione plasmatica di PRL rilevata dal laboratorio è interamente spiegabile con la presenza di *macroprolattina*) sono stimati –probabilmente per difetto– intorno al 10%.

Efficacia e praticabilità dei test di screening per la rilevazione routinaria di *macroprolattina* hanno consentito di evidenziare *macroprolattinemie* in soggetti con presentazione clinica tipica delle sindromi iperprolattinemiche. Il metodo di elezione consiste nella cromatografia per gel-filtrazione (CGF). Le alternative sono rappresentate dal trattamento del campione con diversi agenti precipitanti o con l’ultrafiltrazione. La letteratura più recente ha evidenziato che nessuno dei pre-trattamenti alternativi fornisce risultati esattamente sovrapponibili a quelli del metodo di riferimento, la CGF. Quest’ultima, tuttavia, è eccessivamente costosa a causa della

complessità della procedura e della necessità di dosare tutte le numerose frazioni della molecola che si ottengono dalla separazione. Tra le opzioni possibili (precipitazione con Proteina A, Proteina G, siero anti IgG umane) la scelta meno penalizzante in termini analitici risulta essere il PoliEtilenGlicole (PEG). Oggi l’evidenza di autorevoli raccomandazioni impone al Laboratorio di eseguire uno screening routinario su tutti i sieri iperprolattinemicici. La scelta di gran lunga più praticabile è quella basata su un doppio dosaggio, il primo per rilevare un eventuale eccesso di ormone, il secondo per dosare la concentrazione residua dopo trattamento con PEG. Il sospetto di *macroprolattinemia* viene posto nel caso di un recupero inferiore al 40%. Questo criterio è stato recentemente criticato sulla base della constatazione che non è in grado di escludere la contemporanea presenza di significative elevazioni di PRL monomerica. Viene pertanto proposto come criterio di scelta la valutazione del dato ottenuto rispetto all’intervallo di riferimento calcolato su campioni di soggetti sani pretrattati nello stesso identico modo.

Bibliografia Minima

1. Valenstein PN, Raab SS, Walsh MK. Identification errors involving clinical laboratories. Arch Pathol Lab Med 2006, 130: 1106-13.
2. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The Impact on Clinical Practice of Routine Screening for Macroprolactin. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 3927–32.
3. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. Clin Chem 2003, 49: 1504–9.
4. Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. Clin Chem 2003, 49: 1434–6.
5. Ram S, Harris B, Fernando JJR, Gama R, Fahie-Wilson M. False-positive polyethylene glycol precipitation tests for macroprolactin due to increased serum globulins. Ann Clin Biochem 2008, 45: 256–9.

A talk between experts on PTH: I dubbi del clinico

Giorgio Borretta

SC di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ASO S. Croce e Carle, Cuneo

Il paratormone (PTH) è un peptide di 84 aminoacidi codificato da un gene situato nel braccio corto del cromosoma 11 e secreto dalle paratiroidi in risposta alla diminuzione delle concentrazioni extracellulari di calcio ionizzato (Ca^{++}).

Il ruolo principale del PTH è di aumentare i livelli sierici di Ca^{++} stimolando il rilascio di calcio dall'osso e favorendone il riassorbimento renale nel tubulo distale. Inoltre il PTH stimola la 1-alfa-idrossilasi renale aumentando la sintesi di 1,25(OH) $_2$ -vitamina D, che a sua volta incrementa l'assorbimento intestinale di calcio ed esercita un *feed-back* sulla secrezione paratiroidea di PTH. Infine il PTH riduce il riassorbimento renale di fosforo nel tubulo prossimale. Il PTH possiede anche un'azione anabolica sull'osso, soprattutto a livello spongioso, e tale proprietà è oggi sfruttata per il trattamento dell'osteoporosi severa.

Il dosaggio dei livelli circolanti di PTH è di grande utilità nella pratica clinica e la disponibilità, dagli anni novanta, di metodiche di laboratorio molto precise ha notevolmente migliorato la *performance* diagnostica rispetto al passato.

Le principali indicazioni al dosaggio del PTH circolante comprendono le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico, in particolare gli stati ipo-ipercalemici che rivestono un interesse preminente per lo specialista endocrinologo, e l'osteodistrofia renale del paziente uremico per discriminare i sottotipi ad elevato o ridotto (osso adinamico) *turn-over* metabolico dell'osso. Recentemente è stata anche proposta la misurazione del PTH in tutte le donne affette da osteoporosi postmenopausale, ancorché normocalcemiche, come *screening* dell'iperparatiroidismo (IPT) secondario; le linee guida tuttavia considerano il dosaggio del PTH un'indagine di 2° livello indicata nei pazienti osteoporotici con alterazione dei livelli calcemici. Ciononostante l'endocrinologo si trova sempre più spesso nella (difficile) condizione di dover interpretare il significato clinico di livelli

sovrannormali di PTH associati a normocalcemia, per lo più in soggetti sottoposti ad accertamenti diagnostici per osteoporosi o altre anomalie scheletriche.

Il dilemma è in primo luogo diagnostico: la distinzione tra IPT secondario, le cui cause sono riportate in Tab. 1, e IPT primario "normocalcemico" non è sempre agevole. La diagnosi di quest'ultimo, una volta esclusa una condizione di "pseudonormocalcemia" mediante dosaggio, preferibilmente ripetuto nel tempo, del Ca^{++} o della calcemia "corretta" per le concentrazioni plasmatiche di albumina, è di fatto una diagnosi di esclusione e risulta problematica soprattutto nei pazienti in cui la contrazione del filtrato glomerulare e/o il deficit di vitamina D (ovvero le cause più comuni di IPT secondario) sono di grado iniziale o sfumato.

Il dilemma diagnostico è reso ancor più complicato dalla possibile influenza sui livelli di PTH da parte di molteplici fattori fisiologici e parafisiologici, di cui è stato dimostrato o ipotizzato un impatto sulla secrezione di PTH (Tab. 2). In realtà per molti di essi non conosciamo il vero significato clinico delle modificazioni indotte sulle concentrazioni plasmatiche di PTH. Anche il ruolo indipendente dell'età, la cui correlazione con i livelli circolanti di PTH è ben documentata, è tuttora controverso, poiché nell'anziano la funzione renale è ridotta e lo *status* vitaminico D è spesso inadeguato.

Un secondo punto di domanda, a mio avviso non meno rilevante e controverso, riguarda il significato biologico del rialzo del PTH circolante in soggetti con calcemia normale che non presentino cause evidenti di IPT secondario o manifestazioni tipiche dell'IPT primario. In altri termini, il rialzo di PTH può essere di per sé nocivo alla salute? Una risposta certa e conclusiva, perlomeno sul piano clinico, non è al momento disponibile. Studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato, in soggetti sani, una correlazione diretta tra i livelli di PTH ed il rischio osteoporotico; in studi di popolazione è

inoltre emersa un'associazione tra livelli più elevati di PTH e tasso di mortalità. Tuttavia solo studi prospettici, osservazionali e d'intervento, potranno definitivamente chiarire la relazione causale tra rischio di morbidità/mortalità e livelli sovranormali di PTH.

Tabella 1

Cause più comuni di IPT secondario:

- Insufficienza renale (incremento di PTH se GFR < 60 ml/min)
- Farmaci (fosforo, bisfosfonati, anticomiziali, furosemide, estrogeni)
- Ipercalciuria idiopatica
- Ridotto apporto alimentare di calcio o proteine
- Ipotiroidismo
- Malattie croniche associate a malassorbimento (fibrosi cistica, morbo celiaco, ecc.)
- Status vitaminico D insufficiente o inadeguato (livelli plasmatici di 25OH-vitamina D < 30 pg/ml)

Tabella 2

Fattori fisiologici e parafisiologici di cui è dimostrato o ipotizzato (?) un effetto sulla secrezione di PTH:

- Età
- Sesso (?)
- Etnia (i neri hanno livelli di PTH > dei bianchi)

- Dieta
- Gravidanza (diminuzione dei livelli circolanti di PTH)
- Esercizio fisico
- Pulsatilità
- Ritmo circadiano
- Variazioni stagionali

Bibliografia essenziale

1. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinsky R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4431-7.
2. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette, Baulieu EE. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 3086-90.
3. Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, Gundberg CM, Roy TA, Plato CC. Biochemical parameters associated with low bone mineral density in healthy men and women. *J Bone Min Res* 1992, 7: 1123-30.
4. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3001-5.

A talk between experts on PTH: Il laboratorista

Marco Migliardi

Torino

Il PTH è un polipeptide di 84 aminoacidi, secreto in massima parte nella sua forma intera (PTH "intatto" 1-84). In circolo, però, esistono anche diversi tipi di frammenti molecolari dell'ormone (N- e, soprattutto, C-terminali), prodotti direttamente dalle paratiroidi per degradazione intracellulare ad opera di endopeptidasi specifiche o derivanti dal metabolismo periferico del PTH a livello degli organi bersaglio. I

frammenti N-terminali hanno un'emivita assai breve, mentre quelli C-terminali permangono in circolo molto più a lungo, anche rispetto alla molecola intera stessa, essendo eliminati per via renale. Normalmente, nel sangue periferico, la loro concentrazione molare è da tre a cinque volte superiore a quella del PTH intatto, ma può aumentare considerevolmente nei soggetti con insufficienza renale.

Negli ultimi anni si sono accumulate numerose nuove informazioni relative alla biosintesi e alla struttura molecolare del PTH e dei suoi frammenti. In particolare, a partire dalla seconda metà degli anni '90, è stato individuato e studiato un particolare frammento C-terminale con dimensioni maggiori rispetto a quelle dei frammenti già noti (vale a dire i peptidi 36-84, 44-84, 49-84). Questo frammento, infatti, risultava privo solamente di alcuni aminoacidi a livello della regione N-terminale; per tale motivo venne classificato come "forma molecolare non-(1-84) di PTH", ovvero come "frammento PTH-simile non-(1-84)". Studi successivi dimostrarono che il cosiddetto PTH non-(1-84) era in realtà costituito da una famiglia più complessa di frammenti che andavano dal 4-84 al 15-84. Tali peptidi, riscontrati inizialmente nel siero dei soggetti affetti da insufficienza renale cronica, vennero poi individuati (in proporzioni diverse, ma relativamente costanti nell'ambito di ciascun gruppo) anche nei soggetti normali e in quelli con iperparatiroidismo primario. Pur non essendo stata fatta piena luce sul significato biologico di questi peptidi, in apparenza inattivi, è stata però ipotizzata una possibile interferenza sull'attività biologica normalmente esercitata dal PTH intatto, in analogia con quanto si è visto accadere nel caso del frammento sintetico PTH (7-84), il cui effetto antagonista sul PTH (1-84) è stato dimostrato *in vivo* nel ratto. È stata anche avanzata l'ipotesi che i frammenti C-terminali PTH-simili possano svolgere la loro azione interagendo con un recettore specifico, differente dal recettore PTH/PTHrP.

Più recentemente, nel 2003, è stata individuata una nuova forma molecolare di PTH, caratterizzata da integrità strutturale a livello della regione N-terminale (1-4), ma modificata a livello della porzione (15-20), probabilmente per fosforilazione della serina in posizione 17. Questa isoforma, riscontrata in particolare nei pazienti con iperparatiroidismo primario e secondario, è stata denominata "amino-PTH" (N-PTH). Non è noto se l'N-PTH possa interagire con i recettori del PTH e sia dotato di attività biologica.

La dimostrazione che i metodi immunometrici *sandwich* "classici", normalmente utilizzati per la misura del PTH intatto, riconoscono, oltre alla molecola intera, anche i frammenti non-(1-84) ha portato allo sviluppo di nuovi metodi (*Whole*, *CAP*, *BioIntact*) che utilizzano un anticorpo anti N-terminale diretto con-

tro la sequenza 1-4. Queste nuove metodiche, ritenute assolutamente specifiche per il PTH (1-84), hanno però successivamente mostrato di riconoscere anche l'amino-PTH. D'altro canto i metodi classici, considerata la particolare specificità degli anticorpi utilizzati, non subiscono l'interferenza di questa isoforma. Poiché la terminologia utilizzata per i diversi metodi di dosaggio risultava assai varia e potenzialmente confondente, si è deciso di ricorrere a una nomenclatura semplificata. È stato proposto di identificare i metodi *sandwich* classici per il PTH intatto come metodi di seconda generazione (essendo la prima generazione quella costituita dai metodi RIA con anticorpi policlonali), mentre i nuovi metodi sono stati classificati come metodi di terza generazione. Questi ultimi, nonostante il loro potenziale maggiore interesse per la comprensione della fisiologia del PTH, non hanno però ancora dimostrato una reale superiorità nella pratica clinica. Non esistono quindi, al momento, raccomandazioni ufficiali dirette a sostituire le metodiche di seconda generazione con quelle di terza o a utilizzare un rapporto calcolato sulla base delle concentrazioni di PTH misurate con entrambe le generazioni di metodi. Poiché i valori di PTH ottenuti con i metodi di seconda e terza generazione sono, in generale, altamente correlati, sembra poco probabile che si possano ottenere informazioni cliniche significativamente differenti con i due tipi di tecniche. Tuttavia, per raggiungere un consenso su questo argomento, saranno necessari ulteriori e più definitivi studi che mettano in relazione le concentrazioni di PTH ottenute con le due generazioni di metodi con i dati istomorfometrici ottenuti su biopsie ossee di pazienti con insufficienza renale. Inoltre, sarà certamente utile stabilire idonei intervalli di normalità per il PTH utilizzando soggetti con livelli adeguati di vitamina D, escludendo cioè dalla popolazione di riferimento quei soggetti che presentino valori al di sotto della norma.

Se si considerano l'eterogeneità della molecola e le differenze di specificità dei metodi immunometrici *sandwich* utilizzati, è facile comprendere come il dosaggio del PTH risulti tuttora un problema aperto. Numerosi sono i fattori di variabilità preanalitica che possono influenzarne la misura: alla variabilità biologica intraindividuale (secrezione pulsatile e ritmo circadiano) e interindividuale (sesso, età e fattori genetici) si aggiungono la tipologia del campione da

prelevare e le modalità di conservazione. La variabilità analitica è ascrivibile all'eterogeneità molecolare (amino-PTH e frammenti C-terminali, ivi comprese le forme molecolari di PTH non-(1-84) caratterizzate da reattività crociata variabile, con i metodi di 2^a generazione, dal 40 al 100%), all'interferenza da anticorpi (anti-PTH ed eterofili) e, soprattutto, alle differenze di calibrazione esistenti fra i metodi in commercio. La valutazione di tali differenze è stata effettuata nel nostro laboratorio mediante test di recupero eseguiti utilizzando uno standard sintetico (Bachem) e uno standard ricombinante umano (95/646 NIBSC). È stata così dimostrata l'esistenza di significative differenze di calibrazione fra i metodi studiati, causa principale delle discordanze fra valori di PTH ottenuti con kit diversi. Non sembra esistere, invece, alcuna relazione fra la reattività crociata esibita dai vari metodi nei confronti del frammento sintetico hPTH (7-84) e lo scostamento (bias) dei metodi stessi rispetto alla media di consenso. La mancanza di uno Standard Internazionale riconosciuto e ufficialmente approvato costituisce pertanto il maggior ostacolo alla soluzione dei problemi presenti nel campo della misura del PTH e della sua standardizzazione.

Bibliografia

1. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 3086-90.
2. Goodman WG, Salusky IB, Jüppner H. New lessons from old assays: parathyroid hormone (PTH), its receptors, and the potential biological relevance of PTH fragments. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1731-6.
3. Bringhurst FR. Circulating forms of parathyroid hormone: peeling back the onion. *Clin Chem* 2003, 49: 1973-5.
4. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, et al. Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6370-2.
5. D'Amour P. Circulating PTH molecular forms: what we know and what we don't. *Kidney Int* 2006, 70 (suppl 102): S29-33.

A talk between experts on Total and free Testosterone

Roberto Castello, Romolo M. Dorizzi

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Azienda Ospedaliera di Verona & Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Ospedale di Forlì

Negli ultimi anni si sono infittite le segnalazioni da parte di clinici e laboratoristi circa la necessità di migliorare le prestazioni dei metodi per la misurazione degli steroidi. Il 17-18 maggio 2008 è stata organizzata una conferenza ad hoc del CDC dal titolo "*Workshop on Improving Steroid Hormone Measurements in Patient Care and Research Translation*", in cui sono stati affrontati i diversi aspetti del problema¹. In questa occasione è stato presentato un programma di standardizzazione per questi esami, analogo a quello che è stato attivato mezzo secolo fa per la standardizzazione dei metodi per la determinazione del colesterolo e dei lipidi. Un obiettivo particolare della conferenza è stato quello di risolvere

il problema della limitata sensibilità dei metodi di determinazione del testosterone nelle donne, nei bambini e nei soggetti ipogonadici².

Nel Febbraio 2007 l'Endocrine Society ha prodotto un Position Statement contenente una serie di raccomandazioni per la richiesta, l'esecuzione e l'impiego degli esami (Tabelle I e II). Non si può che condividere le conclusioni dei 5 esperti incaricati dalla Endocrine Society di valutare i metodi di determinazione del testosterone totale (TT) e libero (TL)³.

Anche se esiste oggi la tecnologia per una de-

terminazione precisa, accurata e riproducibile del T, i laboratori misurano TT e TL in modo non adeguato. La raccomandazione principale è quella di sostituire i programmi di VEQ, che si limitano a documentare la confrontabilità per consenso dei risultati dei diversi metodi nella determinazione del TT e del TL, con programmi che valutano la capacità dei laboratori di misurare il TT e del TL in maniera accurata oltre che precisa.

Devono essere inoltre prodotti degli intervalli di riferimento specifici per sesso, età, etnia, epoca della pubertà, ecc. L'applicazione di raccomandazioni di tale impatto richiede tempi lunghi e sono, pertanto, date indicazioni più pragmatiche.

- 1) Laboratoristi e clinici devono conoscere il metodo che viene utilizzato e collaborare alla definizione dell'intervallo di riferimento in soggetti ben caratterizzati ed utilizzando metodi adeguati.
- 2) I metodi diretti hanno prestazioni inadeguate e non devono essere impiegati nelle femmine, nei bambini e nei maschi ipogonadici (in questi soggetti devono essere usati metodi che prevedono estrazione e cromatografia).
- 3) Metodi diversi possono misurare una concentrazione di T diverso nei soggetti eugonadici ed in quelli ipogonadici.
- 4) Lo screening per l'ipogonadismo si deve basare su prelievi multipli eseguiti al mattino e la maggior parte dei metodi (anche se non tutti) è in grado di discriminare ipogonadici ed eugonadici.
- 5) Il campione più adatto allo screening dei tumori androgeno-secernenti nella femmina è quello raccolto nella prima parte della fase follicolare.
- 6) Il modo migliore e più sensibile per la diagnosi di iperandrogenismo nella femmina è calcolare il TL con un metodo per il TT di buona qualità ed un metodo per l'SHBG con un intervallo di riferimento adeguato.
- 7) In età pediatrica gli intervalli di riferimento del TT devono essere specifici per età, sesso e per metodo impiegato ed il TL è poco utile.

Si deve condividere il commento di William Rosner, ripreso da *Endocrinews*: "Il re è nudo"⁴. Tutti sanno che i dosaggi di testosterone non misurano quello che dovrebbero, ma nessuno vuole dirlo

esplicitamente". Dopo 30 anni di frammentazione della diagnostica endocrinologica si è finalmente (!) ottenuto che tutti i laboratori dispongano del "loro" metodo per il dosaggio del Testosterone. Purtroppo, quasi tutti producono risultati non corretti. Pochissimi laboratori misurano il testosterone con i metodi raccomandati (come fanno oggi i più importanti laboratori di riferimento nordamericani come ARUP Laboratories⁵⁻⁶).

L'edizione del 2005 del più famoso volume dedicato agli Intervalli di riferimento in età pediatrica presenta dei dati che risalgono agli anni settanta ed a metodi che non sono più utilizzati da molti anni⁷. Rosner et al. hanno concluso lo Statement con l'augurio che nasca un movimento per il miglioramento e la standardizzazione del dosaggio del TT e del TL ed hanno aggiunto "Non sarà né facile, né semplice, né rapido correggere la situazione, ma l'intelligenza e la professionalità di laboratoristi e clinici devono correggere il problema perché deve essere corretto"³.

La globalizzazione del mercato dei diagnostici comporta che la situazione italiana sia molto simile a quella descritta dall'Endocrine Society. Tutti i principali metodi usati negli USA trovano impiego anche nel nostro paese.

Il mercato italiano risulta ancora più frammentato: mentre negli USA le quattro aziende principali (Siemens-Centaur, Beckman-Access/DxI, Siemens-DPC e Roche) forniscono i reagenti all'82% dei laboratori, in Italia le quattro aziende principali (Biomérieux Vidas, Siemens-Centaur, Siemens-DPC e Roche) li forniscono solo al 58% e VIDAS, il metodo più usato, non è presente negli USA. Va rilevata, comunque, la grande dispersione dei risultati: solo 10 su 15 laboratori danno un valore medio della concentrazione di testosterone con un bias compreso tra + e -20%; il metodo più usato nel nostro paese ha un bias medio del 60% e vi sono dei metodi con bias del 160%. Il Position Statement dell'Endocrine Society affronta con forza e con chiarezza un problema serio.

Tuttavia articoli come quello pubblicato da *Clinical Chemistry* nei mesi scorsi sembrano dimostrare che siamo ben lontani dalla soluzione dei limiti dei

metodi per la determinazione del TT e, soprattutto, del TL. Fritz et dimostrano che uno dei metodi più diffusi nei laboratori clinici per la determinazione del TL non è in grado di misurare in realtà tale molecola e fornisce dei risultati non specifici⁸. Non si può fare a meno di concordare con l'editoriale che correda l'articolo: il metodo dell'analogo non misura il testosterone libero e non "ha senso" chiamarlo in questo modo⁹.

Sono, pertanto, sempre più urgenti programmi di Verifica Esterna di Qualità che non si limitino a documentare la precisione dei metodi commerciali, ma ne verifichino anche l'accuratezza e la comparabilità con la stima del valore vero ottenuto con metodi in cromatografia liquida/gassosa-spettrometria di massa.

Bibliografia

1. <http://www.endo-society.org/media/press/2008/Tests-to-Measure-Steroid-Hormones-Not-Up-To-the-Task.cfm> (data di consultazione: 31.08.2008).
2. <http://www.endo-society.org/media/press/2007/EndocrinePositionStatement CallsStandardized TestosteroneAssays.cfm> (data di consultazione: 31.08.2008).
3. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 405-13.
4. Testosterone Free, Females or Children <http://www.aruplab.com/guides/ug/tests/0081059.jsp> (data di consultazione: 31.08.2008).
5. Testosterone, Females or Children <http://www.aruplab.com/guides/ug/tests/0081058.jsp> (data di consultazione: 31.08.2008).
6. Soldin S, Brugnara C, Wong EC, eds. *Pediatric reference Intervals*. 5th ed. Washington: ACC Press; 2005.
7. Fritz KS, McKean AJS, Nelson JC, Wilcox RB. Analog-based free testosterone test results linked to total testosterone concentrations, not free testosterone concentrations. *Clin Chem* 2008, 54: 512-6.
8. Swerdloff RS, Wang C. Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence. *Clin Chem* 2008, 54: 458-60.
9. Dorizzi RM, Castello R. Il Position Statement 2007 dell'Endocrine Society su utilità, limiti e problemi della determinazione del testosterone totale e libero. *AME Flash* marzo 2008 http://www.associazionemediciendocrinologi.it/pdf/ameflash_pdf_136.pdf

Tabella I. Pregi e difetti principali delle tecnologie impiegate per la determinazione del Testosterone totale (da rif.3 modificato)

Metodo	Pregi	Difetti
RIA, ELISA o CLIA diretti	<ul style="list-style-type: none"> • Semplici, rapidi e poco costosi • Produttività elevata • Automatizzabili 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequente sovrastima • Sensibili all'effetto matrice • Poco standardizzati • Scarsa accuratezza con TT < 300 ng/dL • Scarsa qualità degli intervalli di riferimento • Rifiuti radioattivi (RIA)
RIA dopo estrazione cromatografica	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibili intervalli di riferimento in popolazioni diverse • Volumi aumentati migliorano la sensibilità • Possibile la misurazione di numerosi steroidi separati nella corsa cromatografica 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio impegnativo, complesso e costoso • Richiede elevata competenza tecnica • I solventi organici vanno smaltiti in modo idoneo • Suscettibili all'effetto matrice • Attento monitoraggio della precisione del recupero delle fasi estrattive • Rifiuti radioattivi
MS dopo estrazione e cromatografia liquida o gassosa	<ul style="list-style-type: none"> • Nella stessa corsa cromatografica misurati molti steroidi • Possibile una elevata accuratezza • Produttività comparabile ai metodi RIA preceduta da estrazione e cromatografia 	<ul style="list-style-type: none"> • Costosa • Poco standardizzata • Produttività limitata • Le fasi di derivatizzazione possono introdurre errori • L'impiego di solventi organici richiede attrezzature idonee particolari

Tabella II. Pregi e difetti principali delle tecnologie impiegate per la determinazione del Testosterone libero (da rif. 3 modificato).

Metodo	Pregi	Difetti
RIA, ELISA o CLIA diretti	<ul style="list-style-type: none"> • Semplici, rapidi e relativamente poco costosi • Richiedono competenza tecnica minima • Automatizzabili 	<ul style="list-style-type: none"> • Accuratezza, sensibilità e comparabilità interlaboratori scarsa soprattutto a causa di: <ul style="list-style-type: none"> • significativo legame dell'analogo alle proteine del siero • mancanza di parallelismo nelle diluizioni seriali
Separazione fisica (mediante membrana, come nella dialisi all'equilibrio) o un filtro (come nell'ultrafiltrazione centrifuga) del TT dal TL	<ul style="list-style-type: none"> • Accurato (la dialisi all'equilibrio è considerato il metodo di riferimento) • Relativamente sensibile e riproducibile 	<ul style="list-style-type: none"> • Relativamente costoso • Richiede elevata competenza tecnica • La dialisi ad equilibrio è influenzata dalla diluizione del campione • L'ultrafiltrazione dipende dall'adsorbimento del T alla membrana e dal controllo preciso della temperatura • Dialisi/ultracentrifugazione risentono molto di impurezze tritate legate da SHBG e/o albumina in maniera diversa dal T • Dipende dall'accuratezza del metodo per il T • Non sufficientemente sensibile per misurare il TL nella femmina e nel bambino

Room 3

*Hyperparathyroidism in the 3rd millennium***“Normocalcemic” primary hyperparathyroidism: myth or reality?****Laura Gianotti***SC Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ASO S.Croce e Carle, Cuneo*

La diagnosi di iperparatiroidismo primitivo (PHPT) si basa su una eccessiva o inappropriata secrezione di PTH rispetto alla concentrazione sierica di calcio. Solitamente il PHPT si caratterizza per la presenza di un incremento concomitante di PTH e calcemia, tuttavia casi di iperparatiroidismo normocalcémico (PHPTNC) sono riportati in letteratura da decenni. Negli ultimi anni, la loro individuazione ha mostrato un significativo incremento, rappresentando una realtà con cui l'endocrinologo si confronta e che, seppur non ancora definita in modo sistematico, rappresenta l'aspetto più moderno del PHPT e forse una nuova espressione della malattia.

Il PHPT ha subito una sorta di “evoluzione storica” negli ultimi decenni: da malattia rara e severa negli anni 50-60 è diventata, dopo l'introduzione negli anni 70-80 del dosaggio allargato della calcemia, una malattia comune e benigna, spesso asintomatica. L'ultimo decennio ha visto aumentare il numero di diagnosi di PHPTNC grazie all'estensione delle indicazioni per la misurazione del PTH, come nello screening dell'osteoporosi e della calcolosi renale.

Dal “mito” del PHPTNC descritto in segnalazioni sporadiche in passato si arriva alla realtà dell'ultimo decennio, avvolta ancora da un velo di “indeterminatezza”, specie per quanto concerne l'epidemiologia e la fisiopatologia. L'epidemiologia risente di difetti di base legati alla selezione di popolazioni appartenenti a gruppi a rischio e non alla popolazione generale; in alcuni studi è comunque riportato che circa il 30% di nuove diagnosi di PHPT si presenta in forma normocalcémica.

Se da un lato alcuni Autori ipotizzano un contributo dell'ipovitaminosi D nello sviluppo del

PHPTNC, altri considerano come *primum movens* una resistenza tissutale generalizzata al PTH, che spiegherebbe il mantenimento della normocalcemia a fronte dell'incremento del PTH. Questa interpretazione non spiega peraltro perché solo alcuni casi di PHPTNC si presentino in forma asintomatica. A questo riguardo è prevalsa più recentemente l'ipotesi del PHPTNC come espressione di malattia a sé o come forma precoce di malattia sintomatica.

La diagnosi è di esclusione. Le principali condizioni in grado di determinare iperparatiroidismo sono fisiologiche (età, peso, sesso, attività fisica, stato estrogenico, stagionalità, etnia), patologiche (insufficienza renale, ipovitaminosi D, ipercalcemia essenziale, ipotiroidismo, malassorbimento) e iatrogene (bisfosfonati, anticomiziali, furosemide). Occorre differenziare la vera normocalcemia dalla pseudonormocalcemia, correggendo la calcemia totale con la proteinemia, oppure valendosi del dosaggio del calcio ionizzato; inoltre occorre considerare la possibilità dell'ipercalcemia intermittente mediante la valutazione seriata della calcemia. Per la conferma diagnostica si può ricorrere all'impiego di test dinamici con carico di calcio orale o endovenoso, che però presentano limiti nell'interpretazione della risposta ed una bassa sensibilità.

Si ricorre allo studio di immagine mediante ecografia e scintigrafia paratiroidea in analogia con quanto suggerito per il PHPT. Al riguardo non esistono raccomandazioni specifiche e verosimilmente la sensibilità di queste indagini nel PHPTNC è inferiore rispetto al PHPT classico. Riguardo il management della malattia, se la diagnosi è certa ci si avvale delle raccomandazioni proposte nella consensus NIH del 1991 riviste nel 2002; se la diagnosi è dub-

bia, è raccomandabile correggere lo stato vitaminico D, se questo non è ottimale, e monitorare i livelli di PTH e calcemia nel tempo.

Le casistiche anatomo-patologiche indicano la prevalenza di adenomi paratiroidei singoli, sebbene, rispetto al PHPT classico, risultino più frequenti i casi di iperplasia ghiandolare singola o multipla. Per quanto concerne l'espressione clinica, secondo alcuni Autori il PHPTNC si presenta più comunemente in forma sintomatica, mentre altri lo accomunano al PHPT asintomatico.

Il follow-up di soggetti non operati si caratterizza per una sostanziale stabilità dei livelli di calcemia e PTH, anche se nel 20% dei soggetti è riportato lo sviluppo di ipercalcemia. Fattori predittivi di tale andamento calcemico sembrano essere età e livelli calcemici e calciurici più elevati alla diagnosi, ma non i livelli di PTH. Le manifestazioni ossee della malattia, se presenti, sembrano essere stabili negli anni, sebbene una certa percentuale di soggetti mostri un progressivo declino di massa ossea, che colpisce tutti i siti e non solo l'osso corticale.

Tutte queste evidenze preliminari sembrano suggerire una peculiare espressione clinica del PHPTNC. Una diagnosi precoce sarebbe auspicabile, ma ad oggi non è ancora proponibile il dosaggio del PTH allargato a tutti i soggetti sani normocalcemici.

Bibliografia

1. Titon I, Cailleaux-Bounacer A, Basuyau JP, Lefebvre H, Savourè A, Kuhn JM. Evaluation of a standardized short-time calcium suppression test in healthy subjects: interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007, 57: 351-7.
2. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin End Metab* 2007, 92: 3001-5.
3. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shekerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2004, 117: 861-3.
4. Lundgren E, Rastad J, Thurffjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997, 121: 287-94.
5. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houiller P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4641-8.

Complicanze cardiovascolari

Alessandro Piovesan

UOADU Endocrinologia Oncologica, AOU Molinette S. Giovanni Battista, Torino

I rapporti tra complicanze cardiovascolari e iperparatiroidismo primitivo (PHPT) sono noti almeno dagli anni 50, quando fu, per la prima volta, descritta una relazione tra PHPT e ipertensione arteriosa (1). In seguito, numerose osservazioni epidemiologiche europee hanno confermato un aumentato rischio di mortalità (RR tra 1.17 e 1.85) per malattie cardiovascolari nei pazienti affetti da PHPT, mentre in un importante studio USA tale associazione non veniva confermata (RR=0.6) (2). Sono ipotizzabili molteplici meccanismi fisiopatologici che possa-

no legare livelli consensualmente elevati di PTH e calcio ad aumentata morbilità cardiovascolare: aumento di contrattilità dei miociti, ridotta capacità di utilizzazione energetica con conseguente ipertrofia cardiaca, alterazioni endoteliali, disfunzione diastolica e il ruolo (trattato in altra relazione) delle alterazioni della tolleranza glucidica e dell'insulino-resistenza (2). Sebbene descritta prima delle altre, l'associazione tra PHPT e ipertensione è stata, in seguito, posta in discussione sulla base di molti elementi: eterogeneità delle casistiche riportate in let-

teratura, gruppi di controllo non ben definiti, effetto non univoco della guarigione sui livelli pressori, assenza di un meccanismo fisiopatologico certo che leghi le due condizioni. È perciò ragionevole concludere che l'associazione tra PHPT e ipertensione sia spiegabile con la relativa elevata frequenza delle due patologie nella stessa fascia di età che rende probabile un'associazione casuale. A questo proposito la Consensus Conference del 2002 esclude che l'ipertensione arteriosa possa considerarsi un'indicazione alla chirurgia (3).

Sono stati studiati altri fattori di rischio per mortalità cardiovascolare nel PHPT, tra cui vanno ricordati l'ipertrofia miocardica, la disfunzione diastolica e la rigidità arteriosa (*arterial stiffness*).

Per quanto riguarda l'ipertrofia miocardica (LVH), una recente revisione della letteratura riportava almeno 10 studi, accomunati, va detto, da una relativa esiguità delle popolazioni studiate e dal follow-up relativamente breve (2). Otto di questi studi segnalavano un'aumentata incidenza di LVH rispetto ai gruppi di controllo e in almeno 3 era segnalata una riduzione significativa della LVH, indipendentemente dai livelli pressori, dopo risoluzione chirurgica del PHPT. In uno di questi studi era segnalata una relazione diretta tra LVH e livelli di PTH circolante (4).

La disfunzione diastolica è stata studiata con valutazioni ecocardiografiche in 8 studi, con risultati non del tutto conclusivi per quanto riguarda la sua associazione con il PHPT e ancor meno conclusivi sull'effetto della guarigione chirurgica del PHPT sul suo miglioramento (2). La distensibilità arteriolare è considerata un importante predittore di morbilità per malattie cardiovascolari. Due studi relativamente recenti hanno confermato importanti alterazioni della rigidità di parete nei pazienti con PHPT, che si è significativamente ridotta dopo la risoluzione del PHPT e sembra correlare con i livelli di PTH. Ancora una volta il numero ridotto dei pazienti studiati limita grandemente il peso di queste osservazioni. Più di recente è stato inoltre riportato come i pazienti con PHPT abbiano livelli elevati di proBNP. NT, un marcatore ormai entrato nell'impiego clinico come indice attendibile di scompenso cardiaco in atto e che sembra riflettere inoltre un aumentato rischio per coronaropatie (5).

Malgrado i dati presenti in letteratura non manchino, la loro interpretazione appare estremamente variabile, tanto è vero che, per quanto attiene al rapporto tra malattie cardiovascolari e indicazioni chirurgiche del PHPT asintomatico, i due principali documenti di consenso, la consensus conference del 2002 (3) e il position statement dell'AAACE/AAES del 2005 (6) giungono a conclusioni diverse. La prima conclude

“To the extent that there are data available, asymptomatic primary hyperparathyroidism in the United States is not associated with overt cardiovascular abnormalities”.

Mentre la seconda riporta *“Operative management should be considered and recommended for all asymptomatic patients with pPHPT who have reasonable life expectancy and suitable operative and anesthesia risk factors”.*

Bibliografia

1. Hellstrom J, Birke G, Edvall CA. Hypertension in hyperparathyroidism. *Br J Urol* 1958, 30: 13–24.
2. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review. *European Heart J* 2004, 25: 1776–87.
3. Bilezikian JP, Potts TJ jr, Fuleihan GH, et al. Summary Statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Perspective for the 21st Century. *J Bone Miner Res* 2002 (Suppl 2).
4. Piovesan A, Molineri N, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999, 50: 321–8.
5. Almqvist EG, Becker C, et al. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2006, 65: 760–6.
6. AAACE and AAES. Position Statement on the diagnosis and management of primary Hyper-

Metabolic consequences

Massimo Procopio

SCDU Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Az. Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino

Oggi giorno la presentazione clinica più frequente dell'iperparatiroidismo primario (IPTP) è la forma asintomatica, mentre la forma sintomatica con la tipica compromissione ossea e/o renale costituisce il 20-30% nelle casistiche più recenti. La terapia di elezione dell'IPTP sintomatico è chirurgica, mentre per la forma asintomatica la questione è ancora dibattuta (1).

Il mutamento clinico dell'IPTP dovuto, in parte, alla determinazione routinaria dei livelli di calcemia e ad una diagnosi precoce della malattia, ha focalizzato l'interesse della ricerca clinica verso le manifestazioni non classiche dell'IPTP, metaboliche e cardiovascolari.

L'IPTP, anche nella forma asintomatica, è gravato da un'augmentata morbilità e mortalità, dovuta soprattutto a cause cardiovascolari (1). Inoltre, numerose alterazioni metaboliche sono state documentate nell'IPTP, quali aumentata insulino-resistenza, diabete mellito (DM), alterata tolleranza glucidica, alterazione del profilo lipidico e del metabolismo dell'acido urico (2-5).

Tali alterazioni metaboliche, assieme alla disfunzione endoteliale ed all'ipertensione arteriosa riscontrata nel 20-80% dei pazienti, potrebbero favorire il processo di aterosclerosi e di danno vascolare, rendendo ragione dell'augmentata morbilità e mortalità cardiovascolare nell'IPTP.

Nell'IPTP, sia sintomatico sia asintomatico, è stata dimostrata un'augmentata insulino-resistenza con diverse metodologie ed indici validati, che correlano molto bene con il "gold standard" rappresentato dal clamp euglicemico, quali l'Homeostasis Model Assessment (Homa IR) e l'Insulin Sensitivity Index composite (ISI composite) (2).

La paratiroidectomia curativa (PTX) ha determinato generalmente un miglioramento dell'insulino-resistenza (2). Numerosi studi hanno documentato un'augmentata prevalenza di DM tipo 2 nell'IPTP. Studi retrospettivi su casistiche chirurgiche di IPTP hanno documentato frequenze di DM

tipo 2 (7.8-9.4%) di 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale (2). Inoltre, a conferma della frequente associazione tra le due patologie, è stata documentata una prevalenza di IPTP tre volte superiore nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale. Analogamente nell'IPTP sono state rilevate frequenze molto aumentate di alterata tolleranza glucidica mediante Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), quali Impaired Glucose Tolerance (IGT) e Impaired Fasting Glycemia (IFG) e DM tipo 2 misconosciuto (2,3). In un nostro studio su 59 pazienti consecutivi con IPTP prevalentemente asintomatico, l'OGTT ha rivelato la presenza di IGT e di DM tipo 2 "non diagnosticato" rispettivamente nel 41% (25% nel gruppo di controllo) e nel 15% (5% dei controlli) dei casi (2). Sembra pertanto da escludere un rapporto diretto tra gravità della malattia e rischio di sviluppare il DM.

La persistenza di malattia sembra favorire la progressione verso il peggioramento della tolleranza glicidica ed il DM (3). Al contrario, sebbene i dati non siano univoci, la PTX ha avuto generalmente un effetto favorevole sul compenso diabetico ed ha indotto una regressione del DM e IGT, rispettivamente a IGT e normotolleranza glucidica (3).

Le cause della frequente associazione tra IPTP ed alterazioni del metabolismo glicidico non sono note. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'ipercalcemia ed il PTH hanno un'azione di stimolo sulla secrezione insulinica e di riduzione della sensibilità all'insulina.

Anche l'ipofosforemia è stata associata ad una ridotta sensibilità insulinica. Rimane ancora da chiarire il contributo dell'ipovitaminosi D, molto frequente nell'IPTP, alle alterazioni del metabolismo glicidico.

Sul piano clinico, tuttavia, non è stata sinora dimostrata una relazione diretta tra anomalie ormonali ed elettrolitiche dell'IPTP ed alterazioni della tolleranza glucidica (2,3).

Altre anomalie metaboliche riscontrate nell'iper-

paratiroidismo primario lieve o asintomatico sono rappresentate da ipertrigliceridemia, ridotti livelli di colesterolo HDL ed aumentati livelli di acido urico (4,5).

Anche tali alterazioni sono in stretta relazione con l'aumentata insulino-resistenza nell'IPTP e migliorano o addirittura regrediscono dopo PTX (4,5).

Nel complesso le alterazioni metaboliche presenti nell'IPTP configurano il quadro della sindrome metabolica, nella quale l'insulino-resistenza rappresenta il momento fisiopatologico/patogenetico fondamentale.

Nell'attesa di studi multicentrici randomizzati e controllati volti ad accertare l'effetto della PTX sul metabolismo glicolipidico, dell'acido urico e sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, sul piano clinico pratico l'evidenza attuale suggerisce che in tutti i pazienti affetti da IPTP debbano essere valutati la tolleranza glucidica, un profilo lipidemico ed i livelli serici di acido urico prima e dopo l'intervento di PTX ed anche nei pazienti trattati conservativamente secondo appropriate e convenienti tempistiche.

Diagnostic imaging

Andrea Frasoldati

UO Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Imaging di I livello: ecografia (US) e scintigrafia

Consentono una localizzazione positiva nell'85-90% dei casi, con un'accuratezza diagnostica sostanzialmente comparabile. Entrambe sono operatore e/o procedura-dipendenti: ciò significa che l'affidabilità può variare sensibilmente a seconda dei centri. L'ecografia presenta alcuni importanti vantaggi: a) è utilizzabile "in office" da parte del clinico, con abbattimento di costi e tempi; b) fornisce una dettagliata caratterizzazione della sede della lesione e del quadro morfostrutturale tiroideo, utile nella pianificazione dell'intervento (2); c) non richiede sostanze radioattive; e) dà accesso alla successiva conferma citologica e al dosaggio intralesionale di PTH me-

Bibliografia

1. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G E-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 5353-61.
2. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2003, 26: 1136-42.
3. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diab Metab Res Rev* 2007, 23: 43-8.
4. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, Rastad J. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol* 2002, 56: 253-60.
5. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Urate and arteriosclerosis in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2001, 54: 805-11.

dante agobiopsia ecoguidata. Per queste ragioni, in molti centri l'ecografia è oggi divenuta l'indagine di localizzazione preferenziale, lasciando alla scintigrafia un ruolo di conferma diagnostica.

Ecografia paratiroidea: nozioni di base

L'adenoma paratiroideo si presenta solitamente come una formazione ovale, omogeneamente ipocogena, a margini netti, clivata dal lobo tiroideo, spesso con una evidente vascolarizzazione di tipo polare (o ilare) o diffuso (a reticolo o canestro). La diagnostica differenziale è con linfonodi o noduli/pseudonoduli tiroidei. Le paratiroidi normali non sono visualizzabili all'ecografia. Dal punto di vista operativo:

- posizionare il paziente a capo iperesteso e utilizzare sonde lineari da 7.5-13 MHz;
- scansione di approccio trasversale (assiale) con area di studio elettiva delimitata anteriormente dal margine posteriore del lobo tiroideo e dell'asse vascolo-nervoso, medialmente dalla parete tracheale, posteriormente da esofago e muscolo lungo del collo;
- scansione longitudinale (sagittale) utile per definire profilo, dimensioni e rapporti anatomici della lesione. Le paratiroidi superiori si situano in prossimità del terzo medio del lobo tiroideo; quelle inferiori al polo tiroideo inferiore o in posizione ad esso caudale;
- l'esplorazione deve essere estesa al VII livello cervicale, alla regione timica e al compartimento laterale del collo (localizzazioni pericarotidiche, perivagali o all'angolo mandibolare). Non dimenticare la possibilità di localizzazioni intratiroidee (rare);
- nei casi di non immediata visualizzazione, invitare il paziente a ruotare il capo o a eseguire la manovra di Valsalva nel corso dell'esame. Prestare attenzione ad asimmetrie dell'organizzazione vascolare dei lobi tiroidei.
- “*Sottrazione di immagine*”: confronto delle immagini sequenziali ottenute con ^{99m}Tc Pertecnetato, (accumulo prevalente nel parenchima tiroideo), e con ^{201}Tl o ^{99m}Tc -MIBI o ^{99m}Tc -Tetrafosmin (che si fissano in entrambi i tessuti). L'adenoma paratiroideo può essere individuato già con il primo tracciante, ma più spesso è necessario sottrarre l'immagine tiroidea.
- “*Doppia fase*”, basata sul più rapido wash-out tiroideo del ^{99m}Tc sestaMIBI (5-10'), rispetto a quello paratiroideo (2-3 ore). La procedura a “*doppia fase*” è quella oggi più utilizzata per maggiori semplicità ed economicità, minore dose di radioattività, assenza degli artefatti da movimento e piena compatibilità con alterazioni della funzione tiroidea. Possibili i “falsi negativi” (wash-out paratiroideo troppo rapido, o paratiroidi < 5 mm), e i “falsi positivi” (noduli tiroidei “caldi”). L'impiego della SPECT aumenta la sensibilità dell'indagine, migliorando il dettaglio topografico della localizzazione.
Cause di mancata localizzazione scintigrafica: ridotte dimensioni della lesione, patologia multighiandolare (iperplasia), istologia “a cellule principali” dell'adenoma, iperparatiroidismo di grado lieve.

Scintigrafia: nozioni di base

Lo studio scintigrafico è oggi preferenzialmente utilizzato per:

- a) identificare lesioni ectopiche (es. sede toraco-mediastinica) non localizzabili mediante ecografia;
- b) escludere nel paziente con ecografia positiva una patologia multighiandolare;
- c) confermare la natura paratiroidea di una lesione documentata in ecografia e non suscettibile di agobiopsia.

Non sono disponibili traccianti specifici per il tessuto paratiroideo: quelli oggi impiegati vengono infatti captati anche dal tessuto tiroideo.

L'entità della captazione cellulare dipende dal flusso ematico parenchimale e dal numero di cellule metabolicamente attive. Di qui la proprietà del tracciante di concentrarsi elettivamente nella paratiroide “iperfunzionante”, il cui profilo deve tuttavia essere differenziato dal tessuto tiroideo limitrofo.

Sono state tradizionalmente utilizzate due procedure:

Imaging di II livello

RM e TC mostrano valori di sensibilità (65-95%) e di specificità (75-88%) non dissimili da quelli di ecografia e scintigrafia, con una lieve superiorità della RM. I problemi della diagnostica di I livello (patologia multighiandolare, coesistenza di gozzo nodulare o linfadenopatie, sedi ectopiche) costituiscono potenziali fonti di errore anche per TC e RM. Il ricorso a tali metodiche viene pertanto riservato ad un ristretto numero di casi:

- localizzazione ectopica dell'adenoma suggerita dall'imaging di I livello (es. captazione scintigrafica in sede mediastinica): TC e /o RM hanno lo scopo di fornire una conferma definitiva, caratterizzando morfologia e rapporti anatomico-topografici della lesione;
- imaging di I livello negativo (questi casi sono solitamente sostenuti da iperplasia multighiandolare): l'imaging di II livello ha purtroppo una ridotta sensibilità (40-55%);
- imaging di I livello discordante: in questi casi, la

conferma dell'identificazione ecografica è solitamente affidata all'esame citologico completato dal dosaggio intralesionale di PTH; tuttavia nei casi in cui la lesione non sia accessibile all'ago-biopsia, il contributo di TC e/o RM può essere importante;

- iperparatiroidismo recidivante o persistente dopo la prima chirurgia.

Sono promettenti, ma ancora di impiego limitato, la TC tetradimensionale, le tecniche di fusione di immagine e la ^{18}F FDG-PET. Il cateterismo venoso selettivo dei vasi cervicomedastinici è stato proposto nei casi di iperparatiroidismo severo con imaging di I° e II° livello completamente negativo.

Bibliografia

1. Barczynski M, Golkowski F, Konturek A, et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in pre-operative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol* 2006, 65: 106-113.
2. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 2004, 10: 261-8.
3. Grosso I, Sargiotto A, D'Amelio P, Tamone C, et al. Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and $^{99\text{mTc}}$ -sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Ultrasound* 2007, 35: 186-90.
4. Ryan JA Jr, Lee FT. Maximizing outcomes while minimizing exploration in hyperparathyroidism using localization tests. *Arch Surg* 2004, 139: 838-42.
5. Uruno T, Kebebew E. How to localize parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism? *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 840-7.
6. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 2000, 38: 1105-29.

Room 4

Invasive diagnostic procedures in endocrinology

Adrenal venous sampling

Mauro Maccario

Università di Torino, Dipartimento di Medicina Interna, Endocrinologia, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino

È un esame diagnostico ritenuto di rilievo (e a volte decisivo) nella diagnosi differenziale dei sottotipi di iperaldosteronismo primario. Si effettua nei pazienti con esami di primo livello e di conferma diagnostici di iperaldosteronismo primario e reperto negativo o dubbio di lesione bilaterale alla TC dei surreni. In alcuni Centri viene effettuato comunque, in tutti i pazienti risultati positivi nella diagnostica biochimica di iperaldosteronismo primario.

La dimostrazione di livelli plasmatici elevati di aldosterone nelle vene surrenali di un lato esprime un'attività secretoria mineralocorticoide di una massa surrenalica potenzialmente presente o eventualmente individuata dagli accertamenti di *imaging* surrenalico dal quel lato.

L'AVS è un test costoso (necessita il regime ospedaliero o di Day Hospital) e non privo di inconvenienti e rischi per il paziente. È inoltre necessario disporre di personale tecnico esperto per l'esecuzione del test, per evitare un'alta frequenza di inidoneità.

L'esecuzione della procedura prevede che:

1. mediante cateterismo venoso attraverso la vena femorale si individuino con metodica flebografica le vene drenanti il sangue refluo dai surreni di entrambi i lati e in tale sede si effettuino prelievi venosi per il dosaggio del cortisolo e dell'aldosterone;
2. vengano inoltre effettuati contestualmente prelievi ematici nella vena cava inferiore per il dosaggio dei livelli plasmatici periferici di cortisolo e aldosterone.

In mani esperte l'esame non presenta importanti effetti collaterali, pur essendo di qualche fastidio per il paziente.

Interpretazione: valori di cortisolemia nelle vene

surrenaliche significativamente più elevati dei livelli di cortisolemia periferici (vena cava inferiore) sono indicativi di un idoneo incannulamento dei vasi surrenalici. In un test idoneo il rapporto aldosterone/cortisolo di un lato significativamente maggiore del controlaterale evidenzia una lateralizzazione patologica dell'ipersecrezione di aldosterone ed è indicativa della presenza di un adenoma surrenalico aldosterono-secerne da quel lato.

Problematiche:

- È opportuno effettuare prelievi multipli in diversi rami venosi, supposti drenare sangue refluo dal surrene, in quanto la variabilità anatomica e la difficoltà tecnica di incannulamento delle vene surrenaliche è alta, soprattutto a destra, ove tali vene sono immissarie dirette della vena cava inferiore. La recente introduzione di metodiche per il dosaggio rapido 'intra-procedura' del cortisolo permette di ridurre al minimo i tentativi di incannulamento.
- Alcuni autori ritengono che la somministrazione di un bolo ev di un farmaco ACTH agonista (Synacthen), in grado di stimolare la secrezione corticosurrenalica, possa migliorare la capacità di individuazione delle vene surrenaliche.
- I cut-off diagnostici relativi alla correttezza dell'incannulamento delle vene surrenali (gradiente della cortisolemia tra tali vene e la cava inferiore) e della lateralizzazione della secrezione (gradiente del rapporto aldosterone/cortisolo tra le vene surrenaliche dei due lati) variano molto da centro a centro e ovviamente condizionano il potere diagnostico dell'esame.
- La sensibilità diagnostica dell'AVS ad una specificità del 100% è ritenuta essere intorno al 80%,

tuttavia è difficile esprimere un giudizio definitivo circa le performance del test, dati i bias metodologici degli studi disponibili.

- *Il giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia* non può prescindere dalla disponibilità di un operatore esperto. Alcuni esperti giudicano sempre necessaria l'esecuzione del test, in quanto sensibilità e specificità della TC nella diagnosi di adenoma surrenalico aldosteronosecernente sono considerate essere non più del 55%, in particolare nel soggetto anziano ove la frequenza di masse surrenaliche non secernenti è elevata. L'esame si può giudicare decisivo soltanto quando, in presenza di un'alta probabilità di adenoma aldosteronosecernente, gli accertamenti di imaging non garantiscono la presenza di una lesione monolaterale, in particolare nei pazienti oltre i 40 anni.

Bibliografia

1. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004, 136: 1227-35.
2. Harvey A, Kline G, Pasiaka JL. Adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: comparison of radiographic with biochemical success and the clinical decision-making with "less than ideal" testing. *Surgery* 2006, 140: 847-53.
3. Satoh F, Abe T, Tanemoto M, et al. Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling. *Hypertens Res* 2007, 11: 1083-95.
4. Rossi GP, Pitter G, Bernante P, et al. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens* 2008, 26: 989-97.

Echo - Endoscopy

Claudio De Angelis

Servizio di Ecoendoscopia Digestiva, SCU Gastroepatologia, ASO San Giovanni Battista, Torino

I Tumori NeuroEndocrini (NET) GastroEnteropancreatici (GEP) rappresentano un complesso dilemma per l'imaging. In questo ambito un ruolo di primo piano è svolto dall'ecoendoscopia (EUS). Per i NET GEP della parete gastrointestinale (GI), l'EUS ha assunto un ruolo importante negli algoritmi gestionali (1) e, negli ultimi 15 anni, si è arricchita della possibilità di eseguire biopsie con ago sottile (FNA) (2) anche in lesioni di pochi mm.

Una corretta diagnosi, localizzazione e stadiazione preoperatoria sono obbligatorie per offrire al paziente il tipo di trattamento che garantisce il miglior rapporto costo-beneficio. L'EUS unisce le potenzialità dell'endoscopia a quelle dell'ecografia, portando il trasduttore ecografico vicino all'organo o alla lesione da studiare, ottenendo immagini ad alta risoluzione sia della parete GI sia di pancreas o linfonodi. La possibilità di uti-

lizzare frequenze ultrasoniche molto elevate consente di visualizzare i singoli strati della parete GI, con un'ottima corrispondenza con gli strati anatomici della parete stessa.

Così è possibile stadiazione accuratamente la profondità di invasione parietale delle neoplasie e visualizzare le adenopatie locali. L'EUS dunque consente la stadiazione loco-regionale di lesioni localizzate nella parete esofago-gastrica, duodenale e coloretale. Oggi è possibile anche, con i nuovi enteroscopi, stadiazione con minisonde lesioni del tenue, finora inaccessibili all'EUS.

La metodica può essere di ausilio anche nel localizzare piccole lesioni sottomucose, ad esempio piccoli gastrinomi della parete duodenale (3). Prima di decidere il trattamento appropriato ci si dovrà basare, oltreché sulle caratteristiche biologiche del tumore, definibili con un adeguato studio immunoistochimico delle biopsie,

anche su un'accurata stadiazione con EUS, che consente di rilevare alcuni parametri, considerati importanti fattori di rischio metastatico e quindi prognostici (dimensioni del tumore, profondità di invasione parietale, adenopatie loco-regionali) (1). Le informazioni che l'EUS ci può offrire hanno quindi un valore prognostico ed un impatto clinico sulla scelta gestionale. L'EUS può inoltre essere usata per valutare la radicalità della resezione endoscopica e nel follow-up dei pazienti.

L'endo-terapia può essere un trattamento con intento di cura per NET ben differenziati, a basso indice proliferativo, <1 cm, localizzati nella mucosa e/o nella sottomucosa GI, a livello di tutte le sedi raggiungibili da un endoscopio. Anche l'EUS ha percorso lo stesso cammino dalla diagnosi alla terapia, sia utilizzando le minisonde per assistere la resezione endoscopica, sia utilizzando gli strumenti lineari per guidare l'iniezione sottomucosa.

Anche per i NET dell'area pancreatico-duodenale, sono obbligatorie una corretta diagnosi, localizzazione e stadiazione pre-operatoria per scegliere il tipo di trattamento e per ottimizzarlo. L'EUS rimane la miglior metodica disponibile per l'imaging del pancreas: è in grado di fornire immagini ad alta risoluzione del parenchima e dei dotti pancreatici, evidenziando lesioni anche di 2-3 mm (1,4). In numerosi studi l'EUS ha dimostrato un'elevata sensibilità e specificità nella diagnosi dei NET dell'area pancreatico-duodenale, con percentuali di localizzazione corretta tra il 57 e l'89% (1,4,5).

Nonostante la sua operatore-dipendenza e la sua subottimale diffusione sul territorio, l'EUS si è affermata come accurato mezzo di localizzazione preoperatoria dei piccoli NET del pancreas, è la singola modalità di localizzazione più sensibile in questo ambito clinico ed andrebbe usata in uno stadio precoce del percorso diagnostico, essendo vantaggiosa anche in termini di costo-efficacia (1). Negli ultimi anni però sono stati enormi i progressi tecnologici della radiologia, specie la TC spirale multi-detettore, e negli studi più recenti la differenza di sensibilità tra EUS e TC spirale sembra essersi azzerata (5), così da po-

ter affermare che il metodo più efficace per localizzare gli insulinomi del pancreas è oggi un protocollo combinato, comprendente sia TC spirale sia EUS (5). Nell'ambito delle sindromi MEN I si postula che un programma di screening aggressivo con EUS, che porti ad un trattamento chirurgico precoce delle lesioni evidenziate, possa migliorare la prognosi (5).

In conclusione l'EUS è una tecnica di valore nello staging loco-regionale dei NET della parete GI e può fornire dati che hanno un impatto clinico sulla decisione terapeutica e valore prognostico importante. L'EUS, supportata oggi dalla possibilità di agoaspirati EUS-guidati (EUS-FNA), fornisce al clinico un potente mezzo per localizzare e diagnosticare i piccoli NET del pancreas.

A tutt'oggi l'EUS rimane in un certo numero di casi la sola indagine in grado di fornire una diagnosi definitiva di insulinoma e di diagnosticare/seguire lesioni sub-centimetriche nel pancreas di pazienti con sindrome MEN I. Essa va usata in tutti i casi in cui i risultati dell'imaging radiologico o medico-nucleare siano negativi o dubbi. L'EUS ha un impatto significativo nella gestione dei pazienti con NET GEP.

Bibliografia

1. De Angelis C, et al. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound* 1999, 10: 139-50.
2. Ardengh JC, et al. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004, 60: 378-84.
3. Ruzniewski P, et al. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1995, 117: 629-35.
4. Rösch T, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992, 326: 1721-6.
5. McLean AM, et al. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005, 19: 177-93.

Agostino Paoletta

Cittadella

Case presentation. A 46-year-old female had a two-year history of clinical symptoms and physical characteristics strongly suggestive of Cushing's syndrome, including truncal obesity, hirsutism, hypertension, facial plethora, osteoporosis and depression. She had an extensive clinical work-up. Twenty-four hour urine cortisol, serum cortisol and serum ACTH levels were all elevated.

There was suppression on high-dose dexamethasone suppression testing, but not on low dose dexamethasone suppression. A peripheral corticotrophin releasing hormone (CRH) test showed an exaggerated response of serum ACTH and cortisol consistent with pituitary disease but a MRI scan of the pituitary gland was unremarkable.

Her diagnosis remained inconclusive. Thus, bilateral inferior petrosal sinus sampling (IPSS) with CRH stimulation was performed to further confirm pituitary dependent Cushing's disease.

Bilateral and simultaneous IPSS was performed using a percutaneous approach, after systemic anticoagulation with heparin.

Contrast medium was injected to verify the position of the catheter in the IPS. ACTH was mea-

sured in blood simultaneously obtained from the IPS and from a peripheral vein. CRH (100 µg) was then infused into a peripheral vein, and 3-5-and 10-min samples were obtained simultaneously from both the IPS and the peripheral vein. Retrograde venography was performed through each catheter after blood sampling to verify correct position of the catheter.

During the course of this procedure she had adverse events that will be discussed in the case presentation.

- 1. Is it appropriate to report these rare complications to our colleagues?**
- 2. Is there any clinical evidence to prevent the risks of catheterism?**
- 3. Must we interrupt the test if there are suspected complications?**

The questions remain whether anything can be learned about their cause or prevention. Shortly, side effects from properly performed petrosal sinus sampling are rare, but their prevention requires close monitoring during the procedure.

Breaking news in...**10.15-11.15**

Room 1

*Clinical thyroidology***Tiroide e Gravidanza****Roberto Negro***UO Endocrinologia, PO "V. Fazzi", Lecce*

Lo stato di gravidanza induce profonde modificazioni nella funzionalità tiroidea. Tali modificazioni sono rappresentate in particolar modo dall'aumento della TBG, incremento del volume plasmatico con consensuale aumento della clearance renale dello iodio, incremento nel corso del primo trimestre della hCG con azione stimolante sulla tiroide, accelerata desiodazione degli ormoni tiroidei materni da parte della placenta.

In condizione di adeguato apporto iodico e negatività per gli anticorpi anti-tiroide, una tiroide normofunzionante è in grado di adattarsi alle variazioni indotte dalla gravidanza e di soddisfare la richiesta di ormone tiroideo, da parte della madre e del feto.

La presenza di tiroidite cronica autoimmune, se non addirittura di ipotiroidismo non adeguatamente trattato, espongono invece la gravidanza ad aumentato rischio di complicanze materno-fetali. La più grave di tali complicanze è rappresentata dall'aumentato rischio di aborto.

La prima evidenza dell'associazione fra aumentata abortività ed autoimmunità tiroidea risale al 1990, allorché Alex Stagnaro-Green dimostrò che le pazienti con autoimmunità tiroidea presentavano un tasso di abortività doppio rispetto ai controlli (1).

Da allora sono stati pubblicati numerosi studi. Tali studi, che hanno coinvolto pazienti con caratteristiche a volte molto diverse fra loro, hanno nel complesso dimostrato che la presenza di autoimmunità tiroidea rappresenta un fattore di rischio per l'aborto spontaneo. Le due ipotesi richiamate per giustificare tale associazione, non mutuamente esclusive, sono rappresentate da:

1) ridotta riserva funzionale tiroidea e quindi rischio di sviluppare ipotiroidismo durante la gravidanza

2) autoimmunità tiroidea quale marker di uno sfavorevole ambiente autoimmune, a sua volta responsabile dell'aborto (fetal allograft).

Nell'ipotesi che lo sfavorevole ambiente autoimmune possa facilitare il verificarsi dell'aborto, alcuni studi hanno valutato se l'uso di immunoglobuline, aspirina e steroidi possa avere un effetto benefico nella riduzione del tasso di abortività.

A tale riguardo, i risultati sono contrastanti e quindi non conclusivi, soprattutto a causa della scarsa numerosità campionaria. D'altro canto due soli studi prospettici hanno valutato l'effetto che la supplementazione di tiroxina esercita sul tasso di abortività.

Nel primo, che coinvolgeva donne da sottoporre a tecniche di riproduzione assistita, la riduzione della percentuale di aborti in donne trattate con tiroxina rispetto al placebo, pur presente, non è risultata statisticamente significativa (probabilmente a causa della numerosità campionaria); nel secondo studio, che coinvolgeva donne spontaneamente gravide, la supplementazione con tiroxina ha consentito una significativa riduzione del tasso di abortività e di parto pre-termine (2).

Ben note sono invece le complicanze ostetriche materno-fetali che si realizzano in caso di ipotiroidismo non trattato in gravidanza: diabete ed ipertensione gestazionale, distacco placentare, emorragia del post-partum, sofferenza e morte fetale, parto

pre-termine, basso peso neonatale e complicante perinatali. È importante a tal proposito sottolineare che queste complicanze possono essere completamente prevenute se l'ipotiroidismo viene adeguatamente trattato con terapia sostitutiva. Un'altra temibile complicanza dell'ipotiroidismo non trattato riguarda il deficit intellettivo nella progenie.

La dimostrazione che l'ipotiroidismo materno determina una riduzione del quoziente intellettivo nel bambino è venuta da uno studio di Haddow del 1999, nel quale si dimostrava una riduzione di 7 punti di QI nei bambini nati da madri ipotiroidiche rispetto ai controlli (3).

Il maggior determinante nello sviluppo del sistema nervoso centrale del feto è infatti rappresentato dalla tiroxina di origine materna, e questo non solo nel primo trimestre di vita, ma anche nei trimestri successivi.

Le recenti linee-guida pubblicate dall'Endocrine Society hanno infatti stabilito che, in caso di donna gestante affetta da ipotiroidismo, il dosaggio sostitutivo di tiroxina deve essere aumentato del 30-50% rispetto al dosaggio pre-gravidico, che il valore di TSH deve essere mantenuto al di sotto di 2.5 mIU/l nel primo trimestre e di 3.0 mIU/l nel secondo e terzo trimestre, e che uno stretto controllo di funzionalità tiroidea è raccomandato nella pazienti eutiroidee con tiroidite cronica autoimmune (4).

Controverso è il tema delle complicanze osteetriche in caso di ipotiroxinemia isolata. Mentre infatti uno studio di Casey del 2007, condotto su più di 17.000 pazienti, dimostrava che l'ipotiroidismo subclinico ma non l'ipotiroxinemia isolata era associato ad aumentato rischio di complicanze gestazionali, un più recente studio di Cleary-Goldman del 2008 ha evidenziato come non l'ipotiroidismo subclinico ma l'ipotiroxinemia isolata sia associata a complicanze quali aumentata incidenza di travaglio pre-termine, diabete gestazionale e macrosomia neonatale; lo stesso studio ha inoltre evidenziato una associazione fra autoimmunità tiroidea e rottura prematura delle membrane (5, 6).

Attualmente, non è consigliato lo screening universale per la funzionalità tiroidea ad inizio di gravidanza, ma dovrebbero essere sottoposte a tali indagini solo le gestanti considerate ad "alto rischio": pazienti con altre malattie autoimmuni, presenza di gozzo, familiarità per autoimmunità tiroidea, pregressa irradiazione al collo, segni/sintomi suggestivi di disfunzione tiroidea, anamnesi positiva per pregresso aborto o parto pre-termine (4).

A tal proposito vi è però da considerare che l'esecuzione dei test di funzionalità tiroidea solo in donne considerate ad "alto rischio", non consentirebbe di diagnosticare il 30% delle disfunzioni tiroidee (in particolare ipotiroidismo), che risultano essere appannaggio del gruppo di gestanti considerate a "basso rischio" (7).

Infine, un recente studio di Dosiou ha dimostrato per la prima volta che lo screening universale, basato sulla determinazione del TSH o degli AbTPO, risulta vantaggioso nel rapporto costo/efficacia, considerando l'impatto economico delle complicanze associate alla mancata diagnosi di disfunzione tiroidea in gravidanza (8).

Bibliografia

1. Stagnaro-Green A, et al. JAMA 1990, 264: 1422-5.
2. Negro R, et al. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 2587-91.
3. Haddow JE, et al. N Engl J Med 1999, 341: 549-55.
4. Abalovich M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92 Suppl Aug.
5. Casey BM, et al. Obstet Gynecol 2007, 109: 1129-35.
6. Cleary-Goldman J, et al. Obstet Gynecol 2008, 112: 85-92.
7. Vaidya B, et al. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 203-7.
8. Dosiou C, et al. Eur J Endocrinol 2008, 158: 841-51.

News in pathological and clinical staging of differentiated thyroid cancer

Maurilio Deandrea

Ospedale Mauriziano, Torino

Thyroid carcinoma is rare among human malignancies (1%) but is the most frequent endocrine cancer, accounting for about 5% of thyroid nodules. The latter are very frequent in the general population and, according to the method of detection and the age of the patients, their prevalence may approach 20–50% of the general population, thus representing a daily issue in endocrine clinics.

Furthermore, the incidence of thyroid cancer, mainly differentiated, is one of the most rapidly increasing human cancers, with the papillary histotype being the most frequent (nearly 80%).

There is a need for uniform diagnostic and treatment strategies for thyroid nodules and differentiated thyroid cancer (DTC) since the disease requires a multidisciplinary approach, including endocrinology, internal medicine, nuclear medicine, oncology, endocrine (general or head and throat) surgery and even general practice operating in different settings not always equipped with the appropriate services (such as specialized centers, general hospitals and peripheral centers).

Not infrequently among European countries, epidemiology may differ according to different environment, probably reflecting different clinical practice or pathogenetic factors, which may change the presentation and the management strategy.

In addition, in recent decades, the clinical presentation of differentiated thyroid cancer has been changing from advanced cases requiring intense treatment and surveillance to cancers detected by fortuitous neck ultrasonography (US) requiring less aggressive treatment and follow-up.

Diagnostic and treatment tools have also improved in recent years (sensitive assays for serum thyroglobulin measurement, neck US, recombinant

human thyrotropin (rhTSH)), thus allowing for less invasive and uncomfortable procedures for the patients. For these reasons several Scientific Societies all over the world have developed their own guidelines or consensus reports in order to optimise treatment of thyroid cancer according to the risk of recurrences or death of every single patients considered.

In this brief presentation will be considered these risk categories, with particular attention to microcarcinomas and patients which can be probably considered free from thyroid cancer and requiring a less intensive check-up during follow-up.

Bibliografia

1. AACE/AAES Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma. *Endocr Pract* 2001, 7: 202-20.
2. Società Italiana di Endocrinologia - Associazione Italiana di Medicina Nucleare - Associazione Italiana di Fisica in Medicina. Linee guida sul carcinoma differenziato della tiroide (2004).
3. American Thyroid Association. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006, 16: 109-42.
4. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 787-803.
5. Progetto Oncologia CNR/MIUR Tiroide – 2006 <http://progettooncologia.cnr.it/strategici/tiroide/indice-ti.html>
6. National Comprehensive Cancer Network Thyroid carcinoma - 2007

Room 2

CSII and glucose monitoring

Alessandro Scorsone

UO Diabetologia, ASL 6 Palermo, Ospedale Civico di Partinico

La variabilità glicemica che caratterizza i soggetti con diabete mellito rappresenta un punto chiave della prevenzione delle complicanze del diabete. La letteratura scientifica ha generato una serie di dati dai quali emerge come le modifiche terapeutiche, e quindi il controllo metabolico, siano di maggiore impatto se provenienti dall'analisi glicemica continua "real-time" mediante sensori in grado di misurare la concentrazione di glucosio interstiziale (RT-CGMS). I soggetti diabetici con instabilità marcata (brittle diabetes), incapaci di avvertire l'ipoglicemia, in terapia con microinfusore o le donne diabetiche in gravidanza, se motivati a partecipare ai programmi di attenzione verso il proprio diabete e padroni delle tecnologia che ne sta alla base, possono giovare dell'impiego del monitoraggio continuo.

L'evidenza attuale indica come, al di là degli intuitivi vantaggi provenienti dalla conoscenza del trend glicemico giornaliero e la successiva variazione terapeutica, i trials clinici randomizzati concernenti l'impiego di RT-CGMS siano pochi e a breve termine. La maggior parte di essi riguarda i soggetti con diabete mellito di tipo 1 (DM 1) in confronto all'automonitoraggio glicemico convenzionale, soprattutto in terapia insulinica mediante microinfusore, e le donne diabetiche in gravidanza e con diabete gestazionale.

Nei soggetti in terapia insulinica, inclusi quelli con DM 2, l'impiego del sistema di monitoraggio continuo è in grado di consentire in media, attraverso gli aggiustamenti della terapia insulinica, una minore permanenza nella sfera dell'ipoglicemia (< 55 mg/dl) e dell'iperglicemia (> 240 mg/dl) e una maggiore permanenza nell'area glicemica ideale (80-140 mg/dl), in misura del 20%, 25% e 26% rispettivamente.

L'ipoglicemia notturna nei gruppi di soggetti sottoposti a RT-CGMS si riduce (22:00-06:00) sino

al 30-35% per glicemia comprese tra 50-80 mg/dl e sino al 35-40% per glicemia < 55 mg/dl.

In un recentissimo trial clinico randomizzato terminato nel 2008 (Juvenile Diabetes Research Foundation), in pazienti con DM 1 (n=322) già in terapia insulinica intensiva si è potuta osservare una riduzione significativa ($p=0.003$), in diverse fasce di età, dei livelli di HbA_{1c} a 26 settimane dall'ingresso nella sperimentazione.

Tale effetto era presente in maniera significativa negli individui di età > 25 anni, sebbene già in una fascia di età compresa tra i 15 e i 24 anni fosse osservabile una riduzione del 10%. In gravidanza l'impiego del monitoraggio glicemico continuo ha evidenziato invece come, soprattutto nelle gravide con DM 2, la permanenza temporale dell'iperglicemia è minore (circa 30%) rispetto alle donne con DM 1, con una maggiore riduzione dell'iperglicemia soprattutto nel primo trimestre. Il rischio di ipoglicemia notturna è comunque equivalente a quello delle donne con DM 1. I dati concernenti l'impiego del RT-CGMS nel diabete gestazionale sono simili a quelli delle donne diabetiche in gravidanza, con un'efficacia di analisi dell'iperglicemia post-prandiale nettamente superiore all'automonitoraggio tradizionale. È evidente la maggiore incidenza di episodi di ipoglicemia, sia diurni che notturni, in corso di terapia insulina multi-iniettiva (basal-bolus ad esempio), in misura minore in terapia insulinica mediante microinfusore.

La conoscenza del trend glicemico giornaliero può aiutarci nel modificare la somministrazione della terapia insulinica in maniera ottimale.

Esistono tuttavia alcuni punti critici che vanno chiariti. Nei sistemi di monitoraggio continuo glicemico il sensore per il glucosio è posizionato in sede interstiziale. La misurazione del glucosio nel fluido interstiziale non è esattamente identica nel tempo

a quella ematica. Esiste, infatti, un ritardo tra i due distretti, che progressivamente e dinamicamente tendono a raggiungere un equilibrio.

Tale differenza non è conseguenza di una mancanza di accuratezza del sistema di rilevazione. Nei trials clinici, l'analisi delle griglie di errore ha evidenziato un 95-97% di posizionamento delle rilevazioni con le due metodiche nella zona A (clinicamente accurate e che conducono a decisioni sul trattamento corrette e sicure) e B (errori benigni con valori glicemici entro il 20% dei valori di tolleranza prefissati). Gli attuali sistemi di monitoraggio real-time sono calibrati dal paziente utilizzando la rilevazione capillare della glicemia.

A tale scopo è necessario che il paziente effettui tale calibrazione in condizioni di steady-state. In condizioni post-prandiali la glicemia aumenta e l'equilibrio tra i due compartimenti (ematico e interstiziale) si raggiunge in 10-15 min, con conseguente scarto glicemico di 30-45 mg/dl. In condizioni di decremento glicemico i valori interstiziali di glucosio sono superiori a quelli ematici, di conseguenza il paziente addestrato al self-care necessita di un controllo capillare glicemico allo scopo di agire nella maniera più corretta (ad esempio dopo eserci-

zio fisico) e anche in fase di risoluzione dell'ipoglicemia il valore rilevato dal sensore sarà più basso di quello ematico.

L'impiego dei sistemi di monitoraggio continuo glicemico va quindi riservato a coloro i quali sono addestrati al self-management del diabete.

Allo stato attuale i sistemi di rilevazione continua della glicemia sono sicuramente un mezzo per raggiungere una maggiore capacità di controllo glicemico.

Bibliografia

1. Continuous Glucose Monitoring Systems (volume monografico). *Curr Diab Rev* 2008, 4: Issue 3.
2. Wolpert HA. The nuts and bolts of achieving end points with real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2008, 31 suppl 2: S146-9.
3. The Juvenile Diabetes Research Foundation. CGMS Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2008, 10.156/NEJMoa0805017.

Terapia insulinica sc continua (CSII) con microinfusore: il gold standard del trattamento del diabete tipo 1

Edoardo Guastamacchia

UO di Endocrinologia, Università degli Studi di Bari

L'infusione insulinica sottocutanea continua con microinfusore (CSII) si può considerare tuttora il gold-standard della terapia del diabete tipo 1. Essa permette infatti di raggiungere un controllo metabolico ottimale con una riduzione significativa della variabilità glicemica, delle crisi ipoglicemiche e della loro severità; tali risultati sono stati evidenziati in passato quando la CSII è stata confrontata con la terapia multi-iniettiva che utilizzava come basale la NPH e sono stati confermati recentemente nel paragone con schemi terapeutici che prevedono l'utilizzo

di Detemir e Glargine (1,2,3). La CSII riduce inoltre sia gli episodi di chetoacidosi, sia il fabbisogno insulinico giornaliero. Ciò rappresenta un aspetto molto positivo, che limita i costi del trattamento ed anche le conseguenze di una iperinsulinizzazione.

Ciò ha indotto a consigliare l'uso della CSII in gravidanza, situazione in cui la terapia deve essere più aggressiva per ottimizzare il compenso glicometabolico ed evitare le complicanze materno-fetali.

I suoi benefici permangono a lungo termine (anche dopo 3 anni) sia negli adulti che negli adolescenti

(4). La terapia con CSII in pazienti con relative controindicazioni al suo uso ha mostrato una maggiore riduzione dell'HbA_{1c}, quando comparata a pazienti per i quali essa era più indicata; tali risultati suggeriscono che alcune controindicazioni alla CSII potrebbero non essere una ragione valida per escludere dei pazienti da un trattamento che potrebbe migliorare gli esiti della malattia a lungo termine (5).

È stato evidenziato un miglioramento della qualità della vita dei soggetti trattati con CSII rispetto a quelli trattati con terapia multi-iniettiva: essi infatti avvertono meno gli oneri e le restrizioni correlate al diabete (maggiore libertà nell'assunzione dei pasti sia dal punto di vista temporale che quantitativo, maggiori facilitazioni nel viaggiare, possibilità soprattutto per i più giovani di dormire fino a tardi e per alcuni lavoratori maggiore facilità nel gestire lavori a turni).

Infine è stata registrata una riduzione significativa della percezione della frequenza delle ipo- e delle iperglicemie (6).

Un miglioramento del controllo metabolico è stato dimostrato in pazienti con diabete mellito tipo 2 in fallimento della terapia insulinica convenzionale (CSII versus multi-iniettiva- NPH - 2 somministrazioni); tale dato, comunque, necessita di ulteriori approfondimenti e soprattutto di conferme nel confronto con terapie che prevedano l'uso di analoghi ad azione lenta (1).

Pertanto è possibile che la CSII possa essere utile in un gruppo di pazienti tipo 2 selezionati (soggetti magri, con bassi livelli di C-peptide), ma ciò richiede ulteriori studi anche per i costi che comporterebbe. Tutto quanto su esposto ha indotto il NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - 2008) ad esprimere per la prima volta un giudizio molto positivo sulla CSII anche dal punto di vista costo-efficacia.

Per il NICE una terapia è costo-efficace quando il costo al quale può essere prodotta una unità aggiuntiva di salute non eccede una soglia prestabilita o non supera di un certo livello il costo di una terapia standard per una stessa patologia.

Nella maggior parte dei casi le unità di salute utilizzate sono gli anni di vita aggiuntivi (QALY

Qualità Adjusted Life Years) o gli anni aggiuntivi privi di complicanze che il più efficace trattamento (es. CSII) è in grado di far guadagnare ai pazienti rispetto al non trattamento o al trattamento comunemente praticato (es. terapia multi-iniettiva con Glargine o Detemir).

Bibliografia

1. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008, 31 Suppl 2: S140-5.
2. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008, 25: 765-74.
3. Bruttomesso D, Crazzolaro D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Buhr A, Trevisan R, Baritussio A. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 2008, 25: 326-32.
4. Reda L, Von Reitzenstein A, Dunn P. Metabolic control with insulin pump therapy: the Waikato experience. *N Z Med J* 2007, 120: U2401.
5. Berkeley J, Berkeley J, Lunt H, Frampton C. Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in patients with classical contraindications to its use. *Diabet Med* 2007, 24: 1496-7.
6. EQuality1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1, Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med* 2008, 25: 213-20.

Room 4

*Weight control in the insulin treated type 2 diabetic patient***Alessandra Sforza***SC di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Ospedale Maggiore e Bellaria, Azienda USL, Bologna*

Il trattamento insulinico è nel diabetico il golden standard per raggiungere l'ottimizzazione terapeutica, ma nel paziente con Diabete mellito tipo 2 (DM2), vari fattori, fra i quali soprattutto il rischio dell'incremento ponderale, ne condizionano un impiego spesso tardivo e mal strutturato.

L'incremento di peso, peraltro osservato anche con altri trattamenti ipoglicemizzanti ad eccezione della metformina, avviene in gran parte nel primo anno di terapia, ed è di circa 6.5 Kg in 10 anni, secondo i dati dell'UKPDS, con aumenti maggiori nei soggetti a BMI più elevato.

In una popolazione, come quella dei DM2, dove oltre l'80% dei soggetti è in eccesso ponderale o obesa, l'aumento di peso non è solo una barriera psicologica per una adeguata compliance terapeutica, ma costituisce anche un potenziale fattore di rischio cardiovascolare, che, pur non essendo stato documentato nell'UKPDS, è stato evidenziato in una subanalisi del braccio intensivo del DCCT, trovando oggi possibili nuove evidenze nella associazione ipoglicemie, incremento ponderale e aumentata mortalità riportata nei risultati dello studio ACCORD.

L'aumento di peso insulino-indotto è legato a molteplici e ancora controversi meccanismi, che vanno dal risparmio calorico conseguente alla scomparsa della glicosuria, all'iperalimentazione compensatoria per paura delle ipoglicemie, all'effetto anabolico dell'insulina e ai suoi effetti centrali sul controllo della fame. Ulteriori meccanismi sono correlati alla somministrazione sottocutanea dell'insulina esogena, che causa una ipoinsulinizzazione epatica con conseguente minor soppressione della produzione esogena di glucosio e riduzione della produzione epatica di IGFs; e ai profili farmacocinetici delle insuline umane (regolare e NPH) che, non riproducendo il fisiologico profilo insulinemico endogeno, condizionano l'utilizzo di dosi maggiori

con maggior rischio di ipoglicemie e conseguente ulteriore incremento ponderale.

Le strategie che possono prevenire o limitare l'incremento ponderale in corso di terapia insulinica del paziente con DM2 sono essenzialmente due: 1) ridurre le dosi insuliniche e 2) utilizzare insuline e schemi terapeutici che meglio riproducano il profilo farmacocinetico dell'insulina endogena.

La dose insulinica giornaliera può essere ridotta aumentando la sensibilità insulinica del paziente, mediante una intensificazione dei programmi di terapia nutrizionale ed esercizio fisico, l'associazione di metformina e più recentemente l'associazione con analoghi incretinici e dell'amilina e con rimobant.

L'effetto della metformina sul controllo ponderale non è dovuto solo all'azione insulino-sensibilizzante, ma anche ad una azione anoressizzante mediata dalla aumentata produzione di GLP-1 o dalla inibizione del DDP-IV.

La pramlintide associata all'insulina in un gruppo di DM2 obesi, riduce il peso con un effetto maggiore nei pazienti con BMI più elevato e co-trattati con metformina.

L'utilizzo di analoghi insulinici, sia rapidi che basali, riproducendo un profilo ormonale più fisiologico, è in grado di ridurre il fabbisogno insulinico giornaliero, le ipoglicemie, soprattutto quelle notturne, e la variabilità giornaliera, tutti fattori di rischio per l'incremento ponderale.

Entrambi gli analoghi basali, glargine e detemir, associati ad un trattamento ipoglicemizzante orale, riducono significativamente le ipoglicemie rispetto all'NPH, ma solo la detemir presenta un profilo favorevole e specifico sul controllo del peso.

Studi di confronto in regimi basal-bolus fra detemir e NPH nei diabetici tipo 2 hanno evidenziato un significativo minor incremento ponderale con detemir anche in trattamenti intensivi (HbA_{1c}

< 6.5), differenza che si accentua all'aumentare del BMI, malgrado il fabbisogno insulinico aumenti.

Un minor incremento di peso con la detemir si osserva anche in studi di confronto con glargine, sia in setting clinici ambulatoriali come quello dello studio Predictive, sia in RCT, come il recente lavoro di Rosenstock J et al, dove la detemir aggiunta ad un trattamento ipoglicemizzante orale di 52 settimane ha indotto, rispetto alla glargina, un minor incremento ponderale evidente soprattutto nei soggetti trattati con una sola somministrazione al giorno.

Questi risultati sono stati recentemente confermati dalla metanalisi di Mannucci, nella quale, a parità di controllo glicemico, sia glargina che detemir riducono il rischio di ipoglicemie notturne e sintomatiche, ma solo la detemir e non la glargina si associa ad un minor incremento ponderale rispetto all'NPH.

I meccanismi sottesi al favorevole profilo della detemir sul peso, oltre alla non specifica riduzione delle ipoglicemie e dei conseguenti spuntini difensivi, possono essere schematizzati in un maggior effetto della detemir sulla produzione epatica di glucosio per una maggiore insulinizzazione epatica, e in un più facile accesso ai recettori insulinici del SNC, con possibile riduzione dell'insulino-resistenza cerebrale.

Altre formulazioni insuliniche in corso di sperimentazione, come l'insulina inalatoria, potrebbero offrire vantaggi in termini di controllo del peso.

In conclusione il trattamento insulinico, specie se intensivo, si accompagna nel diabetico tipo 2 ad un incremento ponderale "indesiderato", non solo per le ripercussioni psicologiche ma anche per il potenziale rischio cardiovascolare.

Tale incremento può essere evitato o ridotto attraverso approcci non farmacologici (MNT ed esercizio fisico) e farmacologici (soprattutto metformina) e ricorrendo ad insuline che sotto il profilo farmacodinamico risultano weight sparing.

La "paura del peso" non può e non deve essere una causa del mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici definiti dall'ADA, AACE e Standard di cura Italiani, alla luce del fatto che solo il 45% dei DM2 gestiti dai Centri Diabetologici Italiani hanno una Hb glicata < 7% (AMD 2007) e che la percentuale dei DM2 americani ottimizzati si è ridotta dal 44.5% del 1988 al 35.8% del 2000 secondo i dati del NHANES.

Bibliografia

1. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352: 837-53.
2. Riddle MC, et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003, 26: 3080-6.
3. Meneghini LF, et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2006).
4. Rosenstock J, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008, 51: 408-16.
5. Monami M, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diab Res Clin Pract* 2008, 81: 184-9.

Peso corporeo e rischio cardiovascolare

Giorgio Grassi

Torino

L'incremento ponderale è l'aspetto del controllo del peso corporeo che accompagna, ma non in tutti i soggetti, la terapia insulinica nel diabete tipo 2.

Nel diabete di tipo 2 l'incremento di peso corporeo associato alla terapia insulinica è un fenomeno che accompagna i primi due anni di terapia e successivamente tende a stabilizzarsi, viene da molti interpretato come recupero del peso corporeo perso nel periodo di iperglicemia prima della diagnosi o nella fase di scarso controllo glicemico.

I pazienti che aumentano maggiormente di peso con l'inizio della terapia insulinica presentano in genere alcune caratteristiche:

- hanno il peggior controllo glicemico prima dell'avvio della terapia insulinica,
- hanno avuto il maggior calo ponderale prima dell'avvio della terapia insulinica.

Inoltre altre osservazioni permettono di correlare sinteticamente il maggior rischio di incremento ponderale in soggetti più giovani con minor sovrappeso rispetto a soggetti più anziani e con maggior sovrappeso.

L'incremento di peso in corso di terapia insulinica è caratterizzato essenzialmente, sebbene limitati siano gli studi in tal senso, da un incremento della massa grassa e per quanto riguarda la massa corporea non grassa da un aumento del contenuto di acqua. Per quanto riguarda l'incremento della massa grassa, una recente indagine indica un incremento del grasso corporeo al tronco ed anche un incremento del grasso a livello epatico.

È utile inoltre considerare che nel caso di diabetici di tipo 1, i pazienti con il maggior incremento ponderale con terapia insulinica presentano una storia familiare di diabete tipo 2.

Non vi sono evidenze certe che l'incremento di peso corporeo dopo l'avvio della terapia insulinica sia associato con un deterioramento del profilo lipi-

dico o dell'ipertensione arteriosa o ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Per quanto riguarda i lipidi, negli studi al migliorato controllo glicemico derivante dalla terapia insulinica si accompagnava anche un miglioramento del profilo lipidico. Per quanto riguarda la pressione arteriosa, effettivamente vi è una relazione lineare tra peso corporeo e pressione arteriosa, ma questo dato non ha dimostrato di avere evidenti riflessi, ad esempio sulla terapia ipertensiva, come ad esempio nel braccio "intensivo" dell'UKPDS che ha sicuramente avuto un maggior incremento del peso corporeo rispetto al braccio di controllo. Altre e più recenti osservazioni segnalano comunque il deterioramento di alcuni indicatori di rischio cardiovascolare, in particolare l'assetto lipidico, nei soggetti che prendono peso con la terapia insulinica.

Solo studi di lunga durata possono far emergere l'andamento delle complicanze cardiovascolari, come ha dimostrato la recente revisione della casistica dell'UKPDS a 10 anni di follow-up post trial.

In un recente studio retrospettivo sui primi anni dalla diagnosi di diabete tipo 2, si osserva come i soggetti che mantengono una traiettoria ponderale di calo presentano nel tempo un controllo glicemico e pressorio migliore rispetto ai soggetti con traiettoria caratterizzata da incremento ponderale.

Dal recente studio ACCORD sulla terapia intensiva nel DMT2 emerge che, nella ricerca del controllo stretto ($A1c < 6.5\%$), i pazienti con le varie terapie utilizzate hanno avuto un significativo incremento ponderale più ipoglicemie ed un aumento degli eventi cardiovascolari tale da portare all'interruzione dello studio.

L'incremento di peso rappresenta inoltre un forte ostacolo psicologico all'adesione del paziente alla terapia insulinica ed è una possibile fonte di inerzia terapeutica.

Il comportamento del peso corporeo in relazione alla terapia insulinica adottata è differente: viene

segnalato come maggiore con l'utilizzo di insulina prandiale, insuline premiscelate, mentre le insuline a durata d'azione intermedia o analoghi lenti si accompagnano in diversi studi sino ad oggi condotti ad un minor incremento ponderale (in particolare l'analogo a lunga durata d'azione Detemir nei confronti di NPH ed in alcuni studi anche nei confronti di Glargine).

Il peso corporeo nel diabete tipo 2 è influenzato in misura variabile dal trattamento adottato ed è correlato alle caratteristiche cliniche dei pazienti. L'insulina in genere si accompagna ad un incremento del peso corporeo, ma ritardare l'avvio della terapia insulinica può essere un fattore che potenzia l'incremento ponderale. Questo incremento può rappresentare un ostacolo all'applicazione della terapia e presenta possibili conseguenze a lungo termine sul rischio cardiovascolare. Nella strategia terapeutica per il diabete tipo 2 possono essere presi in considerazione i vantaggi di un intervento terapeutico insulinico intensivo che si accompagna ad un minor incremento ponderale.

Bibliografia essenziale

1. Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab* 2005, 31: 4S51-4S56.
2. Sharma MD, Garber AJ, Farmer JA. Role of insulin signaling in maintaining energy homeostasis. *Endocr Pract* 2008, 14: 373-80.
3. Czupryniak L, et al. Body weight change associated with insulin therapy in type 2 diabetes patients –a five –year observational study. 44th Annual Meeting of EASD 2008, abstract 973.
4. Packianathan IC, Fuller NJ, Peterson DB, Wright A, Coward WA, Finer N. Use of a reference four-component model to define the effects of insulin treatment on body composition in type 2 diabetes: the 'Darwin study'. *Diabetologia* 2005, 48: 222-9.
5. Hansen HJ, et al. Cardiovascular risk profile deteriorates in patients with type 2 diabetes with pronounced weight gain on long-term insulin therapy. 44th Annual Meeting of EASD 2008, abstract 974.
6. Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, Ledoux S. Insulin therapy does not itself induce weight gain in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24: 1849-50.
7. Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, Stevens VJ, Bachman K, Rosales AG, Perrin N. Weight Change in Diabetes and Glycemic and Blood Pressure Control. *Diabetes Care* 2008, 31: 1-6.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 10.1056/NEJMoa0806470.

14.30 - 16.00

Room 1

*Patients' organizations. Where are we?***M Attard, L Furlani, R Guglielmi, D Van Doorne, R Volpe**

Le associazioni dei pazienti stanno aumentando in tutto il mondo ed in Italia; esse ricoprono un ruolo sempre più importante nel dialogo tra istituzioni, operatori sanitari e pazienti. Nascono dalla necessità del paziente di essere informato, di essere rispettato nelle sue scelte e di poter partecipare ai processi di formulazione e di legislazione di un bene comune come il diritto alla salute. La creazione di un'organizzazione mondiale che raggruppa un gran numero di organizzazioni nazionali, regionali e locali è il segno dell'importanza che il movimento dell'associazionismo sta assumendo nel mondo. Infatti, la IAPO, International Alliance of Patient's Organizations, collabora con il Comitato per la Salute delle Organizzazioni delle Nazioni Unite e con l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Insieme hanno presentato recentemente una Dichiarazione sulla Sanità centrata sul paziente, con la speranza che essa sia adottata in modo universale.

Tutti i paesi si misurano attualmente con il problema del costo della sanità e la difficoltà del reperimento delle risorse per garantire il diritto alla salute dei cittadini. I nuovi mezzi diagnostici e terapeutici sono sempre più costosi ed il loro uso inappropriato rischia di portare al collasso i nostri sistemi sanitari.

Il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nelle politiche sanitarie permette di migliorare la comunicazione tra tutte le istituzioni coinvolte nel processo di definizione ed applicazione dei percorsi di cura. La divulgazione delle conoscenze a tutti i livelli (istituzioni, medici e pazienti) è uno degli obiettivi principali delle associazioni dei pazienti e comporta un miglioramento della qualità delle prestazioni sanitarie ed una riduzione delle diagnosi e cure inappropriate. Inoltre si assiste ad una maggior adesione del malato alle scelte terapeutiche, perché più consapevole e responsabile. Il ruolo attivo dei cittadini e dei malati nelle associazioni ha un forte impatto sull'applicazione delle misure di prevenzione e sui cambiamenti di stile di vita suggeriti e contribuisce così ad un miglio-

ramento della qualità di vita ed infine alla riduzione dei costi della sanità. In Italia, nel campo dell'endocrinologia, ed in particolare in quello delle patologie tiroidee, si è assistito negli ultimi 15 anni alla nascita di diverse associazioni di pazienti. La frequenza della patologia tiroidea sul territorio impone misure di prevenzione dove possibile, diffusione delle conoscenze ed una buona organizzazione dei livelli di assistenza, per migliorare le prestazioni ed ottimizzare la spesa.

La prima associazione per i tumori della tiroide è nata a Palermo negli anni '90, con il nome di ATTA (Associazione Tumori della Tiroide) per iniziativa di alcuni malati e degli endocrinologi dell'Ospedale Cervello di Palermo. Nello stesso campo sono nate recentemente l'ATTA-Lazio, con sede presso l'Ospedale Regina Apostolorum di Albano Laziale e l'Ospedale Sant'Andrea di Roma, e l'associazione per i tumori della tiroide del Triveneto e della Campania.

L'ATTA-Lazio ha organizzato diversi "Incontri con la popolazione" dove endocrinologi, ecografisti, medici nucleari e chirurghi rispondono ai quesiti posti dai partecipanti, e due "Giornate in Piazza" per lo screening e la prevenzione del nodulo tiroideo (con visite mediche ed ecografie tiroidee gratuite). Anche l'AME Veneto ha organizzato con grande successo a Verona una Giornata in Piazza per lo screening del nodulo tiroideo.

L'AIBAT, Associazione Italiana BAsedowiani e Tiroidei, è una delle prime associazioni tiroidee con al suo attivo numerosi incontri, interventi scientifici-culturali, pubblicazione di un giornale e di opuscoli informativi. La partecipazione delle associazioni dei pazienti al congresso dell'AME a Torino è una preziosa occasione per promuovere i canali di informazione e reciproco aiuto tra società scientifiche e associazioni dei pazienti. Lo scambio delle informazioni sulle attività locali ed i progetti futuri di ogni associazione non può che favorire la crescita e la consapevolezza dell'importanza delle associazioni dei pazienti.

NET MANAGEMENT

14.00 - 15.00

Room 3

Results of the Italian Clinical Network for Endocrine Tumors

AM Colao, D Ferone, F Grimaldi, E Papini, A Pontecorvi

Epidemiologia dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici e toracici: Dati da uno studio multicentrico italiano (NET management study)

Annamaria Colao¹, Piero Ferolla², Antongiulio Faggiano¹, Franco Grimaldi³, Roberto Valcavi⁴, Marco Manzoni⁵, Maria Vittoria Davi⁶, Laura De Marinis⁷, Dario Giuffrida⁸, Diego Ferone⁹, Enrico Papini¹⁰, Giorgio Arnaldi¹¹, Giuseppe Fanciulli¹², Paola Tomassetti¹³ - Gruppo NET MANAGEMENT.

¹Departments of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology, "Federico II" University of Naples, Naples;

²Internal Medicine and Endocrine Sciences, University of Perugia, Perugia;

³Endocrinology Unit - University Hospital Udine, Udine;

⁴Unit of Endocrinology, "Arcispedale Santa Maria Nuova", Reggio Emilia;

⁵General Medicine, University "Vita-Salute" S. Raffaele, Milan;

⁶Internal Medicine, University of Verona, Verona;

⁷Endocrinology, Catholic University of Sacred Heart, Rome;

⁸"Istituto Oncologico del Mediterraneo", Viagrande;

⁹Endocrinological and Medical Sciences, University of Genova, Genova;

¹⁰Unit of Endocrino-Metabolic and Digestive Diseases, "Regina Apostolorum" Hospital, Albano Laziale;

¹¹Endocrinology, Polytechnic University of Marche Region, Ancona;

¹²Internal Medicine, University of Sassari, Sassari;

¹³Internal Medicine and Gastroenterology, University of Bologna, Bologna.

Introduzione

Nonostante il crescente numero di lavori pubblicati nella letteratura internazionale, non sono disponibili dati sull'epidemiologia dei tumori neuroendocrini (NET) basati su larghe casistiche, ad eccezione di quelli ottenuti retrospettivamente da Registri Nazionali e quindi per definizione privi di informazioni cliniche.

Obiettivo dello studio

Per tale motivo è stato disegnato un ampio stu-

dio multicentrico, al fine di raccogliere in maniera retrospettiva e prospettica i dati epidemiologici, clinici e diagnostici.

Pazienti e metodi

Sono stati analizzati i dati relativi a 1203 pazienti affetti da NET, provenienti da 13 centri italiani di riferimento, in un periodo compreso tra il 1990 ed il 2007. Sono riportati nei risultati i dati relativi a 740 pazienti affetti da NET toracici (T-NET), gastroenteropancreatici (GEP-NET) e da NET meta-

statico con tumore primitivo sconosciuto (U-NET). I dati sono stati raccolti utilizzando un software appositamente sviluppato (Ibis Informatica, Milano). Sono stati utilizzati solo i dati relativi a pazienti in follow-up attivo presso i centri.

Risultati

La distribuzione per sede era la seguente: 242 T-NET (33%, 212 polmone, 30 timo); 476 GEP-NET (64%, 256 pancreatici, 220 gastro-intestinali) e 22 U-NET (3%). L'analisi della distribuzione del sesso ha evidenziato una lieve prevalenza del sesso femminile (F 52%, M 48%), sia nei T-NET che nei GEP-NET. Tuttavia il trend di prevalenza sembra ridursi (sino ad invertirsi a favore del sesso maschile) in maniera lineare inversa allo spettro di differenziazione (con l'eccezione dei NET dell'appendice che permangono nettamente più frequenti nel sesso femminile, verosimilmente in conseguenza del maggior numero di riscontri incidentali in corso di annessiectomia dx). L'età media alla diagnosi è 59.8 ± 15.9 anni, con un ritardo medio di circa 5 anni nei T-NET rispetto i GEP-NET. 41% dei pazienti erano fumatori (38.3% GEP-NET; 48.8% T-NET) rispetto al 24.3% della popolazione italiana generale. Nel 28.7% era presente una sindrome

da ipersecrezione associata clinicamente manifesta (28.3% GEP-NET; 11.7% T-NET). L'associazione con una Neoplasia Endocrina Multipla (MEN-1) è stata evidenziata nell'8.9% (13.4% GEP-NET; 1.6% T-NET). Nei pazienti con NET sporadico la diagnosi è risultata fortuita nel 39% o correlata alla massa tumorale nel 37%. Nei NET associati a MEN-1, la diagnosi è stata posta in conseguenza dell'ipersecrezione ormonale o dello screening genetico nell'85% dei casi.

Conclusioni

L'incidenza dei NET è massima nella V[^]-VI[^] decade di vita, con un ritardo diagnostico di circa 5 anni nei T-NET. La percentuale di fumatori tra i pazienti affetti da NET è circa doppia rispetto alla popolazione italiana generale. Vi è una lieve prevalenza del sesso femminile nelle forme ben differenziate e di quello maschile nelle forme meno differenziate. Le modalità diagnostiche più frequenti sono prevalentemente il riscontro incidentale ed i sintomi legati alla massa tumorale nelle forme sporadiche, mentre le forme associate a MEN1 sono prevalentemente diagnosticate sulla base dei sintomi legati all'ipersecrezione ormonale od allo screening genetico nei collaterali di pazienti affetti.

Future projects

Diego Ferone

Department of Endocrinological e Medical Sciences (DiSEM), University of Genova

Over the last decade, molecular and cellular biology studies have modified our knowledge of neuroendocrine tumours (NET) pathogenesis and management. The new insights in this heterogeneous group of tumors together with the improvement of the diagnostic procedures allow the application of several diagnostic, as well as therapeutic strategies. However, apart from few Register studies, many clinical information are not available or have been only evaluated in small series. For these reasons still many aspects of the in vivo functional behaviour of these tumours do not have yet a clear biological correlate. As a consequence, there is much ongoing

research to determine whether or not results from experimental studies will translate into clinically useful information.

NET Management Study Group has been conceived in order to evaluate epidemiology, clinical and diagnostic features of NET. The database currently includes over than 1000 patients with thoracic NET (T-NET) and gastro-entero-pancreatic NET (GEP-NET) followed in 16 Italian referral centres from 1990 to date.

The database already produced some important studies on NET incidence in the Italian population, as well as new insights on biochemical and immuno-

histochemical assessment of tumor markers. However, the number of patients and the large amount of data collected allow to design and produce further studies. At this purpose, the group has generated an internal board which will drive the planning and the production of the different scientists and clinicians involved.

Future projects currently running in the group include an interesting study on prognostic factors in T-NET, proposed and led by Dr. Faggiano (Naples) and Dr. Ferolla (Perugia). These two groups will also conduct a study on the efficacy of biotherapy. Dr. Grimaldi (Udine) designed and is carrying out a study on the outcome of laser therapy in T-NET, and (together with Dr. Nasoni, Albano Laziale) also a study on the role of locoregional treatments of liver metastasis in NET. Dr. Giuffrida (Viagrande) has planned and is performing a study

on the therapeutic strategies in poorly differentiated NET. Dr. Arnaldi (Ancona) together with Dr. De Marinis (Rome) proposed a study on paraneoplastic syndrome in NET, while Dr. Manzoni (Milan) outlined the importance of and designed a study on the significance and role of diagnostic Ki67 vs. postsurgical assessment of this proliferating marker.

Each proposing group is responsible of his own project and will coordinate the management of the data, statistic analysis and manuscript(s) production, in agreement with the internal policy and after the approval of the board.

The increasing number of centres (and consequently patients) joining the study, together with the excellent initial results of the NET management group will certainly ensure a constant production of papers and events which will further enhance our knowledge on NET.

CLINICAL SYMPOSIA**16.30-18.30**

Room 1

*Innovative approaches for osteoporosis***New Schedules for Bisphosphonates****Steven Petak***Texas Institute for Reproductive Medicine, Houston, Texas, USA*

Flexibility in dosing schedules may help address problems with adherence with the use of bisphosphonates in patients at significant fracture risk. It should be noted that adherence is defined as the percent of doses of a drug taken as prescribed for the entire period studied and is a function of two variables: compliance and persistence. Compliance is defined as the percent of doses of a drug taken properly as prescribed with respect to timing, dosage, and frequency and persistence represents the number of days from the first dose until the patient stops taking the drug – the duration of therapy. The problems relating to adherence was addressed by the US Surgeon General Report on Bone Health in 2004 and noted that having different dosing schedules would be a strategy to consider in improving adherence (Surgeon General Report on Bone Health 2004¹).

It is well known that long term adherence with bisphosphonates is poor with about 50% of patients discontinuing therapy within 12-24 months. The effect of adherence on fractures was studied recently (Curtis JR et al, J Bone Miner Res 2008, 23: 1435-41) using a claims database studying 101,038 new starts on bisphosphonates. At one year, adherence was about 44% and was 39% at 2 years and 35% at 3 years. The adjusted risk of hip fractures between the ages of 65-78 in the nonadherent versus the adherent was noted to be 1.74 (CI 1.3-2.3) representing a RR for fracture of 0.57 (0.43-0.77) and 43% relative risk reduction with a number needed to treat with high adherence to prevent a hip fracture of about 107. Hip fractures in this age group

and clinical vertebral fractures showed the highest benefit of adherence with less impact on non-hip and non-vertebral fractures especially in younger patients. Interestingly, there was no significant protective effect on hip fractures in patients older than 78 consistent with the results of the HIP study of risedronate in the patients 80 years and older group. Siris et al (Mayo Clin Proc 2006, 81: 1013-22) had previously found that high adherence with bisphosphonates significantly decreased hip fracture risk in a group of 35,000 patients 45 years and older in a pharmacy database from 1999-2001. About 43% of patients were adherent over 2 years with a 21% reduction in fractures (vertebral, nonvertebral and hip but not wrist) as compared to a nonadherent group (P<0.001). Gallagher et al (J Bone Miner Res epub May 19, 2008) published a study of 44,531 patients showing that about 58% were still on bisphosphonates after one year and only 23% after 5 years or more. Osteoporotic fracture RR was 0.85 (0.76-0.94) and hip fracture risk RR of 0.78 (0.64-0.94) in current versus past users.

Intermittent use schedules for bisphosphonates are practical because of the mechanism of action of bisphosphonates on osteoclast precursors (J Bone Miner Res 2008, 23: 373-9) in addition to the potential for recycling off the surface of the bone to new active sites. Long acting bisphosphonates also show persistence of effect after therapy has been discontinued (FLEX study Black DM²). Bisphosphonates may differ in their ability to retain activity after a dose and this may be a function of unique mechanisms of action in addition to the properties of the

bisphosphonates to have different bone adherence properties and different abilities to inhibit farnesyl pyrophosphate synthase (FPP synthase). FPP synthase is involved in the prenylation of small signaling proteins (GTPases) necessary for osteoclast function and survival. Binding affinity is highest with zoledronic acid followed by alendronate, ibandronate, risedronate, etidronate and clodronate. Inhibition of FPP synthase is highest for zoledronic acid followed by risedronate, ibandronate, and alendronate. The different properties of the bisphosphonates are important in determining efficacy and safety as well as persistence of action after discontinuation (Russell RG³).

Although it is felt that flexible regimens for bisphosphonates are likely to improve adherence, there are no clear studies to demonstrate such benefit as of yet. Preference studies have shown that intermittent regimens using monthly agents are preferred to weekly. The international BALTO II study (Hadjip P et al⁴), an open label crossover study of 350 PMO patients, demonstrated that for the 93% of patients having a preference, 70% preferred monthly use and 29% preferring weekly because of ease of use (81%) and fitting better into their lifestyle (75%). The VIVA study in Slovakia (Payer J et al, Biomed Pharmacother 2008, 62: 122-4) used a questionnaire to determine preference in 1635 with osteoporosis and found 76% preferred a monthly regimen versus 22% preference for weekly and only 2% preferred daily.

A different result was noted for preference for a monthly versus a weekly when fracture data was presented for the involved agents (ibandronate monthly and risedronate weekly) with no improved compliance or persistence with monthly dosing (Gold DT et al. Curr Med Res Opin 2006, 22: 2383-91). This illustrates that factors other than intermittent use are important to patients and interaction with the physician may be a critical factor including potential bias. Effectiveness of fracture reduction must be considered in discussions with patients in addition to the intermittent dosing of an agent (Duarte JW et al, Clin Ther 2007, 29: 488-503). An annual infusion of zoledronic acid was preferred (65%) over weekly use of bisphosphonate in a small subgroup of 80 treatment naïve patients in a study of 201

women and 11 men with a median age of 73 (Fraenkel L et al, Arthritis Rheum 2006, 55: 729-35). In addition, the potential for an annual IV infusion beginning with hospitalization for a hip fracture may be an effective strategy to incorporate into standards for hospital practice since significant reductions in future fracture and mortality are likely (Lyles KW et al⁵).

In conclusion, the translation of basic science to clinical practice in osteoporosis has given us highly effective drugs for treatment, but as with so many other agents, adherence to therapy compromises the ability to effectively lower fractures in significant numbers of patients at high risk for fracture. Effective strategies to improve adherence may include the use of intermittent regimens in some patients and the development of appropriate policies and procedures for administration of IV bisphosphonates in the hospital setting after hip fracture. The physician should address any concerns of the patient with respect to efficacy as well as potential adverse effects and this approach must be individualized with the greater context of a possible protocol. As clinicians, we treat individual patients and not study populations.

Appendix: FDA approved bisphosphonates for osteoporosis (PMO)

Daily oral bisphosphonates: alendronate, risedronate

Weekly oral bisphosphonates: alendronate, risedronate

Monthly oral bisphosphonates: ibandronate, risedronate

Quarterly IVP: ibandronate

Annual IV infusion: zoledronic acid

References

1. Surgeon General Report on Bone Health 2004
www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth
2. Black DM, et al. JAMA 2006, 296: 2927-38.
3. Russell RG. Pediatrics 2007, 119 Suppl 2: S150-62.
4. Hadji P, et al. Joint Bone Spine 2008, 75: 303-10.
5. Lyles KW, et al. N Engl J Med 2007, 357: 1799-809.

The different forms of parathyroid hormone

Patrizia D'Amelio, Giovanni Carlo Isaia

Dept of Internal Medicine, University of Torino, Italy

Bone remodeling is a temporally regulated process resulting in the coordinated resorption and formation of skeletal tissue. This process occurs in microscopical, basic multicellular units in which the cellular components are osteoclasts and osteoblasts. Signals that are not yet completely understood attract osteoclasts, multinucleated bone-resorbing cells, to sites that become a bone-remodeling unit. When resorption of bone by osteoclasts in that remodeling unit is completed, the resorbed surface attracts osteoblasts, mononuclear bone-forming cells that fill the basic multicellular unit with a new matrix.

Signals that determine the differentiation, function, and death of these cells and their progenitors determine how many units are activated over time, how active and well-balanced the basic multicellular unit is, and whether, at the end of the cycle, bone mass will be gained, lost, or stable. Osteocytes are osteoblasts that have become embedded in lacunae of the calcified bone matrix, they are considered to be mechanosensors, identify sites for remodeling when the prevailing physical loads are sensed and require adaptation. In adults bone remodeling is a mechanism for the renewal of bone and the repair of microdamage and microcracks.

The negative skeletal balance in most postmenopausal women occurs because bone resorption exceeds bone formation. This imbalance may result from an increase in osteoclast number or activity, a decrease in osteoblast number or activity, or a combination of the two. The therapeutic challenge is to redress this imbalance so that the number of osteoblasts becomes equal to that of osteoclasts or so that the osteoblasts become more active than the osteoclasts. Daily injections of parathyroid hormone (PTH) amino-terminal peptide 1–34, or the full length protein PTH(1–84), increase bone mass and reduce the incidence of fracture in postmenopausal women, in elderly men, and in women with glu-

cocorticoid-induced osteoporosis (reviewed in [1]). The anabolic effect of intermittent PTH has also been extensively demonstrated in mice and rats.

These effects are achieved by repeated transient exposure of the skeleton to PTH as the hormone is cleared from the circulation within 2–3 hours after administration. This anabolic response of the skeleton to repeated cycles of systemic PTH elevation is quite distinct from the effect of continuous PTH elevation and results from increased bone formation on the surfaces of cancellous, endocortical and periosteal bone of the appendicular and axial skeleton.

Accretion of bone mass in humans is most rapid during the first 6 to 12 months of PTH administration, and the response tends to wane thereafter. Increased bone formation is manifested as early as 28 days as evidenced by a rise in the level of circulating markers of osteoblast function, and an increase in tetracycline-labeled surface in transileal biopsies. By 6 months, indices of bone resorption have also increased. Thus, the increased bone formation occurs without increased bone resorption in the initial stages of the response, whereas anabolism occurs within the context of increased remodeling after approximately 6 months. Histologic studies have shown that the increase in bone formation is due to an increase in trabecular and cortical bone formation, resulting in improvements in bone microarchitecture.

These changes represent a reversal of osteoporotic bone loss and may explain the vertebral and nonvertebral skeletal effects of intermittent PTH including reduction in fracture rates. Histologic findings demonstrated that intermittent PTH increases the number of matrix-synthesizing osteoblasts. Increased osteoblastogenesis, attenuation of osteoblast apoptosis, and activation of quiescent lining cells have been proposed as explanations for this effect of PTH. In particular it has been demonstrated that PTH acts directly on osteoblasts binding the PTH receptor I

(PTHRI). PTHRI is a G protein that is able to activate cAMP-PKA, PKC and the calcium pathway. PTH signaling activates genes that are important for the functions of the mature osteoblasts as the c-fos, collagenase, IL-6, collagen type I genes and others (see [2] for a review). This review addresses each of these mechanisms in light of their clinical relevance, the effect of short term exposure to PTH on the behavior of osteoblasts and osteoblasts progenitors in vitro and in vivo, and the efficacy of intermittent PTH in osteoporosis.

Ranelato di Stronzio

Roberto Cesareo

Ospedale Santa Maria Goretti, Latina

Il Ranelato di Stronzio (RS), sale divalente composto da un acido organico, l'acido ranelico, e da due atomi di stronzio, esercita sull'osso, se assunto oralmente, sia un effetto anabolico che un effetto anticatabolico.

Meccanismo d'azione: il RS aumenta in vitro l'espressione di RUNX2, gene leader nell'attivazione e differenziazione della cellula osteoblastica, e sembra essere anche coinvolto nell'attivazione del recettore extracellulare sensibile al calcio (CaSR), che è fisiologicamente attivato da cationi divalenti. La modulazione di tale recettore da parte dello stronzio potrebbe essere lo stimolo all'attivazione della cellula osteoblastica ed al conseguente effetto anabolico. Il RS aumenta inoltre l'espressione dell'osteoprotegerina (OPG) ed il rapporto OPG/RANK-L, spiegando in parte il suo effetto anticatabolico. La conferma di questo duplice effetto è data dal riscontro in un trial clinico randomizzato in doppio cieco, lo Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI), che le pazienti trattate presentavano, rispetto al gruppo placebo, un incremento dei livelli di fosfatasi alcalina, indice di attività osteoblastica, ed una diminuzione del telopeptide C del collagene tipo 1, marcatore di riassorbimento osseo.

Dati istomorfometrici: il RS, da un'analisi di biopsie su campioni ossei umani di pazienti provenienti dai trials clinici randomizzati SOTI e TRO-

References

1. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005, 26: 688-703.
2. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 357: 905-16.

POS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis), ha mostrato aumentare in maniera significativa il *mineral apposition rate* (MAR), parametro di attività osteoblastica, con conseguente aumentata apposizione ossea sia al livello dell'osso corticale che trabecolare.

Dati microradiografici: con la microtomografia ossea computerizzata si è rilevato che RS aumenta lo spessore ed il numero delle trabecole ossee e riduce lo *structure model index* (S.M.I.), parametro che consente di quantificare la percentuale di trabecole "piatte", prevalenti in un osso sano, e di trabecole "cilindriche", preponderanti in un osso porotico.

Evidenze cliniche. Il RS si correla ad un aumento significativo della densità minerale ossea (DMO), anche se tale incremento è per circa il 50% sovrastimato per artefatti dovuti al peso atomico dello stronzio (circa il doppio di quello del calcio). Tuttavia, l'effetto del trattamento, anche dopo l'aggiustamento per il contenuto osseo di stronzio, è un significativo aumento densitometrico, solo di poco inferiore a quanto rilevato in donne in trattamento con ormone paratiroideo.

Lo studio SOTI, che ha incluso 1649 donne in menopausa con età media di 70 anni e con almeno 1 frattura vertebrale, ha rilevato che RS, comparato al placebo, riduce del 49% il rischio di nuove fratture ad 1 anno (RR = 0.51; 95% IC 0.36-0.74; $p < 0.001$). Il beneficio è risultato pari al 41% a 3

anni (RR = 0.59; 95% IC 0.48-0.73; $p < 0.001$). La riduzione di nuove fratture vertebrali è stata significativa anche nel gruppo di donne osteoporotiche in prevenzione primaria, cioè senza frattura al basale (RR 0.55; IC 0.42-0.72; $p < 0.001$).

Lo studio TROPOS, altro trial clinico randomizzato in doppio cieco effettuato su 5091 donne osteoporotiche di età media 74 anni, ha evidenziato da parte di RS una riduzione significativa delle fratture: 16% per le non vertebrali (RR = 0.84; $p = 0.04$) e 19% per le non vertebrali maggiori (RR 0.81; $p = 0.031$). Un'analisi a posteriori, su un sottogruppo di pazienti con T score femorale di almeno -2,4 ed età ≥ 74 anni, ha evidenziato una riduzione delle fratture di femore pari al 36% rispetto al gruppo placebo (RR = 0.64; 95% IC 0.412-0.97; $p = 0.046$). Gli studi di estensione a cinque anni hanno confermato l'efficacia della terapia con RS, con riduzione significativa delle fratture periferiche (riduzione del RR 15%, $p = 0.032$) e vertebrali (riduzione del RR 24%, $p < 0.001$).

Dall'analisi degli studi clinici si è potuto anche rilevare come l'efficacia antifratturativa sia indipendente dai fattori di rischio di base, in particolare l'età, la frattura prevalente al basale, l'indice di massa corporea, il fumo, la storia familiare e la DMO.

La tollerabilità generale del farmaco è buona e i più comuni effetti collaterali rilevati sono la nausea e la diarrea. Il gruppo in terapia con RS presentava un'augmentata incidenza di tromboembolismo venoso, di cui non sono noti i meccanismi fisiopatologici.

Analisi postmarketing hanno, infine, rilevato isolati casi di sindrome da ipersensibilità o sindrome

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), per la quale è indicata la sospensione immediata del farmaco.

Per le evidenze cliniche rilevate dai trials clinici descritti, il RS è da considerarsi un farmaco di prima linea per la cura del paziente affetto da osteoporosi, sia in prevenzione primaria che secondaria.

Bibliografia

1. Fonseca JE. Rebalancing bone turnover in favour of formation with strontium ranelate: implication for bone strength. *Rheumatology* 2008, 47: 17-9.
2. Meunier PJ, Roux C, Seaman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004, 304: 459-68.
3. Reginster JY, Seaman E, Devogelaer JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 2816-22.
4. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, et al. Histomorphometric and μ CT analysis of bone biopsies from postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Strontium Ranelate. *J Bone Min Res* 2008, 23: 215-22.
5. Roux C. Strontium ranelate: short and long term benefits for postmenopausal women with osteoporosis. *Rheumatology* 2008, 47: 20-2.

Estrogens and SERMs

Silvia Migliaccio

*Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università degli Studi di Roma "Sapienza", Policlinico Umberto I, Viale del Policlinico 00161 Roma, Italy, Ph: 390649970721 Fax: 39064461450
Email: silvia.migliaccio@uniroma1.it*

Postmenopausal osteoporosis can be defined as a consequence of the imbalance of the physiological process of bone turnover (or coupling), with the lack of the equilibrium between the activity of osteoblasts, the bone forming cells, and osteoclasts, the bone resorbing cells, with a relative increase in the activity of osteoclasts. Endogenous 17- β -estradiol exerts a protective effect on bone, since it can modulate bone cell activity and, thus, bone turnover. For this reason, estrogen replacement therapy (ERT) has been reported to be clinically useful in preventing bone loss and postmenopausal osteoporosis.

Hormone therapy (estrogens and, in women with intact uterus, progestins) still remains a very important therapy with an undoubted effect on improving post-menopausal symptoms, maintaining BMD, and (at dosages used in the WHI study) also decreasing hazard ratios of hip and vertebral fractures.

Hormone therapy is effective on BMD both via oral and transdermal route of administration; moreover, the ability of low-dose estrogen to prevent osteoporosis should be considered. At the present time, literature has already expressed a substantial agreement on hormonal therapy in early menopause, because it also alleviates menopausal symptoms. Unfortunately, long-term ERT is associated with a number of undesirable side effect, including an increased risk of uterine and breast cancer and cardiovascular events.

Therefore, there has been the need for an "ideal" compound mimicking the beneficial effects of estrogens on the skeleton, without inducing the adverse effects of long-ERT on reproductive tissues. The acronym SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) describes a new class of estrogen receptor binding chemicals that exert estrogen-agonistic effects in some target tissues, such as bone and lipid metabolism, and estrogen-antagonistic effects on

uterine endometrium and breast tissue.

Clinically available SERMs fall into two chemical classes: triphenylethylenes and benzothiofenens. Tamoxifen, a triphenylethylene which belongs to the first generation of SERM, exhibits antagonist activity in mammary tissue and produces estrogen agonist effects on bone and lipids; however tamoxifen produces an estrogen-like stimulation of the uterus in ovariectomized rats and only partially antagonizes estrogen-induced uterine stimulation.

For this reason, tamoxifen's only clinical application is as therapeutical option in oncologic patients with ER-positive breast cancer.

The partial agonist effect of tamoxifen on the uterus is completely abolished in the newly developed second generation of SERM, Raloxifene (RAL). RAL, a benzothiophene, was developed specifically to avoid the uterotrophic effects of other SERMs, and is currently approved for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

RAL exerts its effects by the binding to the estrogen receptor (ER). Bone cells express two estrogen receptors, α and β . RAL, acting on bone as estrogen, suppresses bone remodeling to the premenopausal range, decreasing the activity of osteoclasts, but at the same time maintaining the function of osteoblasts. RAL can be defined an antiresorptive agent which blunts the excessive bone resorption occurring in the high bone turnover state induced by estrogen deficiency during the menopause.

SERMs such as RAL show beneficial effects on reduction of risk of vertebral fractures in women.

The bone density improves, although the increase is lower than with other molecules. Nonetheless, RAL reduces the occurrence of vertebral fracture by 30% to 50%. Additionally, the CORE study, an eight year follow-up of the MORE study, has confirmed the maintenance of the antifracture efficacy of RAL in the long term without inducing

alterations of bone properties, such as microarchitecture, remodeling and mineralization.

RAL, like tamoxifen, has positive effects on other organ systems beside the skeleton in postmenopausal women.

One positive effect appears to be a reduction in estrogen receptor-positive invasive breast cancer occurrence of about 65% over 4 years in women taking RAL compared with placebo.

Interestingly, new SERMs are now in development and, since pharmacological research for postmenopausal osteoporosis is a rapidly advancing field of clinical investigation, our knowledge will surely enrich in the near future.

References

1. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288: 321-33.
2. Lee WL, Chao HT, Cheng MH, Wang PH. Rationale for using raloxifene to prevent both osteoporosis and breast cancer in postmenopausal women. *Maturitas*. 2008, 60: 92-107.
3. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002, 287: 2668-76.
4. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – Mechanism of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003, 348: 618–29.
5. Shelly W, Draper MW, Krishnan V, et al. Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. *Obstet Gynecol Surv* 2008, 63: 163-81.

Room 2

Diagnosis of Cushing's Syndrome

When screening is worthwhile and appropriate

Giuseppe Reimondo

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna I, ASO San Luigi di Orbassano, Università di Torino

La sindrome di Cushing (SC) è un complesso di segni e sintomi determinato da un eccesso cronico di glicocorticoidi. La forma più comune di SC è quella secondaria al trattamento cronico con glicocorticoidi. Al contrario, l'ipercortisolismo endogeno è classicamente considerato una malattia rara. Studi di popolazione hanno riportato un'incidenza variabile fra 0.7 e 2.4 per milione per anno.

Tuttavia, è verosimile che l'incidenza della sindrome di Cushing sia maggiore di quanto precedentemente considerato, in quanto differenti studi hanno dimostrato una prevalenza fra il 2% e il 5% in pazienti diabetici, in cui il sospetto diagnostico non era supportato da evidenti caratteristiche cliniche. Tali dati sono stati ulteriormente rafforzati da studi sia su pazienti con ipertensione arteriosa (prevalenza di sindrome di Cushing compresa fra 0.5% e 1%), sia su pazienti obesi (prevalenza di circa il 6%) e su pazienti anziani con osteoporosi e fratture vertebrali (diagnosi inattesa di sindrome di Cushing in circa 11% dei casi). Tuttavia, dal momento che tali condizioni patologiche sono ad alta prevalenza nella popolazione generale e i test di screening presentano numerosi limiti, il rischio di falsi positivi risulta elevato. Uno screening falsamente positivo rende necessaria l'esecuzione di ulteriori valutazioni, con dispersione di risorse e con risultati potenzialmente dannosi per il paziente, dal momento che tali procedure rischiano di distogliere l'attenzione dal trattamento della patologia per cui è giunto all'osservazione. Pertanto le strategie diagnostiche, nella fase di screening, debbono tenere conto di due elementi fondamentali: i) ridurre i falsi positivi nei pazienti con sfumati segni e sintomi con ipercortisolismo lieve, in cui i benefici dell'intervento sono al momento

non ancora del tutto provati; ii) avere a disposizione test con alta sensibilità nei pazienti con un quadro clinico che presenta un'alta probabilità pre-test di malattia.

Le recenti linee guida prodotte dall'Endocrine Society hanno in primo luogo identificato quali pazienti debbono essere sottoposti a screening per la sindrome di Cushing:

- pazienti con patologie inattese in rapporto all'età (ad es. ipertensione e osteoporosi)
- pazienti con multipli segni e sintomi, in progressione, usualmente correlati alla sindrome di Cushing
- bambini con riduzione della velocità di crescita ed incremento ponderale
- pazienti con adenoma surrenalico di riscontro occasionale (incidentaloma).

Dopo aver escluso l'ipercortisolismo esogeno, è indicata l'esecuzione di almeno uno dei seguenti test:

- **Cortisolo libero urinario 24 ore:** almeno due misurazioni al di sopra dei limiti di norma stabiliti in ogni laboratorio e dipendenti dalla metodica di dosaggio utilizzata. Falsi positivi possono essere evidenziati in pazienti con alcolismo, depressione maggiore, disturbi del comportamento alimentare e nelle donne in gravidanza.
- **Cortisolo salivare a mezzanotte:** anche in questo caso, in considerazione delle diverse metodiche utilizzate e della mancanza di un consenso sui livelli di normalità, occorre considerare almeno due misurazioni al di sopra dei livelli di norma stabiliti in ciascun laboratorio. Questo test permette di ottenere una sensibilità e una specificità entrambe comprese fra il 93% e il 100%.

- Dosaggio del cortisolo alle ore 8 dopo aver assunto desametasone 1 mg alle ore 23 della sera precedente (**test di Nugent overnight**): poiché in circa il 15% di pazienti con malattia di Cushing è stata riportata soppressione del cortisolo dopo somministrazione di desametasone, per aumentare la sensibilità del test si raccomanda l'utilizzo della soglia di 1.8 µg/dl, al di sotto della quale si esclude la diagnosi di sindrome di Cushing. Diverse condizioni interferiscono sul metabolismo del desametasone: la concomitante assunzione di farmaci che ne determinano un accelerato metabolismo epatico (barbiturici, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, aminoglutetimide), l'insufficienza epatica e renale, oppure la gravidanza e l'assunzione di estrogeni per via orale (da sospendere per almeno 4-6 settimane prima dell'esecuzione del test) che aumentano i livelli della corticosteroid-binding globulin (CBG), determinando possibili falsi positivi (i metodi di dosaggio misurano il cortisolo totale).
- **Test di soppressione con desametasone 2 mg al giorno per 48 ore** (0.5 mg ogni 6 ore iniziando alle ore 12 ed effettuando il prelievo di cortisolo alle ore 8, due ore dopo l'ultima dose di desametasone): limiti e criteri interpretativi sono analoghi a quelli del test con 1 mg overnight. Si predilige questo test in pazienti in cui condizioni psichiatriche (depressione, ansia, disordini ossessivi-compulsivi), obesità grave e alcolismo possono determinare un'iper-attivazione dell'asse HPA, ma senza presentare una vera sindrome di Cushing. Dal punto di vista della comune pratica clini-

ca è necessario sottolineare come, tuttavia, nessuno dei test elencati, sebbene effettuati in un appropriato contesto clinico, presenti il 100% di accuratezza diagnostica.

Pertanto, è raccomandata la ripetizione dei test anche nei soggetti in cui, nonostante la negatività delle valutazioni biochimiche, segni e sintomi di ipercortisolismo siano particolarmente suggestivi o progrediscono nel tempo.

Bibliografia

1. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1526-40.
2. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-602.
3. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5808-13.
4. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, Epaminonda P, Masserini B, Beck-Peccoz P, Orsi E, Ambrosi B, Arosio M. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care* 2007, 30: 83-8.
5. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004, 27: 193-202.

Diagnosi della Sindrome di Cushing ACTH-dipendente

Giorgio Arnaldi

Clinica di Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona. g.arnaldi@ospedaliriuniti.marche.it

Cause

La sindrome di Cushing endogena comprende tutte le condizioni cliniche dovute ad un eccesso cronico di glucocorticoidi e viene distinta in ACTH-dipendente (70-80%) ed ACTH-indipendente (20-30%).

L'ipercortisolismo ACTH-dipendente è dovuto nella maggior parte dei casi alla malattia di Cushing di origine ipofisaria (80-90%), più frequentemente dovuta a microadenomi ACTH-secernenti o, più raramente, a macroadenomi. Nel restante 10-20% dei casi, l'ipercortisolismo è dovuto a cause non ipofisarie (principalmente carcinoidi polmonari) con secrezione ectopica di ACTH (più raramente di ACTH/CRH).

Valutazione ormonale basale

Una volta confermata la diagnosi di ipercortisolismo, la misura ripetuta dell'**ACTH plasmatico** rappresenta il primo test nella diagnosi differenziale della Sindrome di Cushing. La presenza di un ACTH normale o non soppresso (> 5 pg/ml) indirizzerà verso una forma ACTH-dipendente ed in questo caso l'iter diagnostico può essere complesso. I livelli di ACTH sono generalmente più elevati nelle forme ectopiche rispetto a quanto si osserva nei tumori ipofisari. Bisogna tuttavia ricordare che in molti casi i livelli di ACTH nelle due forme sono sovrapponibili e l'ACTH può risultare nel "range" di norma anche nelle forme ectopiche.

Per una corretta interpretazione dell'ACTH, il prelievo di sangue deve avvenire in tubi contenenti EDTA e rapidamente centrifugati a freddo per impedire la degradazione della molecola da parte delle proteasi plasmatiche.

La secrezione ectopica di ACTH si può associare ad ipopotassiemia, ma questo aspetto non è diagnostico dal momento che è la conseguenza dell'ipercortisolismo di grado più severo che colpisce generalmente questi pazienti.

Valutazione ormonale dinamica

- **Il test di soppressione con desametasone ad alte dosi** ha alcune limitazioni nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing. Numerose sono le sue modalità di esecuzione: il desametasone generalmente è somministrato per os in singola dose (8 mg alle ore 23 misurando il cortisolo plasmatico al mattino successivo), oppure durante due giorni (2 mg ogni 6 ore per 48 ore misurando poi il cortisolo plasmatico e quello urinario nel corso del secondo giorno). Il desametasone ad alte dosi sopprime la secrezione di ACTH nella maggior parte degli adenomi ipofisari (80-90%), ma non nei tumori ectopici poco differenziati. Purtroppo, una soppressione di cortisolo (> 50% vs il valore basale) si può avere anche in una percentuale significativa di tumori ectopici ACTH-secernenti ben differenziati (p.e. carcinoidi bronchiali). La specificità di questo test può essere migliorata aumentando il cut-off della soppressione del cortisolo a valori > 80%, ma in nessun caso si può raggiungere il 100%.
- **Il test di stimolo con CRH** (100 µg in bolo e.v.) determina un netto incremento della secrezione di ACTH nelle cellule ACTH-secernenti ipofisarie normali e soprattutto tumorali. Non si hanno, invece, modificazioni nei tumori surrenalici e nei tumori a secrezione ectopica di ACTH. Sono state però descritte rare eccezioni di tumori ectopici che hanno mostrato risposte ormonali del tutto sovrapponibili alle forme ipofisarie. Il test, quindi, non ha una specificità del 100%. I criteri interpretativi possono cambiare a seconda del tipo di CRH (umano o ovino), dei parametri ormonali (incremento di ACTH >35-50% e/o di cortisolo > 14-20%) e del tempo trascorso dopo lo stimolo (ACTH 15-30 minuti o cortisolo 15-45 minuti).

- Il **test di stimolo con desmopressina/DDA-VP** (10 µg ev in bolo), farmaco comunemente impiegato nel diabete insipido, è un test economico e di facile utilizzo. La maggior parte degli adenomi ipofisari ACTH-secernenti mostra un netto incremento dell'ACTH. Tuttavia l'impiego di questo test nella diagnosi differenziale è limitato dalla presenza di recettori V3 non solo sulle cellule adrenocorticotrope ipofisarie, ma anche in tumori ben differenziati con secrezione ectopica di ACTH.
- Quando la valutazione ormonale e radiologica non ha fornito risultati univoci, sarà necessario eseguire il **cateterismo venoso bilaterale dei seni petrosi inferiori** per il dosaggio dell'ACTH, preferibilmente durante stimolo con CRH. Pur trattandosi della metodica migliore che distingue le forme ipofisarie da quelle ectopiche, il cateterismo è una tecnica complessa ed invasiva ed andrà eseguito solo in centri specialistici con collaudata esperienza per ridurre i potenziali eventi avversi di questa procedura. La presenza di un gradiente significativo tra i livelli di ACTH (rapporto centro/periferia > 2 sui valori basali oppure > 3 dopo stimolo con CRH) depone per l'origine ipofisaria dell'ipercortisolismo. La mancanza di detto gradiente indirizza, invece, verso una secrezione ectopica. A tal proposito, per evitare falsi negativi, una particolare attenzione dovrà essere rivolta a verificare la presenza di un distretto venoso anatomicamente normale eseguendo la procedura nei momenti di attività della malattia (attenzione agli ipercortisolismi ciclici piuttosto frequenti nella malattia di Cushing). Scarsa, invece, è l'utilità di questa metodica per localizzare la sede dell'adenoma all'interno dell'ipofisi (destra/sinistra/centrale).

Valutazione radiologica ipofisaria

Il percorso diagnostico può quindi essere considerato concluso se la **RMN ipofisaria**, tecnica di immagine migliore per lo studio di questa ghiandola, identifica una focalità ipofisaria (> 6 mm) in pazienti con parametri clinici ed ormonali dinamici concordanti. Si deve, però, ricordare che in circa il 40% dei

pazienti con malattia di Cushing la RMN ipofisaria è negativa. Per contro, elevato è il numero di pazienti con incidentaloma ipofisario e/o surrenalico.

In altri termini, l'evidenza di un nodulo surrenalico non rappresenta una prova sicura dell'ACTH-indipendenza della sindrome di Cushing, così come l'evidenza di un nodulo ipofisario non rappresenta una prova sicura della sua ACTH-dipendenza.

La valutazione ormonale deve quindi sempre precedere quella radiologica per non incorrere in vere e proprie "trappole" diagnostiche.

Ricerca del tumore a secrezione ectopica di ACTH

Se il cateterismo dei seni petrosi esclude una secrezione ipofisaria di ACTH, la localizzazione del tumore responsabile della secrezione ectopica di ACTH rappresenta la fase finale dell'iter diagnostico. Tale fase prevede uno studio TAC e/o RMN esteso a collo, torace ed addome dal momento che i tumori più frequentemente responsabili di questa condizione sono tumori neuroendocrini toracici (carcinomi a piccole cellule, carcinoidi bronchiali e timici), ma vanno anche ricordati quelli pancreatici, i midollari della tiroide ed i feocromocitomi.

La scintigrafia con analogo della somatostatina ¹¹¹In-pentetreotide può integrare lo studio radiologico con TAC/RMN. In alcuni casi, però, nonostante l'impiego di queste tecniche diagnostiche il tumore rimane occulto e può rimanere tale per molti anni. Non si hanno al momento dati consistenti sul ruolo della PET nella localizzazione di questi tumori.

Bibliografia

1. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-602.
2. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1553-62.
3. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Ni-

- eman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006, 367: 1605-17.
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1526-40.
 5. Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta* 2008, 388: 5-14.

Adrenal Cushing's syndrome: sometimes a difficult diagnosis

¹Iacopo Chiodini, ¹Valentina Morelli, ¹Cristina Eller-Vainicher, ²Alfredo Scillitani

¹Unit of Endocrinology and Diabetology, Dpt. of Medical Sciences, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano; ²Unit of Endocrinology, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS, San Giovanni Rotondo, Foggia.

The presence of adrenocorticotroph hormone (ACTH)-independent cortisol hypersecretion must be ascertained in patients with an established clinically overt hypercortisolism (Cushing's syndrome, CS) with suppressed or reduced ACTH levels but also in patients with incidentally discovered adrenal mass (adrenal incidentaloma, AI), even in the absence of symptoms specific for glucocorticoid excess (easy bruising, facial plethora, proximal myopathy or muscle weakness, > 1 cm wide reddish-purple striae). In these patients, indeed, the cortisol hypersecretion can be mild and some biochemical alterations of parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis may be present (subclinical hypercortisolism, SH).

In only 20% of patients with CS cortisol hypersecretion is of adrenal origin and can be due to an autonomous adrenal cortisol production. Thus, in the diagnostic algorithm of ACTH-independent CS, the presence of exogenous glucocorticoid (GC) therapy (oral, intraarticular, dermal, inhaled or nasal) has to be excluded. Most patients with endogenous ACTH-independent CS show a solitary benign adrenocortical neoplasm, while a minority have bilateral nodular adrenal hyperplasia which can be due to a Carney complex, an aberrant adrenal receptor expression or the presence of a McCune-Albright syndrome; rarely ACTH-independent CS is due to an adrenal carcinoma.

At variance with patients with CS, in the great majority of patients with SH the origin of the cortisol hypersecretion is suggested to be ACTH-independent, due to a cortisol-secreting adrenal mass.

The first diagnostic step to assess the presence of an ACTH-independent cortisol excess is the evaluation of ACTH levels. With the two-site immunometric assay suppressed basal ACTH levels (< 5 pg/mL) indicate ACTH-independent Cushing's syndrome; ACTH levels higher than 20 pg/mL certainly imply an ACTH-dependent cause; ACTH levels between 5 and 20 pg/mL do not discriminate between the adrenal and pituitary origin of cortisol excess and a corticotrophin releasing hormone (CRH) test for differential diagnosis may be required. A peak ACTH response to CRH test < 30 pg/mL suggests adrenal autonomy.

Subsequently, in patients with CS and ACTH levels < 5 pg/mL and in those with ACTH values between 5 and 20 pg/mL but with peak ACTH response after CRH < 30 pg/mL, an adrenal computed tomography (CT) scanning must be done. In these subjects the adrenal lesion is usually identified.

Generally, in patients with CS due to an ACTH-independent form, ACTH levels are below 5 pg/mL and the diagnosis of the adrenal origin of cortisol excess is usually simple. At variance, establishing the adrenal origin of cortisol hypersecretion is sometimes difficult in patients with AI and SH for two

reasons. Firstly, in many patients with AI, the adrenal cortisol secretion may be not completely autonomous and, therefore, ACTH levels often are not suppressed, and the other parameters of HPA axis are not consistently altered. Secondly, in the presence of SH the pituitary origin cannot be “*a priori*” excluded even in the presence of an adrenal mass.

Regarding the first issue, no widely accepted guidelines for a definite diagnosis of SH are available. It is generally accepted that 2 altered parameters should be present among unsuppressed cortisol levels after 1 mg overnight dexamethasone suppression test (1 mgDST), suppressed basal ACTH levels, elevated serum late night or urinary free cortisol (UFC) levels.

Unfortunately, all these tests suffer for several limitations that reduce their sensitivity and accuracy. For example, i) false positive or negative results to 1 mgDST and UFC may be found in patients taking different drugs, ii) some UFC assays are influenced by various metabolites of cortisol, iii) many ACTH assays are not able to well discriminate in the low limit of the normal range, iv) in patients affected by some chronic diseases (i.e. depression, anxiety, obsessive compulsive disorder, severe obesity, alcoholism and poorly controlled diabetes mellitus) cortisol after 1 mgDST and UFC may be falsely elevated, v) late night serum cortisol levels has been not widely investigated in this condition.

Anyway, it is generally accepted that in AI cortisol levels after 1 mgDST $< 1.8 \mu\text{g/dl}$ and $> 5 \mu\text{g/dl}$ clearly exclude and indicate SH, respectively. In AI patients with cortisol after 1mgDST between 1.8 and $5 \mu\text{g/dL}$ an additional altered parameter of HPA axis activity is needed to diagnose SH. The 2 days low dose (2 mg for 2 days) dexamethasone suppression

test should be considered as an additional and useful procedure, but it is difficult to perform in the clinical practice.

Regarding the second issue, once SH has been established in a patient with AI, in the presence of suppressed ACTH levels (i.e. $< 5 \text{ pg/mL}$) the cause of the cortisol hypersecretion is clearly the adrenal mass and no other investigations are needed. On the contrary, since in up to 20% of patients with ACTH-dependent cortisol excess a nodular adrenal lesion may be present, in the presence of ACTH levels higher than 20 pg/mL another cause of SH is likely. In AI patients with SH and ACTH levels between 5 and 20 pg/mL a CRH test may be useful to assess the functional autonomy of the adrenal mass and exclude an ACTH-dependent cause of SH.

References

1. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1526-40.
2. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003, 138: 980-91.
3. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004, 7: 217-23.
4. Young WF. The incidentally discovered adrenal masses. *N Engl J Med* 2007, 356: 601-10.
5. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest* 2006, 9: 471-82.

Spot clinical cases

Roberta Giordano

Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Azienda Ospedaliera S. Luigi, Orbassano (TO).

Una donna dell'età di 44 anni si è rivolta alla nostra osservazione per un progressivo incremento ponderale di circa 15 Kg ed oligomenorrea associata ad irsutismo, comparsi circa 6 mesi fa ed in progressivo peggioramento nell'ultimo mese. Inoltre, riferiva negli ultimi 3 mesi comparsa di depressione, ridotta concentrazione, insonnia e facile irritabilità.

Anamnesi familiare: positiva per diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa ed obesità.

Anamnesi fisiologica: nata a termine da parto eutocico, allattamento materno, menarca all'età di 12 anni con cicli mestruali regolari fino all'età di 40 anni, con successiva oligomenorrea. Nessuna gravidanza. Nessuna anomalia delle abitudini alimentari e del bilancio idrico, non tabagismo. Alvo e diuresi regolari. Ritmo sonno-veglia conservato.

Anamnesi patologica remota: ipertensione arteriosa, in trattamento con atenololo e clortalidone negli ultimi 5 anni, in riferito buon controllo pressorio ed in assenza di patologie complicanti; diabete mellito tipo 2 ed ipercolesterolemia diagnosticati circa 1 anno fa, in dietoterapia, in riferito buon controllo metabolico ed in assenza di patologie complicanti.

La paziente negava abuso di alcol e non risultava in terapia con steroidi esogeni o con farmaci in grado di interferire con l'attività dell'asse HPA.

Obiettivamente, la paziente presentava facies a luna piena, ma senza tipica rubeosi, modesto gibbo dorsale, obesità viscerale (BMI: 34 kg/m², circonferenza vita: 110 cm) con ripienezza delle fossette sopraclavari. Presentava inoltre defluvium capitis, cute del viso seborroica e indice di Ferriman-Gallwey calcolato pari a 10. La pressione arteriosa mostrava valori medi di 150/90 mmHg, la frequenza cardiaca era ritmica, 72 per min. Non erano presenti né iperpigmentazione cutanea né striae rubrae.

Gli esami ematochimici di routine erano normali per conta globulare ed elettroliti; la glicemia a digiuno e la HbA_{1c} mostravano un buon controllo del diabete mentre i lipidi ematici erano aumentati.

- In tale caso è raccomandabile una valutazione endocrinologica per lo screening di una sindrome di Cushing?
- Quali valutazioni ormonali consigliereste come test di screening?

Le valutazioni ormonali eseguite comprendevano: cortisolemia (UFC), test con desametasone 1 mg, cortisolo ed ACTH al mattino.

- Raccomandereste altre valutazioni ormonali?
- Quali valutazioni ormonali non vi paiono indicate?
- Quali valutazioni ormonali consigliereste come test di conferma?

Le valutazioni ormonali eseguite comprendevano: test con desametasone prolungato 2 mg, cortisolo a mezzanotte.

- Raccomandereste altre valutazioni ormonali?
- Raccomandereste valutazioni di "imaging" (es. RMN ipofisaria o TC surrenalica)?

Sulla base dei risultati ottenuti, come prima scelta la paziente è stata invitata ad iniziare una dieta ipocalorica ed un esercizio fisico moderato.

Dopo 6 mesi: calo ponderale di circa 15 Kg (BMI: 27.6 kg/m², circonferenza vita: 90 cm), normale ciclicità mestruale. Gli esami ematochimici di routine sono risultati normali per conta globulare, elettroliti, glicemia e lipidi ematici.

- Ritenete sia ancora raccomandabile una valutazione endocrinologica per sindrome di Cushing?
- Quali valutazioni ormonali consigliereste?
Le valutazioni ormonali eseguite comprendevano: UFC, cortisolo al mattino e a mezzanotte, test con desametasone prolungato 2 mg.
- Quali altre valutazioni ormonali raccomandereste?
- Quali non vi paiono indicate in tale contesto?

Commento: la differenziazione tra malattia di Cushing e pseudo-Cushing rimane un problema diagnostico e dovrebbero essere eseguiti differenti test ormonali.

References

1. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-602.
2. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's Syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1526-40.
3. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006, 13: 1605-17.
4. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, Colao A, Toja PM, Lombardi G, Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 66: 251-7.

Antonio Stigliano

Cattedra e UOC di Endocrinologia, II Facoltà di Medicina Sapienza, Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea

Presentazione del caso

Una donna originaria del Centro Italia, dell'età di 36 anni, si rivolgeva alla nostra osservazione nel gennaio di questo anno, lamentando dolore addominale, cefalea, vomito occasionale e comparsa negli ultimi mesi di iperemia agli arti inferiori. Inoltre riferiva un aumento ponderale progressivo, il cui esordio risaliva all'epoca della gravidanza avvenuta circa 2 anni prima.

L'anamnesi familiare risultava positiva per tireopatia (sorella), diabete mellito di tipo 2 (zio e nonna materni), ipertensione arteriosa (madre), gestosi gravidica (sorella), neoplasie (mammella, colon).

All'anamnesi fisiologica risultava: nata a termine, da parto eutocico, allattamento materno. Normali lo sviluppo psichico e fisico. Menarca all'età di 13 anni, con cicli di ritorno regolari per ritmo quantità e durata fino all'età di 33 anni, seguiti da oligomenorrea e da amenorrea da circa otto mesi.

Una gravidanza a termine con parto eutocico all'età di 34 anni. Normofagica, astemia, due caffè al dì. Non fumatrice. Alvo e diuresi regolari. La paziente negava allergie riconosciute a farmaci e l'assunzione di stupefacenti e/o sostanze psicotrope.

All'anamnesi patologica remota risultavano: una cisti ossea mandibolare asportata all'età di 30 anni, una frattura traumatica del corpo vertebrale di L4 nell'ottobre scorso. L'anamnesi farmacologica risultava negativa ad eccezione dell'assunzione di estro-progestinici fino a pochi giorni precedenti alla nostra osservazione.

Obiettivamente, la paziente, brachitipo di costituzione, pesava 80 kg, per una altezza di 163 cm (BMI 30.1), mostrava discrete condizioni generali; il sensorio era integro, il decubito indifferente e attivo, la facies "lunaris", la cute sottile, il sottocutaneo normorappresentato, le mucose visibili erano normoidratate e normoirrorate; il pannicolo adiposo era

aumentato soprattutto nella regione addominale, la muscolatura appariva ipotonica e ipotrofica, non vi erano linfonodi palpabili. Il sistema osteo-articolare era apparentemente indenne, presenza di gibbo dorsale. Le pupille erano isocoriche, isocicliche, normoreagenti alla luce. La tiroide non era palpabile. Al torace, il murmure vescicolare era fisiologico, la frequenza respiratoria era normale, non erano presenti rumori respiratori accessori. Riguardo l'apparato cardiovascolare, l'azione cardiaca era ritmica, i toni parafonici, le pause libere. I polsi periferici apparivano normosfigmici e simmetrici. La pressione arteriosa mostrava valori medi di 150/100 mmHg.

L'addome appariva globoso, trattabile, non dolente né dolorabile alla palpazione. Non erano presenti strie rubrae. Il fegato e la milza non erano palpabili. Gli arti inferiori presentavano una spiccata ipotonia e ipotrofia muscolare, sulla cute di entrambi gli arti era presente "livedo reticularis". Le manovre semeiologiche a carico dell'apparato uro-genitale risultavano negative. La paziente mostrava una psiche lucida, non erano presenti "rigor nuchalis" né segni di deficit neurologici focali. Il tono dell'umore appariva fortemente ridotto.

Quesiti diagnostico-terapeutici

- Problematica gastroenterologica
 - Esami ematochimici: emocromo completo, indici di flogosi (VES, fibrinogeno, uricemia, PCR, ecc.), glicemia;
 - esami strumentali: Rx addome, endoscopia.
- Problematica endocrino-ginecologica
 - Esami ematochimici: β hCG;
 - consulenza specialistica ostetrica-ginecologica.
- Problematica neurologica
 - Esami strumentali: TC encefalo;
 - consulenza specialistica: neurologica.
- Problematica metabolica
 - Esami ematochimici: glicemia basale, curva glucidica, esame delle urine, emogasanalisi.

- Problematica endocrinologica
 - Esami ematochimici: determinazione degli elettroliti sierici;
 - dosaggi ormonali: FSH, LH, PRL, Δ_4 A, DHEAS, 17α OHPG, Testosterone, determinazione dell'ACTH e del cortisolo basali, ritmo del cortisolo, cortisolo notturno, determinazione dei 17 ketosteroidi urinari, del cortisolo libero urinario, test dinamici al desametasone, alla desmopressina, al CRH, determinazione dell'aldosterone e dell'attività reninica plasmatici, delle metanefrine nelle urine delle 24 ore, della calcitonina;
 - esami strumentali: RMN o TC encefalo, addome, densitometria ossea, scintigrafia surrenalica, PET.

Bibliografia

1. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's Syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1526-40.
2. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006, 367: 1605-17.
3. Findling JW, Raff H. Clinical review: Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 3746-53.
4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-602.

Room 3

Challenges in adult hypopituitarism

Secondary hypoadrenalism

Ernesto De Menis*UO Medicina Interna, Ospedale Generale Montebelluna, Treviso, Italy*

L'insufficienza surrenalica secondaria è una condizione frequente in Medicina, in relazione all'ampio uso farmacologico dei glucocorticoidi. Più raramente è causata da malattie ipotalamo-ipofisarie primitive. Il quadro clinico è piuttosto aspecifico: a differenza dell'insufficienza surrenalica primaria, non c'è pigmentazione muco-cutanea (assenza di ACTH) e le crisi surrenaliche sono meno frequenti.

Diagnosi biochimica

I valori basali di ACTH/cortisolo nell'insufficienza surrenalica secondaria sono spesso sovrapponibili a quelli dei soggetti normali e quindi la diagnosi di iposurrenalismo richiede spesso l'esecuzione di test dinamici.

A differenza dell'insufficienza surrenalica primaria, in quella secondaria la misurazione dell'ACTH non è assolutamente utile. Anche la misurazione dell'escrezione urinaria del cortisolo libero delle 24 ore (CLU/24 ore) è di limitata utilità, perché spesso i valori sono sovrapponibili a quelli dei soggetti normali e risultano diagnostici solo se risultano marcatamente ridotti.

La determinazione della cortisolemia mattutina rappresenta l'esame di prima scelta nella fase di screening. Sebbene il range di normalità della cortisolemia mattutina sia ampio, sono stati suggeriti dei cut-off utili per selezionare i pazienti in cui è necessario proseguire con indagini dinamiche. Valori superiori a 18 µg/dl sono probativi di adeguata funzione surrenalica, mentre concentrazioni di cortisolo inferiori a 4 µg/dl sono sicuramente diagnostiche di insufficienza surrenalica: tali pazienti non necessitano di ulteriori indagini. Se la cortisolemia è compresa fra 4 e 18 µg/dl (zona grigia) non possiamo essere certi dell'adeguatezza della funzione sur-

renalica, specie in condizioni di stress, ed i pazienti devono essere indagati con test dinamici.

Il test al metopirone viene eseguito solo in alcuni centri. Il CRH test (umano od ovino) risulta costoso, non sono stati definiti i valori di normalità ed è meno sensibile dell'ITT. Pertanto nella pratica clinica sono utilizzati il test all'ipoglicemia insulinica (ITT), che rimane il gold standard, e soprattutto l'ACTH test.

L'ITT è attualmente meno utilizzato perché risulta di esecuzione relativamente complessa (assistenza medica) ed è potenzialmente pericoloso (convulsioni, complicanze cardiache). Inoltre dati recenti hanno suggerito una ridotta riproducibilità nei pazienti con ipopituitarismo.

Nell'insufficienza surrenalica secondaria la progressiva ipotrofia del corticosurrene causa una ridotta secrezione di cortisolo in risposta alla somministrazione parenterale di ACTH. Nel classico ACTH test si somministrano 250 µg di ACTH: si esclude l'insufficienza surrenalica se le concentrazioni di cortisolo sono superiori a 18-20 µg/dl. La dose di 250 µg determina concentrazioni plasmatiche di ACTH decisamente sovralfisiologiche, pertanto recentemente è stato proposto l'utilizzo di dosi inferiori di ACTH ("test a basse dosi"), ipotizzando una maggior sensibilità diagnostica, con la somministrazione di 1 µg di ACTH: i valori di cortisolemia considerati indicativi di adeguata riserva surrenalica sono diversi a seconda degli studi, ma in genere compresi fra 18 e 22 µg/dl, anche se ciascun laboratorio dovrebbe stabilire un proprio cut-off di riferimento.

Nonostante numerosi studi di comparazione fra test a basse dosi e test classico, non vi sono prove definitive di una maggior accuratezza diagnostica del test a basse dosi. Va ricordato che l'ACTH test

può dare risultati falsamente negativi in alcuni casi di lieve insufficienza surrenalica e che nei casi dubbi può essere indicato quindi l'ITT.

Terapia

La funzione mineralcorticoide è conservata e quindi non è necessaria la sostituzione con mineralcorticoidi. Il cortisolo è secreto fisiologicamente secondo un ritmo circadiano che dovrebbe essere rispettato, somministrando la dose maggiore al mattino presto. Tuttavia, durante la terapia sostitutiva con le attuali preparazioni di glucocorticoidi, la cortisolemia presenta sia picchi sovralfisiologici che nadir particolarmente bassi. Questo problema è in parte migliorato frazionando la dose in tre anziché in due somministrazioni giornaliere. Studi recenti hanno dimostrato che la produzione giornaliera di cortisolo è inferiore a quanto ritenuto in passato e quindi le dosi sostitutive tradizionalmente utilizzate sono da considerarsi eccessive.

Si è ipotizzato che tali dosi tradizionali di glucocorticoidi possano peggiorare il metabolismo osseo e glucidico ed è stato suggerito che possano contribuire all'aumento di mortalità dei pazienti con panipopituitarismo.

La dose sostitutiva deve considerare anche il peso corporeo del paziente ed il concomitante uso di farmaci, ad esempio la rifampicina, che aumenta il metabolismo del cortisolo. Inoltre la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei e con rhGH può evidenziare un'insufficienza surrenalica latente o richiede-

re un incremento della dose sostitutiva di steroide. Il farmaco maggiormente utilizzato in Italia per la terapia sostitutiva è il cortone acetato, che è un profarmaco attivato a cortisolo ad opera della 11- β -idrossi-steroido-deidrogenasi tipo 1.

L'idrocortisone non è disponibile commercialmente in Italia, ma può essere ottenuto gratuitamente per uso compassionevole. In caso di eventi stressanti, la dose di glucocorticoide va proporzionalmente aumentata ed in condizioni di mancato assorbimento del farmaco (vomito, diarrea ecc) o in situazioni di urgenza va considerata la somministrazione per via parenterale. Altri fondamentali sono l'adeguata educazione del paziente e dei familiari e l'uso di sistemi di facile riconoscimento che indicano che il paziente è affetto da iposurrenalismo (tessere, braccialetti, collane). Il monitoraggio della terapia sostitutiva corticosteroidica è soprattutto clinico. Infatti l'aggiustamento della dose sulla base dell'escrezione urinaria di cortisolo o della cortisolemia risulta poco utile o poco praticabile.

Il monitoraggio clinico è rivolto ad evidenziare eventuali sintomi e segni di sotto o sovradosaggio ed è coadiuvato da semplici esami di laboratorio come gli elettroliti, la creatinemia e la glicemia.

Bibliografia

1. Arlt W. Lancet 2003, 361: 1881-93.
2. Dickstein G. J Clin Endocrinol Metabol 1991, 72: 773.
3. Mah P.M. Clin Endocrinol 2004, 61: 367-75.

GH use and misuse

Antonio Bianchi, Antonella Giampietro, Linda Tartaglione, Alfredo Pontecorvi, Laura De Marinis
Cattedra di Endocrinologia – Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Da circa cinquanta anni, la terapia sostitutiva con ormone della crescita (GH) si è dimostrata un trattamento efficace sia nel bambino che nell'adulto affetti da deficit di GH. In questi ultimi anni sono aumentate le categorie di pazienti trattate con GH e, pur con le variazioni correlate agli usi ufficialmente approvati in ciascun paese, attualmente tale trattamento è utilizzato per i bambini con deficit di GH, con bassa statura idiopatica, nei pazienti con ritardo di crescita secondario ad insufficienza renale, nella sindrome di Turner e di Prader Willi, nei neonati piccoli per età gestazionale, nella acondrodisplasia. Nell'adulto, l'utilizzo del GH include, oltre al dimostrato deficit dell'ormone, anche il deperimento organico associato all'infezione da HIV.

In aggiunta alle indicazioni note, molteplici proposte di utilizzo del GH non sono ancora validate. Le azioni anaboliche a livello di composizione corporea, concentrazione dei lipidi sierici, densità minerale ossea e forza muscolare hanno indotto a ritenere il GH un potenziale agente di trattamento di molte condizioni cliniche, quali patologie critiche caratterizzate da severo stato catabolico, obesità, grandi ustioni, fibrosi cistica, insufficienza cardiaca, osteoporosi, malattia infiammatoria cronica intestinale e sindrome di Down.

Infine, vi sono alcune condizioni che senza alcun dubbio vanno considerate come abuso o uso ingiustificato del GH e che includono l'utilizzo di dosi fisiologiche o sovralfisiologiche di GH per promuovere un ulteriore incremento staturale in bambini di altezza normale, l'assunzione di GH come agente anti-invecchiamento e soprattutto come agente "dopante", con lo scopo di aumentare la massa e la potenza muscolare in soggetti considerati sani.

Una revisione di studi clinici riguardanti la somministrazione di GH in soggetti sani ha mostrato solo un debole incremento della massa muscolare, mentre non esistono evidenze sperimentali di significativi e positivi effetti del GH sull'invecchiamento. In aggiunta alla mancata evidenza di sicuri effetti

benefici, questi studi hanno riportato la comparsa di innumerevoli effetti collaterali, tra cui edema, artralgie, sindrome del tunnel carpale, ginecomastia ed insorgenza di insulino-resistenza.

La forma classica di abuso di GH, amplificata dalla mancanza di tests di dosaggio realmente affidabili, riguarda l'utilizzo fatto dagli atleti per il miglioramento delle prestazioni e per gli effetti benefici sul metabolismo di carboidrati e grassi. Negli ultimi anni questo fenomeno è in forte incremento, a tal punto che dal 1989 le Federazioni internazionali ed il Comitato Olimpico Internazionale hanno inserito il GH fra le sostanze proibite. Nonostante sia ormai riconosciuto l'abuso di GH da parte degli atleti di ogni categoria e di tutto il mondo, non c'è alcuna evidenza sulla sua reale efficacia.

Il meccanismo più plausibile attraverso cui le somministrazioni di dosi sovralfisiologiche di GH possono migliorare le prestazioni atletiche si basa sull'incremento della massa e della forza muscolare e sull'aumento della disponibilità di acidi grassi con risparmio di glicogeno e quindi maggiore resistenza allo sforzo.

Una recente metanalisi, che ha analizzato 44 lavori della letteratura riguardanti 303 atleti di età compresa tra 13 e 45 anni, trattati con dosi fisiologiche e sovralfisiologiche di GH, con una media di durata e di dose di trattamento rispettivamente di 20 giorni e di 36 µg/Kg/die, ha evidenziato che il GH non sembra aumentare in modo significativo né la forza né la capacità di esercizio.

Tuttavia, bisogna ricordare che per gli steroidi anabolizzanti sono trascorsi circa 40 anni prima che fosse dimostrata la loro reale efficacia ed in secondo luogo è probabile che la dose e la durata dell'assunzione di GH utilizzata dagli atleti possano notevolmente differire dai dosaggi riportati nei trials clinici controllati. Inoltre, mentre è noto l'effetto additivo esistente tra ormone anabolizzante e GH, non ci sono dati in letteratura riguardanti la somministrazione combinata dei due ormoni.

In conclusione, a oggi, l'impiego del GH nel bambino è raccomandato in quei casi di comprovata diagnosi di bassa statura associato a GH deficit; per gli adulti è indicato nei casi di GH deficit grave, dopo aver provveduto alla sostituzione di tutte le altre tropine ipofisarie, ove ve ne fosse la necessità.

Non c'è alcuna giustificazione per l'uso di GH in soggetti sani e non vi è alcun beneficio nel trattamento anti-invecchiamento.

Bibliografia

1. Saugy M, Robinson N, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P. Human growth hormone doping in sport. *Br J Sports Med* 2006, 40 Suppl 1: 35-9.
2. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Friedlander A, Liu V, Roberts B, Bendavid E, Saynina O, Salpeter SR, Garber AM, Hoffman AR. Systematic review: the effects of growth hormone on athletic performance. *Ann Intern Med* 2008, 148: 747-58.
3. Hintz RL. Growth hormone: uses and abuses. *Br Med J* 2004, 328: 907-8.
4. van der Lely AJ. Justified and unjustified use of growth hormone. *Postgrad Med J* 2004, 80: 577-80.
5. Olshansky SJ, Perls TT. New developments in the illegal provision of growth hormone for „anti-aging“ and bodybuilding. *JAMA* 2008, 299: 2792-4.

Metabolic syndrome and hypopituitarism

Renato Cozzi

UO Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

La sindrome metabolica (SM) è una condizione caratterizzata da insulino-resistenza (intesa come ridotta tolleranza al glucosio, glicemia a digiuno > 100 mg/dl o diabete mellito tipo 2, DMT2) associata ad almeno altri due componenti essenziali, quali ipertensione arteriosa (> 130/85 mm Hg), ipertrigliceridemia (> 150 mg/dl) e/o riduzione dei valori di HDL colesterolo (maschio, M, < 40 mg/dl, femmina, F, < 50 mg/dl), obesità (misurata come circonferenza addominale - soggetti europei: M > 94 cm, F > 80 cm - o BMI)(1). Nella SM sono presenti anche aumento dell'adiposità viscerale, steatosi epatica, aumento dei markers infiammatori (PCR, TNF-alfa, Interleukina-6), della coagulazione (PAI-1, fibrinogeno) e della microalbuminuria. Tutti questi fattori promuovono lo sviluppo accelerato di aterosclerosi (aumento dello spessore dell'intima-media, diminuita elasticità arteriosa) e identificano in maniera più approfondita il profilo di rischio di sviluppo di DMT2 e di malattia cardiovascolare (MCV) nel paziente con SM.

Il paziente ipopituitario ha una maggiore mortalità rispetto ai gruppi di controllo. Numerosi fattori possono essere responsabili di tale maggiore mortalità, quali l'intervento chirurgico nei pazienti

con tumore ipotalamo-ipofisario, la radioterapia, i deficit ormonali, le terapie sostitutive dei deficit ormonali. Di conseguenza, l'identificazione sicura della causa principale di tale evento è difficile. Nel corso degli ultimi anni alcuni studi retrospettivi hanno mostrato un rischio di morte prematura elevato nei pazienti con ipopituitarismo che ricevevano la terapia sostitutiva ormonale convenzionale ma non l'ormone della crescita (GH): in alcuni di questi il maggior rischio era dovuto principalmente a una maggiore prevalenza di MCV.

L'ipotesi che il maggior rischio CV del paziente ipopituitario fosse dipendente dal deficit di GH (GHD) era sostenuta dall'osservazione che tali pazienti presentano una serie di fattori di rischio come nei pazienti con SM (2). La terapia sostitutiva con GH nei pazienti con GHD nel corso di questi ultimi anni ha dimostrato di essere protettiva verso lo sviluppo di infarto miocardico, e di ridurre quindi la maggiore mortalità. Inoltre, il trattamento con GH migliora la composizione corporea, il profilo lipidico, influenza positivamente i markers infiammatori, migliora la rigidità arteriosa e riduce lo spessore della intima-media carotidea (3).

Tomlinson ha riportato che l'ipogonadismo era il principale fattore responsabile della maggiore mortalità del paziente con ipopituitarismo. Studi recenti hanno esplorato gli effetti dell'ipogonadismo sul sistema circolatorio (4). Numerose evidenze dimostrano che l'ipogonadismo si accompagna anch'esso ad un quadro clinico e biochimico simile a quello della SM. Infatti nei pazienti con valori ridotti di testosterone (T) (pazienti anziani, oppure sottoposti a privazione androgenica) si osserva lo sviluppo di SM (insulino-resistenza, DMT2, profilo lipidico sfavorevole, ipertensione arteriosa, aterosclerosi aortica). Questo sviluppo è inversamente proporzionale ai livelli di T.

Negli ultimi anni la dose del trattamento sostitutivo con corticosteroidi è stata oggetto di rivalutazione in base ai dati di *production rate* del cortisolo. Frequentemente il paziente ipopituitario è affetto anche da iposurrenalismo: la correzione di tale deficit con dosi tradizionali standard di steroidi (cortisone acetato: 25-37.5 mg/die; idrocortisone 20-30 mg/die; prednisone 5-7.5 mg/die) si accompagna a valori di cortisolo sopra fisiologici, per l'impossibilità di riprodurre il ritmo fisiologico endogeno.

Alcune recenti osservazioni (5) hanno dimostrato che il trattamento cortisonico sostitutivo standard è spesso sopra fisiologico e si accompagna a una con-

dizione di rischio CV, quale obesità, ipertensione arteriosa, DMT2, dislipidemia.

Bibliografia

1. Alberti MM, Zimmet, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005, 366: 1059.
2. Gola M, Bonadonna S, Doga M, et al. Clinical Review: Growth Hormone and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1864.
3. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattson A, et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults – a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol* 2006, 155, 79.
4. Laughlin GA, Barrett-Connor E, and Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 68.
5. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 3954.

Spot clinical cases

Roberto Baldelli

SSD Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori - Regina Elena, Roma

Paziente operato (per via TSC 1994) per macroadenoma ipofisario (diametro 2.5 cm) non funzionante (all'immunoistochimica positivo per LH e FSH); successivamente radiotrattato (nel 1995) per persistenza di residuo (diametro 1 cm).

Panipopituitarismo anteriore e posteriore in trattamento sostitutivo con L-tiroxina 100 µg/die, cortisone acetato: 37.5 mg/die, testosterone enantato 250 mg im/20 gg, DDAVP puff 0.05 x 2 die.

Inoltre il paziente presenta dislipidemia mista (Col tot=243 mg/dl, TG= 264 mg/dl, HDL=35 mg/dl), sovrappeso (BMI= 27.6 kg/m²), normali valori di glicemia, azotemia, creatininemia, uricemia.

Persistenza di residuo di lesione ipofisaria (diametro=1 cm) stabile ai controlli RMN.

Domanda 1

Tale paziente dovrà essere:

1. valutato per la deficienza di ormone somatotropo
2. come al punto 1, ma solo nel caso di una insoddisfacente condizione clinica
3. osservato nel tempo per la presenza del residuo adenomatoso
4. mantenuto in terapia con le attuali sostituzioni senza procedere con ulteriori indagini

Domanda 2

Quale procedure di diagnosi ormonale proporreste per valutare l'eventuale presenza di deficit di GH:

1. IGF-1 basale
2. GH durante test con ipoglicemia insulinica
3. IGF-1 dopo arginina + GHRH
4. GH dopo stimolo con GHRH
5. GH dopo GHRH + arginina

È importante ricordare che:

- dose media di GH dei pazienti anziani (60-80 anni) = 3 µg/kg/die
- dose iniziale = 2.5 µg/kg/die
- dopo 30 giorni: controlli per IGF-I e glicemia
- se raggiunto valore di IGF-I compreso tra il 50°-75° centile (cioè tra 0 e +1 SDS) = OK

- se dose non appropriata: si continua con la titration mensile

Domanda 3

Dovrebbero essere effettuati altri accertamenti prima di iniziare e/o eventualmente durante la terapia con rhGH?

1. PSA e morfologia prostatica?
2. Emocromo, sangue occulto feci (e colonscopia)?
3. Funzionalità renale?
4. Funzionalità e morfologia cardio-circolatoria?

Domanda 4

Follow-up: come e quando ?

1. IGF-I ?
2. IGFBP-3, ALS?
3. HBA_{1c}/glicemia: controlli semestrali?
4. Profilo lipidico?
5. DEXA?
6. Qualità di vita?
7. Adeguatezza delle altre terapie sostitutive?
8. Valutazione RMN ipofisi?

Deficit di GH ed ipopituitarismo: un'evenienza clinica da ricordare

Francesco Scavuzzo

Endocrinologia Azienda Ospedaliera A. Cardarelli Napoli

Paziente di anni 57, sottoposto a bypass aortocoronarico ca. 18 mesi prima. L'intervento fu scervato da complicazioni, e vennero utilizzate per l'innesto l'arteria mammaria interna e la vena safena. Il paziente anamnesticamente risultava essere ipotiroideo in trattamento sostitutivo.

Dopo una settimana veniva nuovamente ricoverato per l'insorgenza di nausea, debolezza e febbre. In tale occasione gli veniva riscontrata una marcata iposodiemia (114 nmol/l), con presenza di esami generalmente nella norma ed in assenza di sintomi neurologici. Tale condizione veniva attribuita ad una sindrome da inappropriata secrezione di ormo-

ne antidiuretico. Dopo alcuni giorni di restrizione idrica la sodiemia risaliva a 120 nmol/l, la febbre scompariva ed in mancanza di altri sintomi il paziente veniva inviato a casa.

Giungeva alla nostra osservazione per l'insorgenza, a suo dire verificatasi quasi subito dopo la chirurgia, di deficit erettivo e riduzione della libido. Nel corso della nostra verifica, effettuata sia con valutazioni ormonali basali sia con test dinamici, emergeva una condizione di iposurrenalismo, di ipogonadismo ipogonadotropo e di deficit di ormone della crescita. Una RMN ipofisaria effettuata confermava la diagnosi. Successivamente il paziente veniva sot-

toposto a trattamento sostitutivo con recupero pressochè totale di una condizione fisica.

Domanda 1

In quali di questi pazienti effettuaresti una valutazione dell'assetto ormonale?

- a) nei pazienti in cui figura all'anamnesi un trauma cranico
- b) nei pazienti che hanno fatto uso di anticoagulanti
- c) nelle donne con precedente di shock emorragico post partum
- d) nei pazienti con accidenti vascolari cerebrali
- e) in tutti questi pazienti

Domanda 2

In caso di iposodiemia persistente è utile

- a) valutare i livelli di GH
- b) valutare i livelli di cortisolemia
- c) valutare i livelli di ADH
- d) valutare i livelli di androgeni e/o estrogeni

- e) sempre e comunque prescrivere restrizione idrica

Domanda 3

Nei pazienti ipopituitarici in trattamento con GH

- a) va rivisto il dosaggio dei soli ormoni tiroidei
- b) va rivisto il dosaggio dei glucocorticoidi
- c) non è necessario rivedere alcunchè
- d) a + b
- e) vanno valutati i livelli di ADH

Domanda 4

Quali pazienti potrebbero non richiedere un test di stimolo al GH?

- a) quelli affetti da adenoma ipofisario
- b) quelli con deficit di GH diagnosticato nell'infanzia
- c) quelli che hanno deficit di 3 o più altre tropine ipofisarie
- d) a + b
- e) quelli ipotiroidei ed ipogonadici.

Room 4

*Adverse effects of radiometabolic treatment*Effetti di tipo deterministico della terapia con ^{131}I per la terapia post-chirurgica dei tumori differenziati della tiroide**Marco Chianelli***Dipartimento di Diagnostica, Ospedale Regina Apostolorum, Albano – Roma**Dept of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Centre Groningen, The Netherlands.***Introduzione**

La terapia con ^{131}I per la terapia post-chirurgica dei tumori tiroidei è gravata da possibili effetti collaterali che dipendono dalla emissione di raggi beta, gli stessi che mediano l'effetto terapeutico sul tessuto tiroideo normale o patologico. La sede e l'intensità degli stessi dipendono da alcuni fattori tra cui:

- **Biodistribuzione** dello ^{131}I : fisiologicamente lo ^{131}I si distribuisce, in assenza di tiroide, alle ghiandole salivari, allo stomaco, ai reni, alla vescica, alla colecisti e alla vescica; in questi organi possono verificarsi effetti indesiderati per irraggiamento. Vanno, però, considerati anche altri fattori che modificano la biodistribuzione dello ^{131}I :
 - entità del residuo tiroideo: la presenza di residui estesi (captazione > 10%) aumenta la captazione locale e la possibilità di effetti locali;
 - presenza e localizzazione delle secondarietà: le metastasi ossee contribuiscono ad aumentare gli effetti sul midollo osseo; la localizzazione polmonare può determinare fibrosi polmonare;
 - ciclo mestruale: la presenza di mestruazioni aumenta la dose all'utero.
- **Dose (individuale) somministrata**: maggiore la dose somministrata, maggiore l'effetto sul tessuto bersaglio; nella maggior parte dei casi, basse dosi di radiazioni (30-50 mCi) sono molto ben tollerate e danno luogo solo a modesti effetti collaterali (principalmente nausea); dosi medio - elevate possono produrre xerostomia e xeroftalmia.
- **Dose cumulativa**: la dose totale somministrata nel tempo condiziona molto gli effetti tardivi e definitivi, quali la fibrosi polmonare o la soppressione del midollo osseo per dosi cumulative superiori ai 500-600 mCi.
- **Cinetica dello ^{131}I** : la velocità con cui lo ^{131}I viene eliminato dall'organismo modifica la dose totale assorbita di radiazioni; più tempo lo ^{131}I risiederà all'interno dell'organismo e maggiore sarà l'irraggiamento di tutti i tessuti bersaglio. La cinetica dipende dai seguenti fattori:
 - tipo di preparazione alla terapia ablativa: la preparazione mediante ipotiroidismo rallenta la eliminazione renale dello ^{131}I ; la preparazione mediante rhTSH evita la riduzione della funzionalità renale e riduce del 30-50% la dose al corpo intero, lasciando invariata la dose al tessuto tiroideo;
 - funzionalità renale: la presenza di insufficienza renale comporta un rallentamento dell'eliminazione dello iodio, tanto maggiore quanto più ridotta è la funzione renale.
- **Tempo di residenza nei singoli organi**: per diminuire il tempo di residenza del radioiodio nei singoli organi è bene aumentare la frequenza della minzione, della evacuazione e la intensità della salivazione.
- **Altri tipi di trattamento**: il trattamento contemporaneo con chemioterapia e/o radioterapia esterna può aumentare la tossicità midollare.
- **Condizioni generali del paziente e co-morbilità**: insufficienza renale, mielopatie.

Effetti deterministici

- *Dolorabilità a livello della loggia tiroidea.* Dolore alla deglutizione per infiammazione attinica dei residui tiroidei: la sintomatologia compare tra il 1° e 10° giorno dalla somministrazione dello ^{131}I . La possibilità di sviluppare questo effetto collaterale dipende dall'entità del residuo e dalla dose somministrata: l'effetto è raro per dosi basse di ^{131}I (< 1.85 GBq/50 mCi). Per valori di captazione elevati (> 10%), soprattutto per dosi elevate di ^{131}I , va eseguita una terapia con prednisone 25 mg/die per os per 8 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione della dose terapeutica. Nelle forme lievi non determina conseguenze rilevanti ed è controllato con antinfiammatori non steroidei.
- *Anomalia o perdita temporanea del gusto e dell'olfatto (disgeusia ed anosmia):* è presente nel 27-50% dei casi, può comparire sia precocemente che tardivamente e può permanere a lungo.
- *Nausea e vomito:* la nausea è il sintomo più frequente e compare nelle prime 24-48 ore dalla somministrazione dello ^{131}I ; il vomito è raro (< 1%). Per evitare o minimizzare tali effetti collaterali, si ricorre abitualmente a protettori della mucosa gastrica (Omeprazolo 20 mg due volte al giorno, per otto giorni iniziando il giorno precedente la somministrazione della dose terapeutica).
- *Scialoadenite:* è un effetto frequente (tra il 10 e 60% delle casistiche), caratterizzato da dolore, tumefazione delle ghiandole, sapore amaro, secchezza della mucosa. I sintomi compaiono tra le 24 ore ed i 10 giorni dalla somministrazione dello ^{131}I , sono in genere transitori, ma possono perdurare per anni, con cronica secchezza delle mucose (50% dei casi) fino alla xerostomia (30% dei casi dopo il 1° anno, per dosi superiori ai 1.85 GBq (50 mCi)). Questa complicanza può essere prevenuta o significativamente ridotta dalla suzione di caramelle al limone o dalla masticazione di gomme (riduzione della dose di irradiazione pari a un fattore 5-10) (una ogni ora per 2 giorni, iniziando sei ore dopo la somministrazione della dose terapeutica di ^{131}I).
- *Xeroftalmia:* circa un quarto dei pazienti trattati lamenta secchezza oculare e circa il 18% presenta una riduzione della lacrimazione dopo 1 anno dal trattamento. A 3 anni dal trattamento fino al 7.6% dei pazienti può presentare cheratocongiuntivite secca persistente.
- *Riduzione della funzionalità emopoietica:* a risoluzione spontanea, può registrarsi con nadir a circa 6 settimane dalla terapia. La depressione midollare è rara se la dose di irradiazione al sangue è inferiore ai 2 Gy.
- *Crisi tireotossica:* da rilascio di ormone preformato, è una rara complicanza che può verificarsi 2-7 gg dopo il trattamento di carcinomi con estese metastasi funzionanti.
- *Cistite e gastrite attinica, emorragie intralesionali, complicanze neurologiche:* la cistite attinica può essere prevenuta con abbondante idratazione e frequenti minzioni. Le complicanze neurologiche, dovute all'aumento di volume del tessuto metastatico (nel caso di metastasi vertebrali) e all'edema successivo al trattamento di metastasi cerebrali, sono molto rare. Per le complicanze da edema lesionale in aree critiche è necessario pretrattamento con corticosteroidi come indicato nei paragrafi precedenti.
- *Effetti sulla fertilità femminile e maschile:* dopo la somministrazione di ^{131}I l'irradiazione delle gonadi avviene attraverso il sangue, la vescica, l'intestino ed eventuali metastasi iodocaptanti della regione pelvica. La dose può essere ridotta significativamente facendo bere abbondantemente il paziente, urinare frequentemente ed evitando la stipsi. La fertilità femminile non è significativamente compromessa in seguito a terapia radiometabolica per carcinoma tiroideo. Circa il 12% delle donne trattate può presentare irregolarità del ciclo mestruale e l'8% amenorrea transitoria senza significativa riduzione della fertilità. Le insufficienze ovariche transitorie (riportate fino al 25% dei casi) sono probabilmente riconducibili all'ipotiroidismo. Nelle pazienti in età fertile è opportuno evitare gravidanze per almeno 6 mesi, ricordando che il rischio di abortività è incrementato fino ad un anno. Poiché i testicoli possono ricevere dosi di 0.5-1.5 Gy, il 10-50% dei pazienti trattati con attività superiori a 3.7 GBq (100 mCi) può andare incontro ad una riduzione della funzionalità testicolare. In un terzo dei pazienti si verifica incremento transitorio

(per 6-12 mesi) dell'FSH, con possibile riduzione della motilità degli spermatozoi. In pazienti affetti da metastasi a livello pelvico trattati con elevate attività si può determinare incremento permanente dell'FSH ed atrofia testicolare. Ai pazienti giovani in cui si prospetti la possibilità di dosi cumulative di ^{131}I superiori ai 18.5 GBq (500 mCi), deve essere offerta la possibilità della criopreservazione del seme. Poiché gli spermatozoi potrebbero essere danneggiati, è prudente sconsigliare il concepimento nei 4 mesi successivi al trattamento con ^{131}I .

Bibliografia

1. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Sanchez Franco F, Smit J, Wiersinga W. Post-surgical use of radioiodine (^{131}I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005, 153: 651–9.
2. Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, Reynolds JR, Lassmann M, Hanscheid H, Reiners C. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2003, 30: 1371–7.
3. Solans R, Bosch JA, Galofre P, Porta F, Rosello J, Selva-O'Callagan A, Vilardell M. Salivary and lachrymal gland dysfunction (Sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med* 2001, 42: 738–43.
4. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, Pinchera A & Parmentier C. Exposure to radioiodine (^{131}I) for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996, 37: 606–12.
5. Trattamento e Follow-up del Carcinoma Tiroideo Differenziato della Tiroide. Linee Guida SIE-AIMN-AIFM 2004: 1–75.

The risk for second neoplasm

Nadia Cremonini

Unità Operativa di Endocrinologia – Ospedale Maggiore – Azienda Usl di Bologna

Il carcinoma differenziato della tiroide (CTD), in particolare il carcinoma papillifero, insorge anche in soggetti relativamente giovani, e, se trattato in modo adeguato (tiroidectomia totale e terapia radiometabolica adiuvante ablativa), presenta una sopravvivenza relativa a 10 anni superiore al 93% per il carcinoma papillare e all'85% per il carcinoma follicolare.

Tuttavia, in numerosi studi condotti negli ultimi 10 anni è stato osservato un aumentato rischio per vari tipi di seconda neoplasia primitiva (SNP) dopo la diagnosi di carcinoma tiroideo differenziato, ma solo pochi studi hanno valutato il ruolo della terapia con ^{131}I (RAI).

I fattori correlati alla dose di radiazioni rilasciata ai tessuti sani sono: 1) l'attività somministrata, 2) l'assorbimento da parte del tessuto, 3) il tempo di

permanenza dell'isotopo nel tessuto.

Come emerge dalle casistiche più ampie riportate in letteratura, il rischio è aumentato per i tumori solidi e per le leucemie e pare proporzionale all'attività cumulativa somministrata, soprattutto come emerge da una coorte europea: Excess Relative Risk (ERR) 3.5% per GBq di ^{131}I per i tumori solidi e 39% per GBq di ^{131}I per la leucemia (Rubino et al, 2003). Tale studio, relativo a 6.841 pazienti con CTD riporta un rischio complessivo per seconda neoplasia primitiva significativamente aumentato, 27%, rispetto alla popolazione generale, e quando sono stati confrontati pazienti trattati con ^{131}I vs pazienti non trattati è stato riscontrato un aumentato rischio relativo per tumori ossei e dei tessuti molli (RR=4.0), degli organi genitali femminili (RR=2.2), del sistema nervoso centrale (RR=2.2) e leucemia

(RR=2.5). Viene inoltre evidenziata una relazione diretta tra attività cumulativa di ^{131}I e rischio di neoplasia delle ghiandole salivari e del colon-retto.

Anche il rischio di sviluppare una leucemia risulta correlata alla somministrazione di alte attività cumulative di ^{131}I (la possibilità di insorgenza può essere limitata per attività totale inferiore a 30 GBq di ^{131}I , lasciando intercorrere un periodo di tempo superiore all'anno tra le varie somministrazioni). Gli Autori sono giunti a stimare un incremento di 53 casi di tumori maligni solidi e 3 casi di leucemie in 10 anni in 10.000 pazienti trattati con un'attività di 3.7 GBq di ^{131}I .

Il rischio di sviluppare una neoplasia del colon-retto dopo RAI sembra ulteriormente aumentato se coesiste familiarità per tali neoplasie, come nel caso della rara poliposi adenomatosa familiare (Rubino C et al, 2005).

Dalla maggiore casistica pubblicata di recente, inerente una popolazione americana di 30.278 pazienti affetti da CTD, con un follow-up di 30 anni, è emerso un aumentato rischio per carcinoma dello stomaco, della prostata e per leucemia nei pazienti trattati con RAI (Brown et al, 2008).

Accanto a questi dati troviamo altre casistiche nelle quali non è stato rilevato un incremento di rischio di seconda neoplasia primitiva in pazienti trattati con RAI per CTD rispetto ai non trattati, come descritto da:

- Bhattacharyya e Chien (2006), che hanno valutato il database SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) dell'US National Cancer Institute per i CTD (18.882 non trattati con RAI e 10.349 trattati con RAI, periodo 1988-2001, con follow-up medio di 61.8 mesi);
- Verkooijen et al (2006) in una coorte olandese di 282 CTD consecutivi, trattati con tiroidectomia e RAI a scopo ablativo;
- Berthe et al (2004) in 875 CTD, con follow-up medio di 8 anni.

Nonostante la discordanza dei dati riportati in letteratura, il rilievo su grandi casistiche di aumentato rischio di seconda neoplasia primitiva nei pazienti trattati con ^{131}I (rischio complessivo stimato di circa 1.2, CI: 1.0-1.4), pone indicazione alla terapia radiometabolica in pazienti che possano trarre reale beneficio dalla assunzione di attività terapeutica, e i trattamenti ripetuti vanno riservati ai pazienti con secondarietà iodofissanti.

Infine, per i pazienti trattati con alte attività e cicli multipli di ^{131}I , almeno nei primi 10 anni di follow-up va considerato uno screening attento, ma con periodicità non eccessiva (date le implicazioni psicologiche), per le neoplasie più frequentemente rilevate (ghiandole salivari, tratto gastro-enterico, leucemia); per i pazienti in follow-up per CTD ma non trattati con RAI è consigliabile un'attenta sorveglianza per carcinoma della mammella, della prostata e del rene (aumentato rischio per queste neoplasie rispetto alla popolazione generale).

Bibliografia

1. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Br J Cancer 2003, 89: 1638-44.
2. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 504-15.
3. Bhattacharyya N & Chien W. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006, 115: 607-10.
4. Verkooijen RBT, Smit JWA, Romijn JA, et al. Eur J Endocrinol 2006, 155: 801-6.
5. Berthe E, Henry-Hamar M, Michels JJ, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004, 31: 685-91.

Management of high dose radiometabolic treatment

Massimo E Dottorini

Perugia

Circa il 70% dei carcinomi differenziati della tiroide (CDT) presenta metastasi iodocaptanti, potenzialmente curabili con la terapia medico-nucleare con ^{131}I (TMN ^{131}I). La TMN ^{131}I , anche se rappresenta da decenni il trattamento di prima scelta delle metastasi da CDT iodocaptanti non operabili, non consente di raggiungere la guarigione completa in oltre la metà dei casi con metastasi polmonari, in un terzo circa delle metastasi linfonodali e nella grande maggioranza delle metastasi scheletriche. La TMN ^{131}I nella maggioranza dei centri viene condotta mediante la somministrazione di attività di ^{131}I determinate empiricamente (Van Nostrand). Studi eseguiti alcuni decenni fa hanno individuato alcuni range di attività (4-8 GBq per le metastasi polmonari, 4-11 GBq per le metastasi ossee, 4-6 GBq per le metastasi linfonodali), che nei principali quadri clinici consentono di ottenere buoni risultati in termini di efficacia e di contenimento dei principali effetti indesiderati. Tale modalità di trattamento presenta il vantaggio della semplicità di esecuzione e della riduzione dei costi e dei tempi di degenza, potendo essere effettuata senza la necessità di effettuare preliminarmente studi scintigrafici. Questi ultimi, fino ad alcuni anni fa, venivano sempre eseguiti prima del trattamento, allo scopo di dimostrare la capacità del tessuto metastatico di captare il ^{131}I , requisito indispensabile per il successo del trattamento, mentre successivamente sono stati scoraggiati per il timore che la somministrazione di attività diagnostiche di ^{131}I potesse provocare danni cellulari tali da ridurre la capacità di accumulare la successiva attività terapeutica (cosiddetto "effetto stunning"). La somministrazione di attività determinate empiricamente senza conoscere l'entità dell'accumulo e la cinetica del ^{131}I nel tessuto metastatico può peraltro portare ad effettuare trattamenti inutili (nel caso di assente o ridotta captazione del ^{131}I) o a somministrare attività eccessive od insufficienti, con ovvie ripercussioni sull'efficacia terapeutica e l'insorgenza di effetti indesiderati. Per tali ragioni da tempo si è cercato

di elaborare metodi (cosiddetti di dosimetria individualizzata) che, in analogia a quanto normalmente praticato nel caso della radioterapia esterna, consentissero di calcolare la giusta attività da somministrare, allo scopo di erogare al tessuto metastatico bersaglio del trattamento un'energia radiante sufficiente a determinare la morte di tutte le cellule neoplastiche. Tali metodi non hanno finora raggiunto una significativa diffusione tra i centri di medicina nucleare, a causa della loro complessità, dell'elevata imprecisione intrinseca e dell'efficacia non trascurabile dei più semplici metodi empirici. Tale scenario sta peraltro mutando rapidamente.

I parametri essenziali da calcolare per stimare la dose assorbita a livello del bersaglio (grandezza direttamente correlata all'effetto biologico) sono la massa del tessuto neoplastico e la quantità di ^{131}I che viene accumulato nel volume neoplastico in ogni istante a partire dal momento della somministrazione. Questi sono oggi calcolabili con elevata accuratezza con le apparecchiature SPECT-CT e PET-CT di nuova generazione (Sgouros). Così il tradizionale metodo dosimetrico di Benua-Leeper ed i metodi basati su MIRD (ove la distribuzione dell'attività di ^{131}I nei vari organi è calcolato utilizzando modelli standard) potranno essere presto sostituiti anche in clinica da metodi in cui i parametri fondamentali saranno stimati nel singolo paziente, con un ovvio incremento dell'accuratezza. I metodi dosimetrici consentono di somministrare in sicurezza attività molto elevate (anche oltre i 35 GBq) in un'unica somministrazione (Dorn), con il vantaggio, rispetto alla somministrazione ripetuta di attività più basse, di ottenere dosi al bersaglio molto più elevate, a parità di irradiazione cumulativa degli organi sani e quindi di effetti indesiderati stocastici (quali l'induzione di seconde neoplasie). Quantificazioni molto più semplici, quali il calcolo dell'attività ritenuta corporea globale a 48 ore del ^{131}I (Sisson), consentono di evitare, nei casi con metastatizzazione diffusa ad elevata captazione e ritenzione, la somministrazione

di attività che, anche se contenute, possono erogare dosi eccessivamente elevate al midollo emopoietico od evitare trattamenti inefficaci, in caso di ridotta o assente captazione. L'ultima frontiera in campo dosimetrico è rappresentata dalla inclusione negli algoritmi di calcolo di modelli radiobiologici che tengano conto della distribuzione della dose (EUD) e dell'intensità di dose (BED) (Prideaux).

Proposta di algoritmo terapeutico del CDT metastatico

- 1) Paziente con CDT metastatico al primo trattamento post-ablativo (centri a media specializzazione):
 - a. Scintigrafia whole body ^{131}I (40-80 MBq): captazione assente o ridotta: non trattare.
 - b. Calcolo dell'attività ritenuta corporea globale a 48 ore del ^{131}I : se $> 25\%$, ridurre l'attività usualmente somministrata, se $< 10\%$ incrementare l'attività usualmente somministrata.
- 2) Paziente con CDT metastatico al primo tratta-

mento post-ablativo (centri di riferimento): dosimetria individualizzata (Benua-Leeper, basati su MIRD o paziente-specifica con metodo di Monte Carlo)

- 3) Paziente con CDT metastatico dopo primo trattamento post-ablativo parzialmente efficace (tutti i centri): terapia empirica a scopo palliativo (somministrazione multiple) con attività medio-basse.
- 4) Paziente con CDT metastatico dopo primo trattamento post-ablativo inefficace (progressione) (tutti i centri): non trattare con ^{131}I .

Bibliografia

1. Dorn R, et al. J Nucl Med 2003, 44: 451-6.
2. Prideaux AR, et al. J Nucl Med 2007, 48: 1008-16.
3. Sgouros G, et al. Semin Nucl Med 2008, 38: 321-34.
4. Sisson JC. Practical Cancer Biother Radiopharm 2002, 17: 101-5.
5. Van Nostrand D, et al. Thyroid 2002, 12: 121-34.

Spot clinical cases

Vincenzo Giammarco

UOSD Endocrinologia - Ospedale S.Spirito, Roma

Pazienti operati in ospedale per CDT (carcinoma differenziato della tiroide) erano spesso avviati in visita e parere dal medico nucleare presso altro presidio ospedaliero (locale o anche extraregionale). La gestione post chirurgica era affidata esclusivamente allo stesso specialista.

Oggi, grazie alla disponibilità di metodiche di laboratorio e strumentali (principalmente ecografia), il ruolo dell'endocrinologo è decisamente più incisivo nella diagnosi e monitoraggio delle neoplasie tiroidee. Questo cambiamento di modello gestionale ha indotto molti presidi endocrinologici a rivedere il loro ruolo nel percorso diagnostico e terapeutico per CDT. Sono così divenuti fondamentali per l'endocrinologo l'aggiornamento tecnico professionale nella diagnostica ecografica, nonché organizzativo (test di stimolo per Tg con rhTSH, FNAC-Tg su linfonodi) e gestionale (reti interaziendali per dia-

gnostica e terapia con radioiodio). Un passaggio di livello sostanziale per l'endocrinologo, che deve poter utilizzare queste metodiche diagnostiche con professionalità e organizzazione adeguate. L'approccio multidisciplinare endocrinologo-medico nucleare, permette di ottimizzare la gestione di questi pazienti oncologici evitando procedure e trattamenti inutili ed a volte dannosi.

Caso Clinico

Nel febbraio 2008 donna di 37 anni si presenta presso l'Ambulatorio di Endocrinologia, lamentando la mancanza di mestruazioni da 2 anni. Coniugata, ha un figlio di 10 anni.

Storia Clinica. Maggio 2004 tiroidectomia totale con linfadenectomia livello VI dx; esame istologico: carcinoma papillare (16 mm lobo dx, 5 mm lobo sx) con linfonodo metastatico omolaterale

(1/2) - Classificazione UICC 2002: T1(m) N1(a) M0. Terapia soppressiva con L-tiroxina 150 µg/die. A 2 mesi dall'intervento (luglio 2004) stadiazione postchirurgica con Scintigrafia Total Body (STB) diagnostica in sospensione (TSH 163 µUI/ml, Tg (dosaggio immunometrico ICMA con sensibilità <0.1 ng/ml) 39.9 ng/ml, AbTg 19 UI/ml): intensa iperfissazione a livello della regione anteriore del collo in sede mediana ed in altre due aree sottostanti, mediana e paramediana sx.

Domanda

È necessaria la scintigrafia diagnostica postchirurgica?

Attività terapeutica ¹³¹I: 100 mCi (37 GBq). Controllo STB dopo 7 giorni: buona incorporazione del ¹³¹I a livello della regione anteriore del collo sede delle aree di iperfissazione. Follow-up. Gennaio 2005: TSH 0.02 µUI/ml, Tg 0.12 ng/ml, AbTg 0; ecografia del collo: non si rilevano residui tiroidei nelle logge paratracheali; linfonodo ingrandito in sede sottomandibolare destra con aspetto reattivo; consigliato controllo a 6 mesi. Luglio 2005: TSH 0.03 µUI/ml, Tg 0.1 ng/ml, abTg 0; persistente rilievo ecografico di linfonodo sottomandibolare destro di aspetto reattivo. Ristadiazione di malattia con STB in sospensione (TSH 135 µUI/ml, Tg 2.1 ng/ml, abTg 16 UI/ml): iperfissazione focale a livello della regione sottomandibolare mediana.

Domanda

A un anno dall'intervento ed ablazione con ¹³¹I, quale ristadiazione è necessaria?

2° Attività terapeutica ¹³¹I: 100 mCi (3.7 GBq). Controllo STB dopo 7 giorni: buona incorporazione del ¹³¹I a livello della regione anteriore del collo sede delle aree di iperfissazione.

Domanda

Era necessaria la assunzione di 2° attività terapeutica ¹³¹I?

Settembre 2005: amenorrea; FSH 84 U/L, LH 46 U/L.

Commento

Amenorrea temporanea (fino a 10 mesi) avviene in circa 8% delle pazienti trattate con terapia abla-

tiva radioisotopica post-chirurgica per CDT. Alterazioni del ciclo mestruale sembrano essere correlate con l'attività cumulativa di ¹³¹I somministrata. Deficit ovarico permanente è raro, anche se è stata descritta comparsa di menopausa più precoce. Le ovaie vengono considerate in questa situazione organo a rischio: ricevono il maggior contributo in radiazioni da vescica, intestino e dal sangue (considerando che la ridotta clearance renale in uno stato di ipotiroidismo incrementa l'esposizione delle stesse alle radiazioni). Nella nostra paziente non possiamo attribuire con certezza la menopausa precoce alla terapia radioisotopica.

Fra le altre possibili cause, la citotossicità da farmaci e la disfunzione ipotalamo-ipofisaria sono facilmente escludibili; non è stato possibile valutare l'eventuale presenza di autoimmunità ovarica.

Comunque è bene tenere presente la potenzialità di danno radioattivo al sistema riproduttivo e ridurre al minimo necessario la somministrazione di ¹³¹I.

Bibliografia

1. Linee Guida CNR MIUR 2006 <http://progettononcologia.cnr.it/strategici/tiroide/07-ti.html>
2. Salvatori M, Perotti G, Rufini V, Maussier ML, Dottorini M. Are there disadvantages in administering 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic 131I whole-body scan? *Clin Endocrinol* 2004, 61: 704-10.
3. Leboulleux S, Girare E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3590-4.
4. Ceccarelli C, Benicivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 3512-5.
5. Sawka AM, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol*, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x.

Alberto Baroli*Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Busto Arsizio (VA), Italy***Caso Clinico**

Paziente di sesso maschile di 40 anni, con storia medica familiare non significativa per patologia nodulare tiroidea. Nessun trattamento pregresso radioterapico a fasci esterni (EBRT) in sede cervicale.

09/04 Ecografia tiroidea: formazione nodulare prevalente lobo destro e istmo tiroideo di circa 35 mm di diametro.

A livello latero cervicale di destra vengono identificati linfonodi con caratteristiche ecografiche sospette. Agoaspirato ecoguidato: referto citologico risulta compatibile con CTM da carcinoma papillare della tiroide per la lesione nodulare prevalente a destra (Thy5 - BTA). Il responso citologico del linfonodo latero cervicale di destra è da riferire a metastasi da Carcinoma Papillare della Tiroide.

10/04 Tiroidectomia totale, linfoadenectomia del comparto centrale bilaterale e svuotamento linfonodale latero-cervicale a destra. Istologia: **carcinoma papillare** del lobo destro e dell'istmo tiroideo (35 mm) ad architettura follicolare che si estende e infiltra i tessuti molli peri tiroidei; 3 **microfocolai** di carcinoma papillare a sinistra (max 9 mm); tessuto adiposo peritimico: microfocolaio di carcinoma papillare della tiroide; **metastasi** da carcinoma papillare della tiroide: linfonodi peri tiroidei nel comparto centrale 3/6; linfonodi latero-cervicali di destra a differente livello 14/40 - pT3 pN1b. Controllo ecografico post-chirurgico mostra la presenza di linfonodi in sede latero-cervicale sinistra (III livello) sospetti per secondarismi.

12/04 Revisione Chirurgica: svuotamento linfonodale latero-cervicale sinistro. Istologia: riscontro di 2/15 linfonodi con massiva infiltrazione da carcinoma tiroideo ad estensione extracapsulare nei tessuti molli peri-linfonodali.

02/05 in condizioni di ipotiroidismo post chirurgico (TSH: 52 μ UI/mL) vengono effettuati controlli di **tireoglobulina** (454 ng/ml), anticorpi anti-tireoglobulina (88 UI/mL) e valutazione preliminare del parenchima tiroideo residuo con attività traccia di radioiodio ricorrendo a test di iodocaptazione

(6 h: 3.48%). Il paziente viene indirizzato a terapia radiometabolica ^{131}I (attività fissa 4.81 GBq) per ablare il tessuto post-chirurgico, trattare i microfoci di neoplasia tiroidea residua in sede loco regionale cervicale e completare la stadiazione post chirurgica. Scintigrafia "**WBS**" ^{131}I effettuata a 96 h dalla somministrazione di attività terapeutica documenta: aree focali iodocaptanti in sede cervicale anteriore (tessuto residuo post chirurgico), **metastasi** linfonodali iodocaptanti in sede latero-cervicale destra e a livello mediastinico; in entrambi i polmoni diffusa captazione del radiofarmaco a definire plurime **micrometastasi** a distribuzione miliariforme.

08/05 exeresi di neoformazione cutanea nel dorso. Istologia: melanoma livello I di Clark (melanoma in situ).

Tra 09/05 e 06/08 (33 mesi) in condizioni di ipotiroidismo post-chirurgico viene sottoposto a 5 trattamenti radiometabolici con somministrazione di attività fissa empirica, per ogni singolo trattamento, compresa tra 160 e 190 mCi ^{131}I (5.92 – 7.03 GBq) per la terapia delle micrometastasi diffuse in entrambi i campi polmonari intensamente captanti il radioiodio. Attività totale assunta in 5 somministrazioni differenziate di ^{131}I : 31.0 GBq. Scintigrafie "**WBS**" ^{131}I effettuate dopo ogni singolo trattamento (96 h) documentano sin dalla prima scansione completa risoluzione delle captazioni patologiche in sede linfonodale latero-cervicale di destra e mediastinica; progressiva riduzione della estensione e della intensità di captazione delle plurime micrometastasi polmonari distribuite in entrambi i polmoni.

Nel periodo intermedio tra i singoli trattamenti, il monitoraggio è basato su studi morfologici della regione cervicale con ecografia (negativa per recidiva in loggia tiroidea o linfonodale latero-cervicale bilaterale) e tomografia polmonare, che mostra nella prima valutazione distribuzione plurifocale delle micrometastasi in entrambi i campi polmonari e assenza di successiva evoluzione fibrotica post-attinica nell'interstizio polmonare.

Prove funzionalità respiratoria + DLCO non evidenziano evoluzioni compatibili con insufficien-

za respiratoria di tipo “restrittivo”. Controlli ematici precedenti ogni terapia comprendono emocromo con valori iniziali di leucociti (WBC) già inferiori ai limiti di norma che si mantengono stabili nel tempo (I vs V terapia: 3.31 vs $3.07 \times 10^3/\mu\text{L}$). Andamento quasi analogo per le piastrine (PLT): (I vs V terapia: 167 vs $140 \times 10^3/\mu\text{L}$).

La crisi ematica valutata nelle 6 settimane successive all'assunzione dell'ultima attività terapeutica (06/08) evidenzia una maggiore tossicità ematica a carico dei leucociti in 3^a (WBC: $2.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ e PLT $108 \times 10^3/\mu\text{L}$) e delle piastrine in 4^a (WBC: $2.20 \times 10^3/\mu\text{L}$ e PLT $96 \times 10^3/\mu\text{L}$), con progressiva ripresa di entrambi i parametri in 6^a (WBC: $2.80 \times 10^3/\mu\text{L}$ e PLT $122 \times 10^3/\mu\text{L}$). Tireoglobulina (Tg) e anti Tireoglobulina (Ab Tg) monitorati prima di ogni trattamento radiometabolico mostrano progressiva riduzione dei valori ematici (I vs V trattamento **Tg**: 316 vs 22 ng/mL - Ab Tg: 33 vs 20 UI/mL). In occasione del periodo precedente le due ultime assunzioni di attività terapeutica (2007-2008) è stato monitorato anche FSH: 15.4 e 16.8 mUI/mL (0.7 - 11.1), senza nessuna valutazione del liquido seminale. Il paziente prosegue terapia ormonale soppressiva con levotiroxina $100 \mu\text{g}$: $1+1$ cpr/die.

Quesiti diagnostici terapeutici orientativi per la discussione:

1. Il melanoma riscontrato a pochi mesi dalla terapia radiometabolica ablativa è solo un evento concomitante?
2. In pazienti con micro metastasi polmonari diffuse da Carcinoma Tiroideo intensamente captanti il radioisotopo sottoposte a ripetute somministrazioni di radio-iodio la “Fibrosi Polmonare” post-attinica risulta un evento sfavorevole a basso riscontro?
3. Quale attività totale cumulativa di ^{131}I e quale intervallo di tempo deve essere frapposto fra le singole somministrazioni di attività terapeutica con ^{131}I affinché i possibili effetti a lungo termine sul midollo osseo siano di minima incidenza?
4. In previsione di ripetuti trattamenti radiometabolici con ^{131}I può essere utile consigliare la conservazione del seme maschile?
5. La persistenza di un modesto pattern di captazione di tipo diffuso del radioalogeno con tireoglobulina ancora dosabile in sospensione di terapia con levotiroxina, consiglia di proseguire con la somministrazione di ulteriori attività terapeutiche?

A grayscale photograph of a stack of books. The books are piled up, with some pages visible at the bottom. The text 'Domenica 12 ottobre 2008' is overlaid in the center in a bold, white font. One of the books in the stack has the text 'Shirley & Dino' visible on its cover.

Domenica 12 ottobre 2008

Meet the expert

8.00 - 9.00

Room 1

Ipoglicemia non correlata al diabete

Anna Pia

Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna I, Azienda Ospedaliera S. Luigi, Orbassano (TO)

Nei pazienti non diabetici l'ipoglicemia si può manifestare dopo il pasto (ipoglicemia reattiva) oppure prevalentemente a digiuno (ipoglicemia spontanea) e, specie in questo secondo caso, può rappresentare un'emergenza medica con gravi conseguenze cliniche se l'intervento terapeutico non è tempestivo.

Esistono diverse classificazioni delle sindromi ipoglicemiche, ma la diagnosi clinica si basa sempre sulla dimostrazione della triade di Whipple: 1) sintomi tipici di ipoglicemia dovuti a neuroglicopenia e ad attivazione del sistema adrenergico; 2) concomitante riscontro di bassi livelli glicemici; 3) rapida risoluzione dei sintomi dopo somministrazione di glucosio.

Il primo step diagnostico dipende dalla presentazione clinica

Una sospetta ipoglicemia reattiva (a genesi alimentare, da galattosemia, da intolleranza al fruttosio, su base funzionale o come manifestazione iniziale di diabete mellito) dovrebbe essere valutata mediante test con pasto misto. Il test da carico di glucosio prolungato sino alla 5^a ora è ancora ampiamente utilizzato nella pratica clinica, ma non è diagnostico, poiché può risultare patologico anche in soggetti normali, asintomatici.

Per la diagnosi delle ipoglicemie spontanee generalmente è necessario ricorrere al ricovero ospedaliero. Nel caso di ipoglicemie spontanee subentranti o ravvicinate, all'insorgenza dei sintomi ipoglicemici dovrà essere immediatamente eseguito il prelievo per glicemia, insulina, peptide C e, se disponibile, proinsulina. Nei pazienti con sintomi meno frequenti è indicato il test del digiuno che va

interrotto dopo 72 ore o in caso di glicemia < 50 mg/dl. Valori di insulina e peptide C inappropriatamente elevati, con rapporto insulinemia/glicemia > 0.3 quando la glicemia è < 50 mg/dl, orientano verso la diagnosi di insulinoma. Circa il 95% dei pazienti con insulinoma sviluppa ipoglicemia sintomatica nelle prime 48 ore del test al digiuno. Il dosaggio della proinsulina al termine del test permette di svelare anche i rari casi di insulinoma che mantengono la capacità di sopprimere la secrezione insulinica in presenza di ipoglicemia. La diagnosi differenziale va posta con l'ipoglicemia *factitia* (da insulina esogena o da sulfaniluree) e le rare forme da autoanticorpi anti-insulina o anti-recettore dell'insulina. Nel caso di ipoglicemia a digiuno con valori di insulina adeguatamente ridotti, andranno valutate la funzione epatica e renale, esclusi deficit endocrini (in particolare ipopituitarismo, iposurrenalismo e deficit di GH) e la presenza di tumori extrapancreatici in grado di produrre sostanze ad attività insulinomimetiche. Andranno inoltre esclusi stati di malnutrizione, sepsi, deficit enzimatici e l'assunzione di alcool o di farmaci con effetti ipoglicemizzanti.

Le difficoltà diagnostiche che si incontrano nella pratica clinica quotidiana possono essere esemplificate dai casi clinici che forniscono elementi utili per la discussione interattiva.

Caso 1

Uomo di 74 anni, sintomatico da molto tempo per episodi di letargia, confusione e deficit mnesici, imputati ad involuzione senile. Ricovero per aggravamento dei sintomi neurologici e rilievo di: ipoglicemia spontanea (40-50 mg/dl) con insulina in

range normal-basso ($< 5 \mu\text{U/ml}$), peptide C $< 3 \text{ ng/ml}$, Ab anti-insulina negativi; diagnostica d'immagine convenzionale negativa per lesioni pancreatiche.

Quesito clinico: quali sono i criteri biochimici necessari per formulare diagnosi di ipoglicemia da inappropriata secrezione di insulina?

Caso 2

Donna di 57 anni con obesità grave (BMI = 40) e diabete tipo 2 noto dal 1990, in trattamento con metformina. Nel 2004 comparsa di crisi ipoglicemiche sintomatiche, persistenti anche dopo la sospensione della metformina. Documentate ipoglicemie spontanee ($= 40 \text{ mg/dl}$), con insulina non soppressa ($> 10 \mu\text{U/ml}$) e peptide C elevato ($> 4 \text{ ng/ml}$). TC, octreoscan ed ecoendoscopia negativi. Arteriografia + sampling venoso delle vene sovraepatiche dopo stimolo con calcio ev con riscontro di un gradiente insulinico suggestivo per localizzazione del tumore a livello della testa del pancreas.

Quesito clinico: l'ipoglicemia spontanea con iperinsulinismo e localizzazione pre-operatoria di lesione pancreatiche con tecniche invasive fornisce una diagnosi certa di insulinoma?

Caso 3

Donna di 68 anni con gravi crisi ipoglicemiche, specie in tarda serata e nelle prime ore del mattino. Riscontro di glicemie $< 45 \text{ mg/dl}$ con iperinsulinismo ($14 \mu\text{U/ml}$) e necessità di terapia parenterale protratta. Diagnostica d'immagine non conclusiva: ecoendoscopia ed arteriografia con evidenza di dubbia lesione pancreatiche peripapillare ($< 1 \text{ cm}$) + 2 lesioni epatiche vascolarizzate al VII segmento di

possibile natura secondaria. Paziente inviata all'intervento chirurgico con... sorpresa all'atto operatorio!

Il caso permette di soffermarsi su cause rare di ipoglicemia spontanea e sul trattamento dell'ipoglicemia persistente.

Caso 4

Uomo di 62 anni con pregressa diagnosi di ipoglicemia reattiva. Negli ultimi mesi aggravamento della frequenza e della gravità delle crisi ipoglicemiche ($< 40 \text{ mg/dl}$) con necessità di ricovero ospedaliero. Durante la degenza non documentate ipoglicemie spontanee; test al digiuno per 72 h negativo per ipoglicemia insulino-mediata.

Quesito clinico: quali ipotesi diagnostiche bisogna considerare in presenza di ipoglicemia senza iperinsulinismo?

Bibliografia

1. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, 28: 519-32.
2. O'Shea A, Rohrer-Theus AW, Lynn JA, et al. Localization of insulinomas by selective intra-arterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1623-7.
3. Piovesan A, Pia A, Visconti G, et al. Proinsulin-secreting neuroendocrine tumor of the pancreas. *J Endocrinol Invest* 2003, 26: 758-61.
4. Pia A, Piovesan A, Tassone F, et al. A rare case of adulthood-onset growth hormone deficiency presenting as sporadic, symptomatic hypoglycemia. *J Endocrinol Invest* 2004, 27 1060-4.

Room 2

Carcinoma surrenalico

Massimo Terzolo

Medicina Interna I, ASO San Luigi, Orbassano, Università di Torino.

Il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è una malattia rara, caratterizzata da presentazione eterogenea e variabile, ma a prognosi generalmente infausta: infatti, la sopravvivenza a 5 anni non supera il 40%. L'età di insorgenza segue un andamento bimodale, con un primo picco nell'infanzia ed un secondo nella IV-V decade. La neoplasia è più frequente nel sesso femminile (59%) e in circa il 60% dei casi si associa a ipersecrezione di ormoni steroidei. La presentazione più frequente è una sindrome di Cushing rapidamente progressiva, accompagnata o meno da virilizzazione. In molti pazienti affetti da CCS apparentemente inattivo, è possibile dimostrare elevati livelli di steroidi precursori. I pazienti con tumore non funzionante accusano abitualmente disturbi specifici quali nausea, vomito o lombalgia legata all'effetto massa. La tendenza a diffondere è sia ematogena (in ordine di frequenza: polmone, fegato, osso) sia linfatica (linfonodi regionali e para-aortici). Nel 4% dei casi si possono rinvenire metastasi al surrene controlaterale o CCS bilaterali.

Il trattamento di prima scelta è la rimozione chirurgica completa che costituisce l'unica possibilità di guarigione. La possibilità di un'asportazione completa rende conto della miglior prognosi negli stadi I-II. Le recidive locali sono frequenti (50-75% dei casi, di cui il 70% entro i primi due anni di follow-up) e rappresentano la più comune indicazione al re-intervento.

L'elevata propensione a recidivare del CCS ha stimolato la messa a punto di una terapia ad intento adiuvante. Il mitotane, un derivato del DDT, è in grado di causare necrosi selettiva delle cellule di origine corticosurrenalica, con meccanismo d'azione non ancora del tutto chiarito, nonostante sia stato utilizzato da più di quaranta anni. Per via dell'elevata tossicità, è necessario monitorare le concentrazioni ematiche del farmaco: livelli ematici superiori a 14 mg/L sono in grado di esprimere effetto antineoplastico, ma valori

superiori a 20 mg/L sono frequentemente associati ad effetti collaterali. L'uso di basse dosi per lunghi periodi, monitorandone i livelli plasmatici, rende inoltre il mitotane adatto alla terapia adiuvante, consentendo il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche adeguate. Gli effetti collaterali dipendono dalla dose e sono sostanzialmente di tipo gastroenterologico (diarrea, nausea, anoressia) ed epatico. La tossicità più temuta, fortunatamente rara, riguarda il SNC (letargia, atassia, confusione, vertigini). A causa del suo effetto adrenolitico il mitotane induce insufficienza corticosurrenalica. È perciò necessaria un'adeguata terapia sostitutiva, che va somministrata a dosaggio maggiore dell'usuale, poiché il farmaco induce un aumento della clearance metabolica dei glucocorticoidi. Il mitotane induce altre alterazioni endocrine: incrementa fortemente i livelli di globuline veicolanti gli ormoni, come la transcortina (CBG) e la proteina veicolante gli ormoni sessuali (SHBG), causando un aumento della concentrazione globale misurabile di tali ormoni, pur essendo ridotta la biodisponibilità della frazione libera e quindi attiva. I livelli totali di tiroxina possono ridursi ed il quadro è compatibile con l'ipotiroidismo centrale. In alcuni pazienti anche la frazione libera di ormone può risultare ridotta, così da rendere necessaria l'istituzione di una terapia sostitutiva.

L'efficacia clinica del mitotane rimane ancora oggi oggetto di discussione, ma una recente ricerca multicentrica coordinata dal nostro gruppo ha dimostrato che la terapia con mitotane adiuvante è in grado di ridurre il rischio di recidiva dopo intervento chirurgico. Nel trattamento della malattia avanzata casistiche più recenti hanno descritto percentuali di risposta modeste. Nel discutere l'efficacia della terapia con mitotane bisogna tenere conto del fatto che la maggior parte degli studi è di tipo retrospettivo, e in ciascuno studio sono stati utilizzati differenti schemi di somministrazione e dosaggio.

Nel trattamento dei pazienti con CCS avanzato sono stati utilizzati diversi agenti citotossici, per lo più in combinazione, spesso in associazione con il mitotane. Tra questi ricordiamo: cisplatino, doxorubicina, etoposide (EDP), vincristina, 5-fluoro-uracile e streptozotocina (STZ). Nonostante la carenza di chiare evidenze e le difficoltà che si incontrano nel cercare di paragonare i vari lavori, l'International Consensus Conference on Adrenal Cancer, tenutasi nel 2003 ad Ann Arbor, USA, ha raccomandato l'utilizzo dei regimi cisplatino, doxorubicina, EDP + mitotane e STZ + mitotane finché non saranno disponibili dati più indicativi. Per rispondere alla domanda se il trattamento EDP + mitotane sia in grado di offrire una maggiore sopravvivenza se paragonato a STZ + mitotane, è stato avviato il primo trial randomizzato di fase III relativo al CCS attualmente in corso: First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment (FIRM-ACT).

Bibliografia

1. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 2027-37.
2. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 1997, 122: 1212-8.
3. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001, 25: 914-26.
4. Schulick RD & Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. *W J Urol* 1999, 17: 26-34.
5. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Capotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker A, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007, 356: 2372-80.

Room 3

La neuropatia diabetica

Vincenza Spallone

Roma

Negli ultimi anni si è registrata una notevole crescita di conoscenze sui molteplici meccanismi implicati nella patogenesi della neuropatia diabetica, che ha condotto alla sperimentazione di diverse terapie farmacologiche patogenetiche. Molti di questi trattamenti, pur promettenti sulla base dei dati sperimentali, sono risultati deludenti quando applicati all'uomo. Sono ancora in corso studi clinici con inibitori dell'aldosoreduttasi e VEGF. Resta l'evidenza del ruolo del controllo metabolico nel prevenire l'insorgenza e l'evoluzione della neuropatia, con effetti anche a distanza dal periodo di controllo glicemico intensivo come risulta, almeno nel diabete di tipo 1, dai dati dello studio EDIC.

È in corso di revisione critica l'impostazione degli studi clinici nella neuropatia diabetica, soprattutto in relazione al disegno e agli *end-point* adottati (parametri elettrofisiologici, misure di valutazione quantitativa della sensibilità, ed esame clinico), che risulterebbero poco sensibili nell'evidenziare, nei tempi di uno studio clinico, regressione o non progressione nel gruppo in trattamento con il farmaco attivo rispetto al placebo. Inoltre, negli ultimi studi clinici la progressione dei deficit sensitivi nel gruppo placebo è risultata particolarmente lenta, probabilmente per il miglioramento del trattamento del diabete. Metodiche di valutazione delle piccole fibre, come la biopsia cutanea o la microscopia confocale corneale, potrebbero rappresentare degli *end-point* surrogati della neuropatia diabetica, più prontamente suscettibili all'intervento terapeutico.

Nuovi farmaci efficaci si sono resi disponibili invece per il trattamento del dolore neuropatico. La neuropatia dolorosa nel diabete è una realtà frequente e invalidante, tuttavia sotto-diagnosticata e sotto-trattata. Un suo corretto inquadramento diagnostico prevede di:

1. accertare la presenza di polineuropatia mediante questionari validati per i sintomi e sistemi a

punteggio per l'esame neurologico, ed uso di dispositivi maneggevoli;

2. valutare le caratteristiche del dolore neuropatico, escludere cause non diabetiche di neuropatia o dolore (neoplasie, infezioni o infiammazioni, endocrinopatie, sostanze tossiche, traumi, neuropatie non diabetiche associate al diabete, come la CIDP o la stenosi spinale). Sono disponibili e di uso relativamente facile scale del dolore, questionari strutturati e validati per valutare l'intensità e qualità del dolore, e la sua ricaduta sulla qualità della vita. Data la natura peculiare della condizione dolore e le modalità del suo trattamento, il tentativo terapeutico non può essere condotto prescindendo dalla valutazione del dolore.

Rilievi sperimentali e clinici correlano l'iperglicemia e le oscillazioni glicemiche allo sviluppo di neuropatie dolorose. Ne deriva pertanto l'opportunità di ricercare uno stabile equilibrio glicemico nei pazienti con neuropatia dolorosa, evitando oscillazioni glicemiche. Tra gli studi con farmaci attivi sui processi patogenetici della neuropatia diabetica vi è documentazione di una qualche efficacia dell'acido alfa-lipoico sui sintomi neuropatici, compreso il dolore.

Il trattamento sintomatico delle neuropatie dolorose è ancor oggi problematico per la efficacia parziale dei farmaci disponibili, con frequenti eventi avversi. Vista la variabilità e imprevedibilità della risposta individuale ai farmaci, l'obiettivo di ottenere miglioramento del dolore e della qualità della vita con effetti collaterali tollerabili può essere ricercato solo mettendo in atto un tentativo terapeutico che va condotto per tempi e a dosi adeguate, cominciando con le dosi più basse e aumentandole ogni 5-7 giorni fino ad ottenere o una risposta soddisfacente del dolore o effetti collaterali intollerabili. L'attiva partecipazione del paziente è fondamentale, va quindi ricercata e motivata.

Gli antidepressivi triciclici sono stati i farmaci più sperimentati e sono stati sinora considerati i farmaci di prima scelta, per quanto i frequenti eventi avversi ne limitino l'uso. Anticonvulsivanti (come gabapentin e pregabalin), oppioidi o simil-oppioidi (come tramadolo, ossicodone e morfina) e nuovi antidepressivi (come duloxetina) sono opzioni terapeutiche o consolidate o innovative. I farmaci per i quali è attualmente prevista dall'AIFA la prescrizione a carico del SSN con l'indicazione "dolore dovuto a neuropatia diabetica" sono il gabapentin, il pregabalin e la duloxetina. La maggior parte degli algoritmi proposti dalle linee guida disponibili, prevede come farmaci di primo livello indifferentemente antidepressivi serotoninergici e noradrenergici e anticonvulsivanti, con passaggio all'altra classe in caso di inefficacia di una delle due classi e agli oppioidi se sono inefficaci entrambe le classi. L'argomento tuttavia è ancora in corso di definizione e vi è l'esigenza di ulteriori dati di conferma di efficacia e sicurezza a lungo termine dei nuovi farmaci, di sedimentazione dei dati già pubblicati e, non ultimo, di crescita di esperienza clinica con i trattamenti ultimi arrivati.

Il *number needed to treat* per avere un *responder* (riduzione del 50% del dolore) è comunque nel migliore dei casi (gabapentin) di 2.5-3, mentre il *number needed to harm* è salito con i farmaci più nuovi (per la duloxetina intorno a 7). Questi dati indicano la necessità in diversi casi di passaggio da una classe di farmaci ad un'altra o di combinazione tra farmaci di diversa classe quando il primo farmaco usato ha avuto efficacia parziale. Sono comunque molto scarsi gli studi controllati di combinazione dei farmaci.

Concludendo, è possibile in molti casi un affronto efficace del dolore neuropatico nel diabete. Requisiti per un corretto approccio sono la conoscenza dei farmaci disponibili, una scelta che tenga conto di efficacia e sicurezza dei farmaci e dello stato clinico del paziente diabetico (comorbidità), e quindi il monitoraggio della risposta terapeutica e di eventuali eventi avversi.

Bibliografia

1. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Soslenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004, 27: 1458-86.
2. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA, McCarberg BH, McLean MJ. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Diabetic peripheral neuropathic pain. Mayo Clin Proc* 2006, 81 (4 Suppl): S12-25.
3. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007, 132: 237-51.
4. Spallone V, Morganti R. La neuropatia diabetica. In Uccioli L (Ed) *Il piede diabetico: fisiopatologia clinica e terapia*. SEU, Roma 2008.
5. National Clinical Guideline 66 for the management of type 2 diabetes in primary and secondary care. NICE 2008.

Room 4

Focus on cryptorchidism

Roberto Lala, Marialia Repici, Ludovica Fiore, *Ferdinando Canavese

*Divisione di Endocrinologia Pediatrica, *Divisione di Chirurgia Pediatrica B, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia.*

Discesa del testicolo in relazione al criptorchidismo

Nella discesa del testicolo si individuano due fasi: trans-addominale ed inguino-scrotale, rispettivamente nel primo terzo e nell'ultimo terzo della gestazione. I principali fenomeni anatomici che la regolano sono la degenerazione del legamento sospensore e l'ispessimento del gubernaculum. Entrambi i processi sono androgeno-dipendenti. La discesa trans-addominale è sotto il controllo dell'insulin-like factor 3 (INSL3) prodotto dalle cellule di Leydig, la discesa inguino-scrotale è stimolata dal calcitonin-gene related peptide (CGRP) prodotto dal nervo genito-femorale. L'ormone anti-mulleriano (AMH) e membri della famiglia dei geni HOX possono svolgere ruoli addizionali (1).

Teorie correnti sull'eziologia del criptorchidismo comune

L'eziologia del criptorchidismo comune (non sindromico) non è nota, ma è verosimile che sia dovuto alla combinazione di fattori genetici ed ambientali. L'incidenza del criptorchidismo è stata stimata recentemente al 2%, più elevata di quanto si riteneva in passato. I dati relativi all'incremento della prevalenza sono conflittuali. Raramente è stata data la dimostrazione di mutazioni specifiche, come quelle dei geni INSL3, AMH, HOX od altri, nel criptorchidismo non sindromico. La restrizione della crescita fetale, fattori materni (come il fumo, l'alcol ed il diabete gestazionale) e l'esposizione a fattori ambientali possono contribuire al rischio (2).

Malattie endocrine, disordini della differenziazione sessuale, sindromi e malformazioni complesse

La normale discesa del testicolo è spesso alterata nelle malattie endocrine (ipogonadismo ipogona-

dotropo ed ipergonadotropo), nelle patologie ipovirilizzanti in soggetti 46XY con disordini della differenziazione sessuale (DSD), nelle aberrazioni dei cromosomi sessuali, in molte sindromi congenite come la prune-belly syndrome, l'estrofia vescicale, le anomalie renali e del tratto urinario, l'ano imperforato, i difetti del tubo neurale, i difetti caudali ed in una serie di altre sindromi con differenti eziologie, spesso non conosciute.

Fertilità e criptorchidismo

Gli uomini adulti con criptorchidismo bilaterale non trattato sono azoospermici, mentre in circa il 30% dei casi trattati si ottengono valori normali del conteggio degli spermatozoi (in base agli standard WHO). Circa metà degli uomini con criptorchidismo monolaterale non trattato ha normale conteggio degli spermatozoi, mentre la percentuale sale a circa il 70% nei pazienti trattati. Ridotta paternità è stata documentata nei pazienti con forme bilaterali trattate, ma non in quelli con forme monolaterali.

Cancro del testicolo e criptorchidismo

Se il criptorchidismo è un fattore di rischio ben noto del cancro del testicolo, la percentuale di pazienti criptorchidi tra i soggetti affetti da cancro del testicolo è bassa (5%). Il rischio relativo di cancro del testicolo nei soggetti criptorchidi è 3-4 volte più elevato che nella popolazione normale. Non è ancora stata ottenuta dimostrazione che il trattamento prevenga il cancro del testicolo.

Dati attuali sull'efficacia e sicurezza del trattamento ormonale

I dati sull'efficacia sono difficili da valutare per la difficoltà clinica di distinguere i veri testicoli ritenuti dai retrattili. Le meta-analisi della letteratura riportano successi terapeutici del 20% circa con i due

trattamenti disponibili (HCG ed LHRH). I risultati migliori sono ottenuti quando i testicoli ritenuti sono localizzati in posizione più prossima allo scroto. Per quanto riguarda l'età, i risultati migliori sono riferiti nei gruppi di età tra i 5 ed i 12 anni, probabilmente perché in essi vengono inclusi testicoli riascesi dopo la discesa neonatale, il cosiddetto "criptorchidismo secondario". Il trattamento ormonale precoce sembra migliorare l'istologia, aumentando il numero di spermatogoni A, le "cellule staminali" della spermatogenesi (3). I dati sulla sicurezza sono controversi. Il Nordic Consensus sul trattamento del criptorchidismo (2007) stabilisce che il trattamento ormonale non dovrebbe essere effettuato, eccetto in casi selezionati, per le evidenze di infiammazione ed apoptosi delle cellule spermatogenetiche documentate in animali e bambini con il trattamento con HCG. Altri, come Hadziselimovic (4), respingono questa proibizione suggerendo un trattamento con LHRH analogo (Buserelin) a basse dosi dopo l'intervento, al fine di aumentare le cellule germinali nei soggetti adulti.

La chirurgia nei testicoli palpabili

La procedura tradizionale comporta un'incisione inguinale che consente la localizzazione e la mobilizzazione del testicolo, nonché il trattamento del processo vaginale, ed un'incisione scrotale per fissare il testicolo in una sacca dartoica.

Trattamento dei testicoli non palpabili

I testicoli non palpabili dovrebbero essere indagati con la laparoscopia. Anche se alcuni ancora indicano il ruolo dell'esplorazione inguinale (5), dati recenti sembrano dimostrare che testicoli che sembrano assenti nell'esplorazione inguinale, sono reperibili con l'approccio laparoscopico. Se alla laparoscopia i vasi testicolari scompaiono prima di raggiungere l'anello inguinale interno, sono assenti,

o vi è un vaso che finisce a fondo cieco, non è necessario l'approccio inguinale; se, al contrario, i vasi testicolari sono visti entrare nel canale, è necessaria l'orchidopessi di routine con le due incisioni, al fine di localizzare il testicolo e ricollocarlo nello scroto o, eventualmente, rimuovere un residuo testicolare. In alcuni testicoli intra-addominali, dopo la divisione del gubernaculum distale e la dissezione peritoneale, è possibile procedere all'orchidopessi standard. In altri casi, per la brevità del funicolo, si dovrebbe procedere all'orchidopessi in due stadi secondo Fowler-Stephens, con transezione laparoscopica dei vasi testicolari. Un'altra possibilità, ancora poco impiegata, è l'auto-trapianto microvascolare. In caso di testicoli non palpabili, è raccomandata l'orchidopessi precoce, al fine di migliorare la possibilità di raggiungere lo scroto con la procedura standard, per la brevità del canale inguinale nelle prime età (5).

Bibliografia

1. Hughes IA, Acciarini CL. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol* 2008 doi:10.1530/EJE-08-0458.
2. Barthold JS. Undescended testis: current theories of etiology. *Curr Opin Urol* 2008, 18: 395-400.
3. Lala R, Matarazzo P, Chiabotto P, Gennari F, Cortese MG, Canavese F, de Sanctis C. Early hormonal and surgical treatment of cryptorchidism. *J Urol* 1997, 157: 1898-901.
4. Hadziselimovic F, Zivkovic D. Is the prohibition of hormonal treatment for cryptorchidism, as suggested by the Nordic consensus group, justifiable? *Acta Paediatr* 2007, 96: 1368-70.
5. Canavese F, Cortese MG, Gennari F, Gesmundo R, Lala R, de Sanctis C, Costantino S. Non-palpable testes. Orchiopexy in single stage. *Eur J Ped Surg* 1995, 5: 104-5.

AME Position Statement

9.00 - 10.00

Room 1

Adrenal incidentalomas

Massimo Terzolo

Medicina Interna I, ASO San Luigi, Orbassano, Università di Torino.

L'incidentaloma surrenalico sta divenendo un problema clinico emergente in virtù del sempre più frequente ricorso nella pratica clinica a tecniche d'immagine sofisticate. Inoltre, gli adenomi surrenalici, di gran lunga il tipo di lesione più comune, sono più frequenti in età avanzata e, considerando che la speranza di vita della nostra popolazione si sta alzando e che individui anziani più spesso ricorrono ad accertamenti medici, appare chiaro come le dimensioni del problema incidentaloma siano destinate ad aumentare ancora.

L'approccio clinico all'incidentaloma surrenalico è complesso, poiché questo termine non definisce una patologia precisa, ma comprende molti tipi di lesioni, sia tumorali che non, assai diverse tra loro. Non stupisce, quindi, che l'endocrinologo clinico possa trovarsi in difficoltà nell'affrontare questo problema, che spesso genera notevole ansia nel paziente perché giunge inaspettato. Per di più, la letteratura specifica è spesso contraddittoria e fornisce un grado di evidenza limitato.

Pertanto, l'AME ha ritenuto utile preparare un position statement che fornisca in modo conciso e pratico, secondo l'ormai consolidato stile dell'as-

sociazione, una serie di raccomandazioni utili alla gestione dei pazienti con massa surrenalica di scoperta occasionale. Il sottoscritto e Giorgio Borretta hanno ricevuto il compito di coordinare il panel di esperti, identificati con l'aiuto del Consiglio Direttivo dell'AME nelle persone di Vincenzo Toscano, al quale è affidato l'argomento "epidemiologia", Paola Loli e Lino Furlani, cui spetta la "diagnosi strumentale", Iacopo Chiodini e Giuseppe Reimondo, con la "diagnosi biochimica", Giorgio Arnaldi e Anna Pia, con la "storia naturale e management" e Michele Zini, in qualità di esperto di EBM.

Il panel ha provveduto alla scelta degli articoli ritenuti più rilevanti e di maggiore qualità tra quelli presenti nella letteratura internazionale e, quindi, si è riunito per discutere la metodologia di lavoro e definire le domande più pressanti dal punto di vista clinico alle quali tentare di dare una risposta sulla base delle evidenze scientifiche e della propria esperienza clinica.

Durante il convegno di Torino verrà illustrata nel dettaglio la metodologia di lavoro seguita e verranno presentate le questioni aperte con i relativi tentativi di risposta.

AACE-AME-ETA Joint Session**10.30 - 12.30****Room 1***Thyroid Nodule Guidelines. An appraisal on their implementation***Hossein Gharib¹, Rinaldo Guglielmi², Laszlo Hegedus³,
Enrico Papini², Ralf Paschke⁴, Paolo Vitti²**

¹ Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ² Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale, Italy; ³ Department of Endocrinology, Odense University, Odense, Denmark; ⁴ III Medical Department, University of Leipzig, Leipzig, Germany

According to a symposium at the 32nd Annual Meeting of the European Thyroid Association, Leipzig, Germany, September 2, 2007 and to the 2008 AACE-AME Survey on Thyroid Nodule Guidelines Implementation in Italy

Introduzione

I noduli della tiroide sono molto comuni. Sono scoperti nella popolazione generale nel 3-7% dei casi valutati con la palpazione e nel 20-76% con l'esame ecografico. La prevalenza incrementa in modo quasi lineare con l'età ed è accentuata dal sesso femminile, dall'esposizione a radiazioni ionizzanti e dal deficit di apporto iodico. L'incidenza di patologia nodulare tiroidea è pari a circa lo 0.1% per anno e si può stimare che in Italia si avrà la diagnosi di 60.000 nuovi noduli tiroidei ogni anno, con una probabilità di sviluppare tale patologia nel corso della propria vita che è pari a circa il 10% nella popolazione generale.

L'importanza della diagnosi di patologia nodulare tiroidea, a parte i relativamente infrequenti sintomi di iperfunzione o di compressione locale, è dovuta al rischio di malignità. La prevalenza di carcinoma nei noduli tiroidei è pari a circa il 5%, indipendentemente dalle loro dimensioni e molteplicità. A causa dell'alta prevalenza della patologia nodulare e della prevalenza relativamente bassa del carcinoma tiroideo, non è opportuno sul piano costo/benefici eseguire in tutti i casi un inquadramento che utilizzi la totalità delle risorse diagnostiche disponibili. È quindi essenziale sviluppare una strategia che sia efficace sia sul piano clinico che dei costi sanitari ed eviti il ricorso inappropriato alla terapia chirurgica.

Le opinioni dei clinici sull'approccio ottimale alla gestione dei noduli tiroidei si sono evolute negli anni, ma restano ancora controverse. Per tale motivo, Linee Guida o Consensus Statement sono redatti periodicamente da pannelli di esperti per ottimizzare nella pratica assistenziale, basandosi sui dati scientifici più recenti e consolidati, il rapporto fra efficacia clinica ed uso appropriato delle risorse.

Consenso e Controversie fra Endocrinologi

Questa presentazione è una sintesi della sessione svoltasi nel corso del 32nd Annual Meeting of the European Thyroid Association (ETA) nel Settembre 2007 a Lipsia. Dopo la presentazione di casi indice sono stati posti agli endocrinologi, provenienti da vari paesi europei, quesiti sugli aspetti essenziali della gestione clinica.

Quelle che seguono sono le risposte fornite, fra le opzioni disponibili, da circa 200 membri della ETA mediante voto elettronico.

CASO 1. Donna di 40 anni con nodulo di recente riscontro. Non fattori di rischio. Assenza di dolore, disfonia o disfagia. L'obiettività mostra un nodulo ben palpabile di circa 2.5 cm a carico del lobo destro, di consistenza aumentata e senza adenopatia apprezzabile.

Quesito 1 - Eseguiresti un esame ecografico (US)?

- | | |
|------------|-----|
| 1. Sempre | 89% |
| 2. Mai | 5% |
| 3. Dipende | 6% |

Quesito 2 - Il TSH sierico risulta pari a 0.6 mIU/L (normale 0.5-4.5 mIU/L).

Eseguiresti una scintigrafia tiroidea?

- | | |
|------------|-----|
| 1. Sì | 45% |
| 2. No | 41% |
| 3. Dipende | 12% |

Quesito 3 - Con quale tecnica eseguiresti un agoaspirato tiroideo (FNA)?

- | | |
|-----------------------------|-----|
| 1. Guidata dalla palpazione | 26% |
| 2. Guidata dagli US | 74% |

Quesito 4 - Viene eseguita una FNA senza guida US che fornisce reperto citologico "inadeguato". Cosa faresti?

- | | |
|---|-----|
| 1. Ripeteresti una FNA senza guida US | 3% |
| 2. Eseguirei una FNA ecoguidata | 76% |
| 3. Una nuova FNA solo se il nodulo è solido agli US | 15% |
| 4. Invierei alla chirurgia | 6% |

Quesito 5 - Viene eseguita una US-FNA che fornisce come risultato "nodulo benigno".

Chiedi al paziente di tornare a visita fra 6-12 mesi per

- | | |
|-------------------------------------|-----|
| 1. La sola palpazione della tiroide | 6% |
| 2. Palpazione + US della tiroide | 59% |
| 3. Palpazione + FNA | 4% |
| 4. Palpazione + US + FNA | 27% |
| 5. Nessuno dei precedenti | 4% |

Quesito 6 - A questo punto, ricordando che il TSH è 0.6 mIU/L, prescriveresti una terapia soppressiva con T4?

- | | |
|--------------------------------------|-----|
| 1. Sempre | 14% |
| 2. Mai | 65% |
| 3. Soltanto in aree a deficit iodico | 12% |
| 4. Sono incerto | 9% |

Quesito 7 - Cosa avresti fatto se la FNA avesse fornito una risposta citologica "lesione indeterminata - neoplasia follicolare"?

- | | |
|---|----|
| 1. Richiesta di marcatori immunocitochimici | 6% |
|---|----|

- | | |
|--------------------------|-----|
| 2. Scintigrafia tiroidea | 12% |
| 3. Ulteriore FNA | 2% |
| 4. Exeresi chirurgica | 80% |

Quesito 8 - Sulla base della risposta "neoplasia follicolare" hai consigliato la chirurgia. Che tipo di intervento consiglieresti per questa paziente?

- | | |
|--|-----|
| 1. Lobectomia con esame istologico postoperatorio | 24% |
| 2. Tiroidectomia totale | 34% |
| 3. Lobectomia con esame istologico intraoperatorio | 36% |
| 4. Ho un chirurgo in gamba: lascio decidere a lui | 6% |

CASO 2. Donna di 40 anni con nodulo tiroideo solitario. Il TSH è 0.6 mIU/L e l'esame US conferma la presenza di un nodulo solido 3.0 x 2.5 x 2.0 cm del lobo destro, senza adenopatia patologica.

Quesito 9 - Determineresti i livelli basali di Calcitonina sierica?

- | | |
|----------------------------|-----|
| 1. Sì | 49% |
| 2. No | 43% |
| 3. Solo se non a pagamento | 8% |

È interessante notare come gli endocrinologi in Europa presentino su alcuni importanti aspetti assistenziali (uso degli US, impiego della scintigrafia, terapia medica e chirurgica) posizioni non concordanti. Alcune di esse, inoltre, divergono dalle raccomandazioni fornite in proposito dalle Linee Guida.

Ciò conferma che la pratica clinica è influenzata non solo dai dati scientifici, ma anche dall'esperienza personale, dalla disponibilità di risorse e dalle priorità del paziente. Sarà importante rilevare quanto, a distanza di un anno, verrà modificato dalla implementazione delle linee guida AACE-AME ed ETA nella pratica clinica.

Raccomandazioni delle Linee Guida: basate sulla evidenza o sulla mancanza di evidenza?

Nonostante le analogie riscontrabili, fra le Linee Guida per i Noduli Tiroidei (GL) sono tuttora presenti alcune significative differenze. I punti controversi sono dovuti sia alla mancanza di evidenze scientifiche di buona qualità per gli argomenti in

oggetto, sia alla diversa interpretazione che gli esperti forniscono di esse. Ciò è dovuto alla diversa epidemiologia ed alla variabile disponibilità di risorse tecnologiche e di esperienze professionali nelle varie regioni del mondo.

In questa sessione valuteremo la metodologia seguita dalle Linee Guida AACE-AME e ATA e dall'ETA Consensus Statement per stabilire la forza delle evidenze cliniche utilizzate per le raccomandazioni nella gestione della patologia tiroidea.

La metodologia delle Linee Guida recentemente pubblicate è simile e confrontabile?

Le GL AACE-AME seguono l' "AACE ad hoc task force system". Vengono identificati quattro livelli decrescenti di evidenza:

- trial randomizzati controllati di buona qualità e meta-analisi (Livello di evidenza 1);
- trial randomizzati controllati di modesta qualità e studi di coorte ben condotti (Livello di evidenza 2);
- studi osservazionali o presenza di evidenze contrastanti (Livello di evidenza 3);
- consensus o opinioni di esperti (Livello di evidenza 4).

La forza delle raccomandazioni per la pratica clinica è graduata in modo corrispondente:

- Grado "A": raccomandazione basata su una evidenza concordante, derivante da più studi randomizzati controllati o da vari studi di coorte;
- "Grado B": evidenza derivante da almeno un trial randomizzato controllato, da uno studio caso-controllo o da una meta-analisi;
- Grado "C": evidenza basata sulla esperienza clinica, su studi descrittivi o consensus di esperti;
- Grado "D": evidenza non conclusiva o evidenza di rapporto rischio/benefici non favorevole.

Le GL ATA graduano le loro raccomandazioni in accordo con il "U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) system.

- La raccomandazione "A – Strongly recommends" è basata su una evidenza omogenea derivante da studi ben disegnati e condotti;
- la raccomandazione "B – Recommends" indica che l'evidenza clinica è sufficiente a consigliare l'intervento diagnostico o terapeutico, ma ha un

valore limitato a causa del numero limitato o della modesta qualità degli studi disponibili;

- la raccomandazione "C – Recommends" deriva da opinioni di esperti.

È importante notare che le successive raccomandazioni: "D – Recommends against", "E – Recommends against" and "F – Strongly recommends against" sono basate su livelli di evidenza analoghi a quelli delle raccomandazioni C, B e A ma sono volte al negativo ("non farlo!"). Infine, la raccomandazione "I – Recommends neither for nor against" è fornita quando l'evidenza non è conclusiva o si ipotizza un rapporto rischio/benefici non favorevole.

Nessun metodo ufficiale per una graduazione del livello della evidenza o della forza delle raccomandazioni è stato seguito dall'ETA Panel for the European Consensus. L'ETA si è rivolta alle varie Società europee richiedendo il contributo di due esperti nella gestione del carcinoma tiroideo. Agli esperti è stato chiesto di basare i propri suggerimenti sull'evidenza disponibile in letteratura. Dopo una sessione sullo stato dell'arte ed un lavoro per sottogruppi, i coordinatori hanno steso una bozza che è poi stata corretta dai membri della task force fino alla formulazione del testo finale. In accordo con le caratteristiche proprie di un Consensus statement, non sono stati forniti il rating delle evidenze né la graduazione delle raccomandazioni per la pratica clinica.

Due ulteriori importanti GL riguardanti il carcinoma tiroideo (ma che discutono collateralmente alcuni aspetti della gestione della patologia nodulare tiroidea) sono state pubblicate nel 2007: le NCCN Guidelines e le British Thyroid Association & Royal College of Physicians Guidelines. Questi documenti sono focalizzati sulla gestione delle neoplasie tiroidee e non sono stati valutati sistematicamente ai fini dell'attuale sessione né per il Simposio dell'ETA.

Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Per determinare la validità del rapporto fra i livelli di evidenza scientifica disponibile e la forza delle raccomandazioni per la pratica clinica che da essi discendono, abbiamo valutato alla luce della 'evidence-based medicine' (EBM) le raccomandazioni presenti in ciascuna GL.

Quesito 1 - Quando impiegare la valutazione ecografica (US) e l'agoaspirato tiroideo (FNA) nei pazienti con noduli della tiroide?

Risultato: lo studio US è indicato da tutte le GL se un nodulo o un gozzo sono palpabili. Le AACE-AME GL, tuttavia, suggeriscono l'indagine anche nei pazienti senza lesioni palpabili ma che siano ad alto rischio per carcinoma della tiroide.

La FNA (sia guidata dalla palpazione che dall'US) è riconosciuta come la procedura diagnostica di scelta per la valutazione dei noduli tiroidei scoperti sia incidentalmente che clinicamente. È da segnalare come le GL ATA, a differenza delle GL AACE-AME, non raccomandino l'esame US in caso di noduli palpabili associati a bassi livelli di TSH.

Commento: vi è una concordanza molto alta fra le GL. A fronte di ciò, l'evidenza scientifica disponibile per raccomandare l'esame US può essere definita soltanto come modesta (ATA, grade B; AACE-AME, grade C). È paradossale notare che l'esame US, unanimemente considerato una procedura diagnostica fondamentale, ha una raccomandazione classificabile alla luce della EBM soltanto come modesta per l'assenza di evidenze cliniche di livello 1 e 2.

Quesito 2 - Inquadramento di laboratorio della patologia nodulare tiroidea.

Risultato: tutte le GL concordano nell'affermare che, in assenza di un sospetto clinico specifico, l'inquadramento iniziale di laboratorio richiede la sola determinazione del TSH.

Molto inferiore è la concordanza riguardo alla determinazione della Calcitonina (CT). L'ATA non si esprime a favore né contro il suo dosaggio, mentre l'AACE-AME ne suggerisce il dosaggio nei casi di citologia "indeterminata" o "sospetta per malignità", in presenza di anamnesi familiare suggestiva per MTC o, comunque, prima dell'exeresi chirurgica della lesione. Infine, l'ETA Consensus raccomanda la determinazione di routine della CT sierica nella valutazione iniziale dei noduli tiroidei.

Commento: vi è un accordo completo fra le tre Società riguardo al TSH sierico. La sua determinazione è identificata come il singolo test di laboratorio più rilevante per l'inquadramento iniziale dei noduli tiroidei, grazie alla sua sensibilità nel cogliere alterazioni estremamente sottili della funzionalità tiroidea.

Al contrario, il disaccordo è pressoché completo riguardo alla determinazione della CT. Nonostante la forte disomogeneità delle raccomandazioni, i riferimenti bibliografici riportati nei documenti americani sono del tutto simili a quelli europei. Tale contraddizione è spiegata dalla bassa qualità della evidenza disponibile e, probabilmente, da fattori socio-economici e dalle personali esperienze degli esperti. È necessario uno studio su larga scala, prospettico e controllato, dotato di adeguato follow-up, per fornire una evidenza di qualità adeguata a risolvere definitivamente questo aspetto controverso.

Quesito 3 - Quando effettuare una scintigrafia tiroidea?

Risultato: tutte le GL concordano nell'indicare la scintigrafia tiroidea nei pazienti che presentino un TSH soppresso e nei noduli con reperto citologico di "lesione follicolare". L'AACE-AME estende l'indicazione ai pazienti con gozzo multinodulare con livelli di TSH ancora nei limiti della norma se vivono in aree con deficit di apporto iodico. Ciò può consentire di identificare un nodulo dotato di autonomia funzionale nell'ambito di una tiroide normo o ipofunzionante.

Commento: l'accordo fra le linee guida è molto alto, ma l'evidenza disponibile può essere classificata soltanto come modesta (gradi B e C) per la scarsità di studi controllati di buon livello. La raccomandazione è quindi basata sulla esperienza clinica.

Quesito 4 - Quale è il ruolo della terapia medica nei noduli tiroidei citologicamente benigni?

Risultato: la terapia soppressiva con T₄ per i noduli tiroidei è sconsigliata (ATA) o dovrebbe essere ristretta ad un sottogruppo di pazienti (AACE-AME). Questo argomento non viene trattato dall'ETA Consensus Statement.

Commento: vi è una parziale ma significativa discordanza fra le Linee Guida. L'ATA raccomanda con forza (grado F) contro l'impiego della T₄ in qualsiasi caso, mentre l'AACE-AME raccomanda (grado C) di limitarne l'uso alle seguenti condizioni: pazienti giovani con nodulo o gozzo nodulare di piccole dimensioni, provenienti da aree geografiche a deficit iodico e senza evidenza di autonomia funzionale.

Tale raccomandazione è legata alla evidenza derivante da molteplici trial randomizzati e da tre meta-analisi secondo le quali la riduzione dei livelli di TSH sierico è in grado di prevenire l'accrescimento del gozzo nodulare nelle aree di endemia gozzigena. È opportuno notare che in questo ambito di controversia i riferimenti bibliografici impiegati per supportare le raccomandazioni sono simili e che l'evidenza disponibile è, paradossalmente, di elevata qualità.

Conclusioni

- La qualità EBM delle linee guida disponibili sul nodulo tiroideo è buona. La metodologia impiegata è simile, ma alcune importanti differenze nelle scale per la graduazione delle raccomandazioni rendono difficile il confronto della forza degli orientamenti diagnostico-terapeutici suggeriti.
- La qualità delle evidenze disponibili in Endocrinologia è di frequente debole ed alcune raccomandazioni sono pertanto basate soprattutto sulle opinioni di esperti.
- In tal modo, una stessa raccomandazione può essere basata su evidenze diverse, mentre la stessa evidenza può indurre raccomandazioni contrastanti.
- Sono necessari studi di alta qualità clinica indirizzati a risolvere le aree ancora controverse, con particolare riferimento alla storia naturale dei noduli tiroidei, alle nuove opzioni terapeutiche, ai criteri di refertazione ecografica e citologica.
- Non deve essere dimenticato che le Linee Gui-

da non possono sostituire il giudizio del medico nei singoli casi da lui esaminati, ma che esse rappresentano solo un potente strumento di sintesi delle evidenze disponibili da calare appropriatamente nella gestione pratica del paziente in esame.

Riferimenti bibliografici

1. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 63-102.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management Guidelines for Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006, 16: 109-142.
3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Consensus for the Management of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma of the Follicular Epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 787-803.
4. National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid. Accessed December 1, 2007.
5. British Thyroid Association & Royal College of Physicians. Guidelines for management of thyroid cancer. <http://www.btf-thyroid.org/> Accessed December 1, 2007.

Indice degli argomenti

1. Ipotalamo-ipofisi

Auxological assessment: growth charts and bone age.....	pag.	34
Controversies in the management of acromegaly	pag.	64
GH therapy in childhood and adolescence	pag.	81
Prolactin.....	pag.	112
Diagnosis of Cushing's syndrome	pag.	154
Challenges in adult hypopituitarism.....	pag.	163
The role of somatostatin receptors in endocrinology.....	pag.	93

2. Tiroide

Standards for determination of thyroglobulin and Tg-Ab	pag.	20
Standards for FNA biopsy and thyroid cytology reporting.....	pag.	25
Cervical adenopathy: beyond thyroid cancer	pag.	106
Clinical thyroidology.....	pag.	133
Adverse effects of radiometabolic treatment.....	pag.	170
Thyroid nodule guidelines.....	pag.	189

3. Paratiroide e metabolismo calcio-fosforo

Tests for diagnosis and follow-up of osteoporosis.....	pag.	14
PTH	pag.	115
Hyperparathyroidism in the 3rd millennium.....	pag.	122
Innovative approaches for osteoporosis.....	pag.	147

4. Ipertensione endocrina

Resistant hypertension. The endocrine point of view.....	pag.	86
--	------	----

5. Gonadi

Male hypogonadism and infertility.....	pag.	40
Sexual dysfunction in endocrine disorders	pag.	102
Total and Free Testosterone	pag.	118
Cryptorchidism	pag.	186

6. Diabete mellito e metabolismo

Diagnosis and follow-up of primary hyperlipidemias..... pag. 31
Treatment of obesity: effects on metabolism and cardiovascular risk pag. 47
Treatment of lipid disorders..... pag. 57
Therapy of diabetes mellitus: new skin for old ceremonies..... pag. 71
GLP 1 analogues: new agents for the treatment of type 2 diabetes..... pag. 95
CSII and glucose monitoring pag. 136
Weight control in the insulin treated type 2 diabetic patient..... pag. 139

7. Out-siders:

Clinical management of neuroendocrine tumors pag. 77
The endocrine-metabolic kidney pag. 99
Invasive diagnostic procedures in endocrinology..... pag. 129
Adrenal incidentalomas pag. 188
NET management. Results of the Italian clinical Network for Endocrine Tumors pag. 144

 **sigma-tau**