

## INDICE

<b>1. IPOFISI.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ORMONE SOMATOTROPO (GROWTH HORMONE, GH) .....</b>	<b>3</b>
2.1. Asse Ipotalamo - Ipofisario.....	3
2.2. GH .....	4
2.3. Secrezione.....	5
2.4. Effetti.....	7
2.5. IGF - 1 e IGFBP - 3.....	8
<b>3. TUMORI IPOFISARI.....</b>	<b>10</b>
3.1. Epidemiologia.....	10
3.2. Classificazione.....	10
<b>4. ACROMEGALIA.....</b>	<b>12</b>
4.1. Epidemiologia.....	13
4.2. Diagnosi.....	13
4.3. Quadro Clinico e Comorbilità.....	15
4.4. Trattamento.....	18
<b>5. STUDIO SPERIMENTALE.....</b>	<b>19</b>
5.1. Presupposto Scientifico.....	19
5.2. Progetto dello Studio.....	21
5.3. Obiettivi dello Studio.....	22
5.4. Materiali e Metodi.....	22
5.4.1. Pazienti.....	22
5.4.2. Analisi Biochimica.....	23
5.4.3. Diario Alimentare Settimanale.....	24
5.4.4. Valutazione della Composizione Corporea.....	26
5.4.5. Bioimpedenziometria (BIA).....	28
5.4.6. Mineralometria Ossea Computerizzata.....	37

5.4.7. Analisi Statistica.....	39
<b>6. LA DIETA.....</b>	<b>40</b>
6.1. Regime Dietetico ed Indicazioni.....	41
<b>7. RISULTATI.....</b>	<b>45</b>
7.1. Tempo 0 (T0) .....	46
7.2. Dal Tempo 0 al Tempo 1.....	54
7.3. Tempo 1 (T1) .....	55
7.4. Tempo 3 (T3) .....	59
7.5. Dal Tempo 0 al Tempo 3.....	67
<b>8. MONITORAGGIO.....</b>	<b>76</b>
8.1. Pazienti in Fase Attiva.....	76
8.1.1. Paziente 1.....	77
8.1.2. Paziente 2.....	83
8.1.3. Paziente 3.....	89
8.1.4. Paziente 4.....	95
8.2. Pazienti in Fase di Remissione.....	101
8.2.1. Paziente 5.....	101
8.2.2. Paziente 6.....	107
8.2.3. Paziente 7.....	113
<b>9. DISCUSSIONE.....</b>	<b>119</b>
<b>10. CONCLUSIONI.....</b>	<b>123</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>125</b>

## 1. IPOFISI

L'ipofisi o ghiandola pituitaria (*Figura 1*), è situata al centro della base cranica, nella sella turcica dello sfenoide, dove è avvolta dalla dura madre che in alto chiude la fossa ipofisaria, formando un setto orizzontale chiamato diaframma della sella, una lamina meningea trasversale aperta al centro per permettere il passaggio del peduncolo ipofisario e sopra al quale si trova il chiasma ottico, ossia la regione anatomica in cui i due nervi ottici si incontrano [6].

L'ipofisi ha la forma di una “nocciola” leggermente allungata, con un asse maggiore di circa 1,5 cm ed un peso compreso tra 0,4 g ed 1 g [7].

In considerazione della sua dimensione e della posizione in cui si trova anche un minimo aumento di dimensione potrebbe provocare effetti compressivi a livello del chiasma ottico, le cui conseguenze più frequenti sono alterazioni a livello del campo visivo, cecità e cefalea.

La ghiandola pituitaria è una ghiandola endocrina, cioè secerne ormoni che fungono da messaggeri chimici modulando il funzionamento delle ghiandole e dei tessuti target.

In particolare, produce ormoni per regolare la crescita corporea e l'equilibrio idrico, per stimolare la tiroide, la corteccia surrenale, le gonadi e le ghiandole mammarie.

L'ipofisi è costituita da due strutture, la neuroipofisi, funzionalmente collegata all'ipotalamo e da una porzione anteriore, l'adenipofisi, che può essere ulteriormente suddivisa in pars distalis, pars tuberalis e pars intermedia [50].

La neuroipofisi è un'estensione dell'ipotalamo, mentre l'adenipofisi è la struttura ghiandolare. Queste strutture anatomiche producono ormoni che sono essenziali per la sopravvivenza [27].

L'adenoipofisi produce ed immette in circolo [6, 50, 79]:

- Ormone della crescita (Growth Hormone, GH)
- Ormone follicolo stimolante (FSH)
- Ormone luteinizzante (LH)
- Ormone tireostimolante (TSH)
- Prolattina (PRL)
- Ormone adrenocorticotropo (ACTH)

La neuroipofisi produce ed immette in circolo:

- Vasopressina (ADH)
- Ossitocina

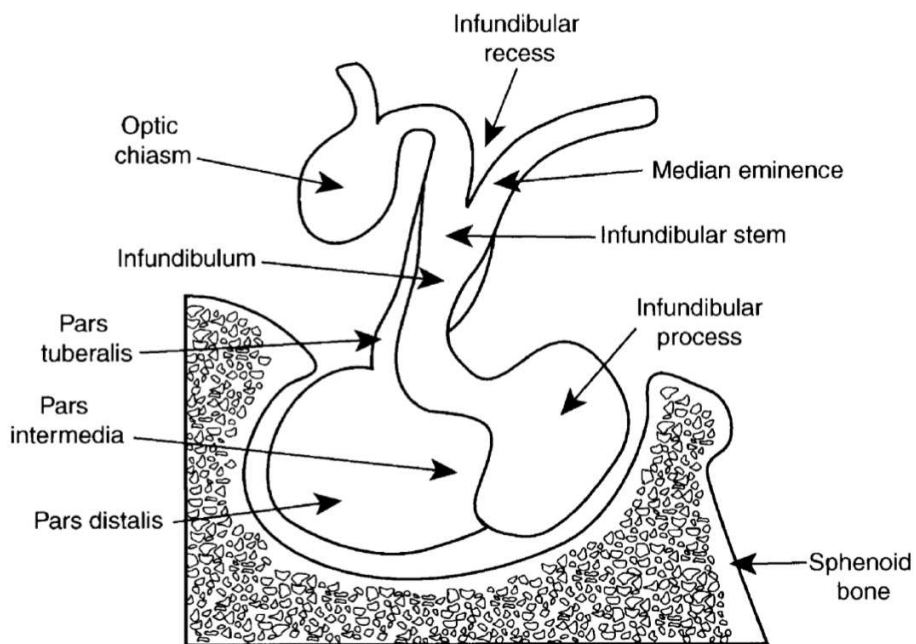


Figura 1. Sezione mediana della ghiandola pituitaria adulta che mostra i componenti dell'adenoipofisi, lobo intermedio e neuroipofisi [6].

## **2. ORMONE SOMATOTROPO (GROWTH HORMONE, GH)**

### **2.1 Asse Ipotalamo - Ipofisario**

Il concetto di asse ipotalamo - ipofisario esprime la stretta correlazione tra il sistema nervoso e l'apparato endocrino, dove l'uno influenza l'attività dell'altro e ne è a sua volta influenzato. Gli assoni dei neuroni parvocellulari di alcune regioni dell'ipotalamo raggiungono l'eminenza mediana e qui liberano nei capillari del sistema portale ipofisario peptidi e ammine che agiscono sulle diverse cellule dell'adenoipofisi, stimolando o inibendo il rilascio ormonale nella circolazione generale. Pertanto, l'immissione in circolo degli ormoni ipofisari è regolata da Releasing Hormone (RH) e Inhibiting Hormone (IH) ipotalamici [7].

Quindi, in condizioni fisiologiche, ogni fattore ipofisario ha un suo corrispondente ipotalamico che ne regola la secrezione.

L'ipotalamo produce il GHRH, un fattore di rilascio dell'ormone della crescita che stimola le cellule somatotrope a secernere il GH. Anche la Grelina, come vedremo, ha un'azione importante di stimolo sulla secrezione di GH.

Viceversa, la somatostatina prodotta dall'ipotalamo inibisce la secrezione dell'ormone della crescita [78].

## 2.2 GH

Le cellule somatotrope sono le più numerose tra le cellule adenoipofisarie e il loro prodotto, Ormone somatotropo o Growth Hormone (GH), è un ormone di origine proteica costituito da una catena polipeptidica singola di 191 aminoacidi con due ponti disolfuro. RNA messaggeri dirigono la sintesi di un pre - ormone, successivamente viene rimossa una sequenza segnale, dando origine alla forma finale che viene immagazzinata nel plasma nei granuli [62].

Il principale effetto fisiologico dell'ormone della crescita è la stimolazione dell'accrescimento e dello sviluppo somatico postnatale mentre nell'età adulta i suoi effetti sono prevalentemente metabolici. Per questo motivo, quando la crescita e la pubertà sono completate, il GH continua a modulare il metabolismo, la composizione corporea e le capacità funzionali.

Le cellule somatotrope rappresentano il 10 % del peso totale dell'ipofisi anteriore e può essere maggiore nel neonato e nel bambino poiché l'ormone della crescita assume un ruolo dominante nella sua regolazione attraverso il controllo del metabolismo di proteine lipidi e carboidrati e dell'equilibrio idro-elettrico [5, 27, 52]. La sintesi di GH è stimolata dalla Grelina e da un peptide ipotalamico di 44 aminoacidi chiamato Growth Hormone - Releasing Hormone (GHRH) [5]. Nel momento in cui avviene il legame tra i due ormoni si assiste ad un aumento dei livelli intracellulari di  $CA^{++}$ , prodotti del fosfatilinositolo e AMPc [70].

La Grelina è un ormone oressizante di 28 aminoacidi che viene sintetizzato a livello ipotalamico e prevalentemente nel tratto gastro intestinale, alimenta l'appetito e rappresenta uno dei principali stimoli endogeni alla liberazione di GH [55, 56, 67].

In condizioni fisiologiche la produzione di GH è stimolata dai suoi bassi livelli circolanti, dal GHRH e dalla Grelina, mentre è inibita da un aumento dei suoi livelli e dalla Somatostatina, anch'esso peptide di origine ipotalamica di 14 o 24 aminoacidi, che blocca la stimolazione indotta dal GHRH con un meccanismo non competitivo [62, 78].

L'effetto della Somatostatina è determinato dal suo legame con specifici recettori e dal conseguente decremento dall'ingresso di  $CA^{++}$  e dei livelli di AMPc [70].

Attraverso la sua azione la somatostatina è in grado di diminuire scariche di GHRH.

L'ormone della crescita viene prodotto in modo pulsatile ed assolutamente episodico, cioè varia in base al rilascio del fattore ipotalamico sia per frequenza che per ampiezza dello stimolo [62].

Quanto sia importante il ruolo del GH sul metabolismo è testimoniato dal ruolo della Leptina: sono necessarie concentrazioni normali di questo ormone prodotto dal tessuto adiposo per la secrezione di GH. Inoltre, durante lo stimolo della fame ci sono ridotte concentrazioni di Leptina che causano un aumento della produzione del Neuropeptide Y, che può portare alla diminuzione della secrezione di GH ipofisario [42].

### 2.3 Secrezione

La secrezione di GH viene attivata dai bassi livelli di IGF - 1, mediatore periferico del GH [70]. La produzione di GH è diminuita anche dal cortisolo e dagli estrogeni, ormoni che antagonizzano l'azione del GH [62].

La regolazione da parte del sistema nervoso centrale della secrezione di GH si esprime in molteplici forme.

La secrezione è di tipo pulsatile e circadiano con un picco dei livelli di GH dimostrabile circa 1 - 2 ore dopo l'inizio del sonno profondo e con livelli di ormone fino a tre volte maggiori rispetto alla veglia [70, 93].

Varie condizioni che possono essere interpretate dall'organismo come fonte di stress: traumi, interventi chirurgici, anestesia, febbre e anche una semplice iniezione endovenosa, possono aumentare i livelli plasmatici di GH. Queste condizioni influenzano i neuroni ipotalamici secernenti GHRH e Somatostatina mediante vari neurotrasmettitori come dopamina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina e acido  $\gamma$  - aminobutirrico [62].

Anche l'esercizio fisico è un potente stimolo ormonale [72].

Il livello del GH può aumentare da due a dieci volte durante lo stress fisico acuto. A causa del suo effetto insulina - antagonista, il GH può migliorare l'attività metabolica.

Nello stress psicologico, tuttavia, le risposte del GH sono raramente osservate. Piuttosto c'è un difetto di secrezione di GH quando lo stress psicosociale è prolungato [79].

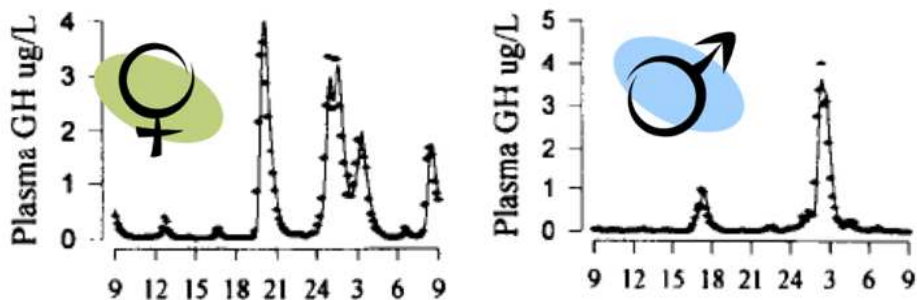
In condizioni basali, il rilascio della Somatotropina è correlato negativamente con le concentrazioni di estrogeni circolanti e con un effetto interattivo con l'età.

Inoltre, la secrezione di ormone risulta essere correlata positivamente ed in modo particolarmente forte con le concentrazioni sieriche di testosterone [70].

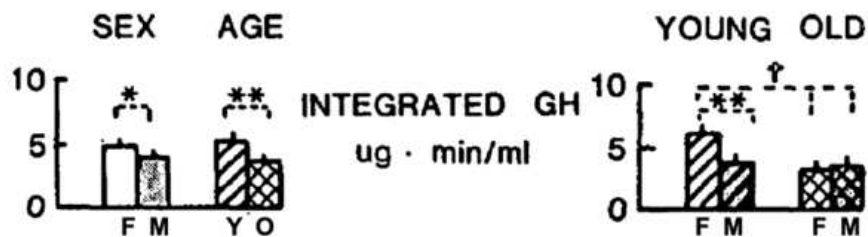
Gli steroidi sessuali agiscono su percorsi catecolaminergici che inibiscono la secrezione di Somatostatina e facilitano il rilascio di GHRH ipotalamico [25].

I bambini secernono più GH degli adulti, soprattutto durante la pubertà, quando i livelli di estradiolo e testosterone aumentano bruscamente. Negli anziani, la liberazione di GH diminuisce progressivamente (*Figura 2*). Le femmine sono più reattive dei maschi alla presenza di stimoli favorenti la liberazione di GH, poiché l'estradiolo esercita un effetto stimolante sulla sua sintesi [62]. I picchi di secrezione delle donne (3,6 mcg/L) sono molto maggiori rispetto agli uomini (1,5 mcg/L) [94].

Inoltre, una condizione di obesità si associa ad una ridotta secrezione di GH anche dopo stimolo [20]. Quindi esistono differenze (*Figura 3*) in termini di quantità e di qualità dei picchi di secrezione sia in al relazione al soggetto che all'età.



*Figura 2.* Differenze nella secrezione di GH ( $\mu\text{g/L}$ ) in base al genere [20].



*Figura 3.* Differenze nella secrezione di GH ( $\mu\text{g/L}$ ) in base al genere e all'età [43].



## 2.4 Effetti

L'effetto più evidente e specifico consiste nella stimolazione dell'accrescimento lineare che è legato all'azione del GH sulle cartilagini di congiunzione dell'epifisi delle ossa lunghe [25]. Il GH stimola tutti gli aspetti del metabolismo dei condrociti, le cellule che producono la cartilagine, inclusa la sintesi di collagene e del proteoglicano condroitina, che insieme costituiscono la matrice extracellulare elastica della cartilagine, quindi stimola il turnover ed il rimodellamento osseo [38, 62, 66].

Il GH, inoltre, stimola la sintesi delle proteine, degli RNA e del DNA nelle cellule bersaglio [62]. Viene aumentata la captazione cellulare di aminoacidi, un processo che contribuisce a sostenere l'aumento della sintesi proteica, migliorando la forza muscolare, mentre d'altra parte si assiste ad una diminuzione del tessuto adiposo [10, 97].

L'effetto anabolico del GH si esprime su numerosi tessuti. I visceri (fegato, rene, pancreas e intestino), le ghiandole endocrine (surrene, paratiroidi e isolotti pancreatici), i muscoli scheletrici, il cuore, la cute e il tessuto connettivo aumentano le loro dimensioni e, parallelamente, la loro funzione [25, 62].

Il GH interferisce con il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi e stimola l'espressione del gene dell'insulina.

Inoltre, inibisce il trasporto di glucosio nelle cellule muscolari e adipose e, quindi, aumenta i livelli plasmatici di glucosio; l'azione dell'ormone determina anche un'iperinsulinemia compensatoria. Il GH, tuttavia, induce anche resistenza all'azione dell'insulina e per questo motivo è un ormone diabetogeno.

Infine, aumenta la lipolisi e antagonizza la lipogenesi indotta dall'insulina, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di acidi grassi liberi e di chetoacidi con diminuzione del tessuto adiposo in particolare a livello viscerale [62, 69].

## 2.5 IGF - 1 e IGFBP - 3

L'attività del GH è mediata a livello tissutale da una famiglia di peptidi definiti Somatomedine, che in senso classico possono essere considerate ormoni, ma esse svolgono funzioni locali, con modalità paracrine e autocrine [49].

Questi peptidi sono stati scoperti nel plasma e presentano una struttura analoga alla proinsulina, in particolare l'Insulin like Growth Factor - 1 (IGF - 1) che presenta il 50% di omologia con le catene A e B della proinsulina [62].

L'IGF - 1 è prodotto principalmente dal fegato, ghiandola periferica dell'attività del GH; quest'ultimo rappresenta l'organo principale per la sua produzione, ma ci sono altri tessuti ed organi periferici in grado di produrre la Somatomedina [80].

I livelli plasmatici di IGF - 1 crescono in relazione della quantità di GH presente nell'organismo. [25, 62, 70].

Il GH stimola anche la produzione di alcune proteine leganti IGF o IGF - Binding Protein (IGFBP), in particolare quella epatica cioè la IGFBP - 3, che rappresenta la forma prevalente e lega oltre il 95 % di IGF - 1 circolante [70].

Il legame delle IGF alle IGFBP giustifica la relativa stabilità dei loro livelli plasmatici e della più lunga emivita delle IGF rispetto all'emivita del GH, qualche ora rispetto a qualche minuto.

La disponibilità delle IGF dipende dalla quantità di IGFBP che sono sintetizzate in numerosi tessuti dove possono modulare l'azione delle somatomedine [49].

L'IGF - 1 ha una grande caratteristica ed importanza: varia con l'età. Esso è basso nei primi anni di vita, ha un incremento in coincidenza della pubertà, poi nel corso del tempo e dopo i 30 anni tende a scendere gradualmente [4]. L'andamento è sinteticamente rappresentato in *Figura 4*.

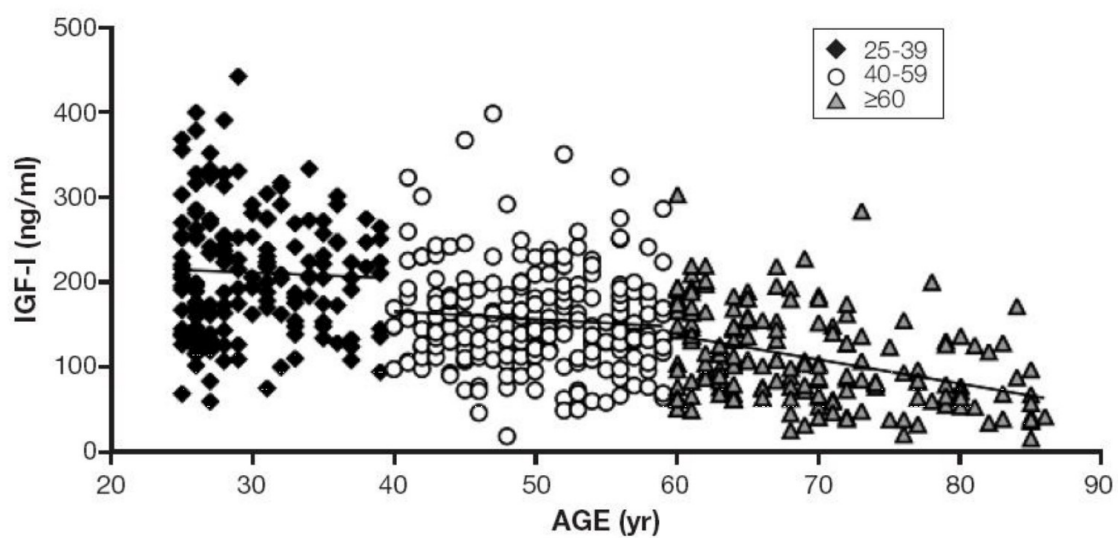


Figura 4. Differenze nella concentrazione plasmatica di IGF - 1 (ng/mL) in base all'età [4].

### **3. TUMORI IPOFISARI**

#### **3.1 Epidemiologia**

In passato, i tumori ipofisari venivano considerati rari. In realtà, le autopsie eseguite post mortem dimostrano il contrario [30].

Oggi oltre al miglioramento della diagnostica, c'è una migliore raccolta dati ed una maggiore consapevolezza delle malattie ipofisarie tra i medici che insieme ad una aspettativa di vita più lunga hanno portato ad un aumento dei casi individuati [37].

Spesso si parla di incidentalomi, ossia di masse scoperte in modo incidentale, casuale e che possono rappresentare modalità di diagnosi precoce, in quanto spesso asintomatici [68]. Quindi, i tumori ipofisari possono essere definiti come relativamente comuni, con un'incidenza annuale stimata di 1 - 4 casi per 100.000 individui. Le stime di studi post mortem suggeriscono che i tassi di prevalenza possono raggiungere il 20 % con una maggioranza che rimane clinicamente silente e non diagnosticata [33].

#### **3.2 Classificazione**

La maggior parte dei tumori ipofisari sono adenomi non invasivi e benigni che rimangono confinati alla sella turcica. I carcinomi ipofisari sono rari e sono soltanto lo 0,2 % di tutti i tumori ipofisari.

Non esiste una definizione accettata di adenomi ipofisari aggressivi, ma sembrerebbero essere quelli che hanno una tendenza a ripresentarsi dopo un intervento chirurgico oppure che crescono velocemente e invadono strutture circostanti [86].

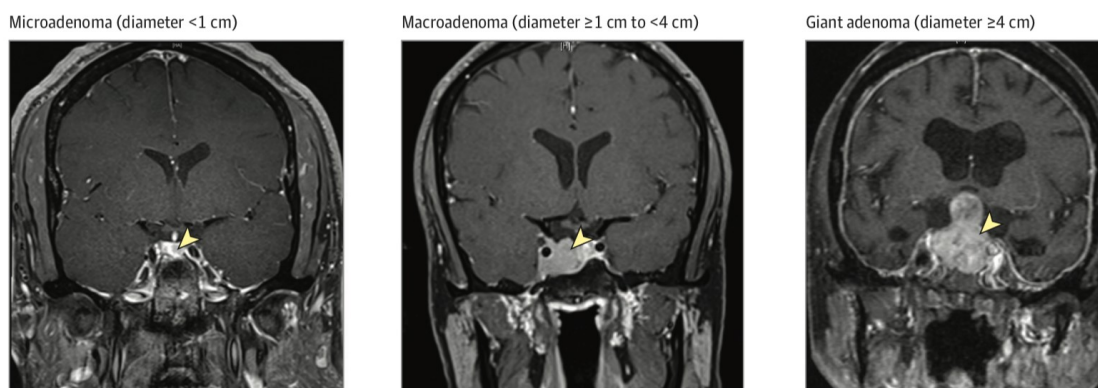
Il tumore può essere secernente o non secernente a seconda che colpisca cellule che producono ormoni oppure cellule non coinvolte nel processo proliferativo.

Una ulteriore classificazione è possibile in seguito all'esame radiologico, sulla base della localizzazione e della dimensione.

A seconda delle dimensioni (*Figura 5*) si distinguono in microadenomi (< 1 cm) e macroadenomi (> 1cm) ed in rapporto all'estensione distinguiamo i tumori intrasellari ed extrasellari, questi ultimi ulteriormente suddivisi in sovrasellari e parasellari.

La dimensione del tumore ipofisario è molto importante per le conseguenze di natura compressiva. Frequenti sono [33, 50, 68, 81]:

- Cefalea (aumento della pressione intrasellare)
- Alterazioni del campo visivo e dell'acuità visiva (compressione campo visivo)
- Idrocefalo (marcata estensione soprasellare III ventricolo)
- Deficit nervi cranici III, IV, VI (marcata crescita laterale)
- Rinoliquorrea (marcata estensione al seno cavernoso)
- Crisi epilettiche (marcata estensione soprasellare e temporale)



*Figura 5.* Imaging con risonanza magnetica degli adenomi ipofisari. Le frecce gialle indicano la posizione degli adenomi [68].

Infine, sulla base dell'ipersecrezione ormonale vengono classificati in ipersecernenti (20 - 30 %) e non ipersecernenti (70 - 80 % degli adenomi ipofisari). Gli ipersecernenti vengono ulteriormente suddivisi in sottogruppi in base all'ormone / agli ormoni prodotti: PRL (50 %), GH (25 %), ACTH (10 %), TSH (1 %), FSH/LH (2 %). È utile ricordare che in molti casi di adenomi non secernenti, c'è una forte positività immunohistochimica alle gonadotropine (LH/FSH) e gli adenomi "null cell" sono relativamente rari.

## 4. ACROMEGALIA

### *Storia* [23]

Il primo ad utilizzare il termine Acromegalia fu Pierre Marie che nel 1886 così teorizzò: “Esiste una condizione caratterizzata da ipertrofia delle mani, dei piedi e del viso che proponiamo di essere chiamata «acromegalia» che significa ipertrofia delle estremità. In realtà le estremità sono gonfie durante il decorso della malattia e il loro aumento di volume è l’aspetto più caratteristico di questa malattia”. A partire da questa data divenne gradualmente chiaro che la crescita dell’ipofisi causata da un adenoma ipofisario era la causa e non la conseguenza dell’acromegalia, come inizialmente pensato. Inoltre, si arrivò alla conclusione che l’acromegalia e il gigantismo fossero la stessa malattia, ma che si manifestava in diversi periodi della vita e non in diverse malattie come inizialmente pensato. Lo scenario era pronto per ulteriori ricerche sulla patogenesi, la diagnosi e la terapia dell’acromegalia e del gigantismo.

### *Patologia*

L’ Acromegalia è una rara patologia cronica sistemica tipica dell’età adulta causata da un'eccessiva secrezione di GH da un adenoma ipofisario somatotropo nel 95 % dei casi, mentre nel restante 5 % la causa è attribuibile ad un tumore neuroendocrino secernente Growth Hormone - Releasing Hormone (GHRH) [68].

La rara diagnosi di acromegalia extrapituitaria dovrebbe quindi essere presa in considerazione solo in un piccolo numero di pazienti. Tuttavia, la distinzione tra acromegalia ipofisaria ed extrapituitaria è estremamente importante nella pianificazione di una gestione efficace della patologia [39]. La dimensione del tumore è un importante predittore di esito chirurgico e complicanze, con un tasso di guarigione dell’80 - 90 % riportato nei microadenomi rispetto al 50 - 60 % dei macroadenomi, quando l'intervento chirurgico viene eseguito da un neurochirurgo ipofisario esperto [71].

L'ipersecrezione di GH porta alla sovrapproduzione di IGF - 1, con conseguente eccessiva crescita somatica, deturpazione fisica, insorgenza di comorbilità sistemiche multiple, riduzione della qualità della vita e alla mortalità prematura dei pazienti non controllati.

## 4.1 Epidemiologia

L'acromegalia è una rara patologia sistemica, che colpisce ugualmente entrambi i sessi e con un'incidenza annuale che è stata a lungo considerata di 3 - 4 casi per milione di abitanti e con una prevalenza di circa 60 per milione [44].

Analizzando numerosi rapporti basati su diverse aree geografiche e sistemi sanitari variabili, viene stimata una prevalenza ed incidenza di questa condizione rispettivamente di 2,8 - 13,7 casi /100.000 persone e 0,2 - 1,1 casi / 100000 persone / anno. Ciò indica che l'acromegalia è una patologia più diffusa di quanto si possa immaginare [60].

Nella maggior parte degli studi, esiste una distribuzione piuttosto equa della prevalenza tra maschi e femmine, ad eccezione di Daly [22] e Agustsson [3] in cui gli uomini hanno mostrato tassi di prevalenza due volte superiori a quelli delle donne.

L'età media alla diagnosi è nella quinta decade di vita ed è simile in tutti i rapporti infatti varia tra 40,5 e 47 anni (maschi: 36,5 - 48,5 e femmine 38 - 56) [60].

## 4.2 Diagnosi

Le Linee Guida della Endocrine Society [54] raccomandano uno screening biochimico mediante dosaggio dell'IGF - 1 in tutti i pazienti che manifestino condizioni cliniche tipiche dell'acromegalia, in particolare nella Facies.

Suggeriscono, inoltre, la misurazione di IGF - 1 nei pazienti senza le manifestazioni tipiche di acromegalia, ma che presentino molte di queste condizioni associate: sindrome dell'apnea notturna, diabete mellito di tipo 2, artrite debilitante, sindrome del tunnel carpale, iperidrosi e ipertensione. L'esclusione dell'acromegalia tramite dosaggio dell'IGF - 1 viene raccomandata in tutti i soggetti con espanso ipofisario. I livelli di IGF - 1 diminuiscono con l'età dopo l'adolescenza, pertanto, tutti i livelli devono essere valutati in relazione ai valori normali adeguati all'età. Esiste una significativa variabilità inter - test per la misurazione dell'IGF - 1 che deve essere presa in considerazione.

Se i valori di IGF-1, corretti per età e condizione del soggetto, risultano adeguati si esclude la possibilità di acromegalia.

Se i valori di IGF-1, corretti per età e condizione del soggetto, risultano alterati occorre una conferma diagnostica con una valutazione biochimica della risposta del GH ad un test di soppressione con glucosio.

### *Conferma Diagnostica*

La diagnosi di Acromegalia viene fatta sulla base delle caratteristiche cliniche, elevati valori di IGF - 1 per età e mancata soppressione del GH dopo test di soppressione con glucosio.

L'esame di primo livello consiste nel dosaggio ematico dei valori basali di GH e di IGF - 1, corretti per età e sesso. Se il valore risulta alterato, considerando che il GH ha una secrezione pulsatile [70], la diagnosi va confermata come indicano le Linee Guida della Endocrine Society [54] attraverso un test di soppressione con un carico orale di 75 g glucosio (OGTT) e successive misurazioni di glucosio e GH ogni 30 minuti nell'arco di due ore.

Un valore di GH  $> 0,4$  ug/L al minuto 120 dopo il carico di glucosio conferma la diagnosi di acromegalia. Il fallimento della soppressione del GH a meno di  $1 \mu\text{g} / \text{L}$  ( $2 \text{ mU} / \text{L}$ ) durante un OGTT suggerisce la diagnosi di acromegalia, ma i risultati dovrebbero sempre essere considerati in combinazione con una misurazione IGF - 1 e come altre condizioni (ad esempio, diabete mellito, renale malattia) possano causare un aumento discordante dei livelli di GH [5, 67].

In seguito della diagnosi biochimica di acromegalia, andrebbe eseguito uno studio radiologico per visualizzare le dimensioni e l'aspetto del tumore.

Si suggerisce, inoltre, la risonanza magnetica (MRI) come modalità di imaging scelta, seguita da tomografia computerizzata (TC) quando la risonanza magnetica è controindicata o non disponibile [54].



### 4.3 Quadro Clinico e Comorbilità

Quando il tumore si sviluppa in età evolutiva, l'eccesso di GH causa una esagerata crescita con conseguente gigantismo disarmonico. L'ispessimento dei tessuti molli e delle strutture connettivali e cartilaginee, insieme con la visceromegalia, caratterizzano il quadro clinico e danno ragione di tutte le complicanze sistemiche tipiche dell'acromegalia, quali la cardiomiopatia ipertrofica che rappresenta la manifestazione cardiovascolare più comune dell'acromegalia e l'ipertensione [16], l'artropatia deformante, i disturbi del sonno (sindrome delle gambe senza riposo e sindrome delle apnee notturne OSAS), la sindrome del tunnel carpale, l'alterazione trabecolare della struttura ossea, la tendenza allo sviluppo di gozzo e neoplasie della tiroide e del colon. [18, 62]

#### *Alterazioni Metaboliche*

Alle condizioni evidenziate poc'anzi si accompagnano alterazioni del metabolismo glucidico con conseguente insulino - resistenza fino ad una condizione di diabete mellito conclamato. Una esagerata secrezione di GH causa sia conseguenze dirette su tutti i tessuti che effetti indiretti, mediati dall'iperstimolazione della secrezione epatica e perifericamente ubiquitaria di IGF - 1. Il GH ha effetto lipolitico, stimola la gliconeogenesi e rende le cellule resistenti all'azione dell'insulina, con conseguente effetto diabetogeno.

#### *Alterazioni Ossee*

L'IGF - 1 esplica effetti prevalentemente anabolici a livello delle ossa, delle cartilagini, dei tessuti molli e dei visceri.

Caratteristica del soggetto acromegalico la tipica *Facies* caratterizzata da crescita della mandibola con conseguente prognatismo diastasi dentaria. Glossomegalia, ispessimento delle labbra e aumento delle dimensioni del naso e lineamenti marcati [12].

L'ispessimento dei seni paranasali, soprattutto di quello frontale, e anch'esso chiaramente visibile: questo fatto, assieme all'ispessimento laringeo spiega perché la voce tende a diventare più profonda. In *Figura 6* sono raffigurati i cambiamenti della *Facies* e delle estremità più evidenti in un soggetto acromegalico.

L'acromegalia è associata ad un aumentato rischio di fratture vertebrali osteoporotiche, sebbene spesso non vengano diagnosticate o rilevate. La comparsa di deformità vertebrali nell'acromegalia è correlata alla durata della malattia attiva e ai livelli sierici di IGF - 1, ma non con la massa minerale ossea (BMD), infatti si riscontrano anche nei pazienti con massa minerale ossea normale o minimamente ridotta. I meccanismi alla base della malattia ossea dell'acromegalia sono multifattoriali e possono comprendere un aumento del riassorbimento osseo secondario all'eccesso di IGF - 1 e alla carenza di ormoni sessuali [38].

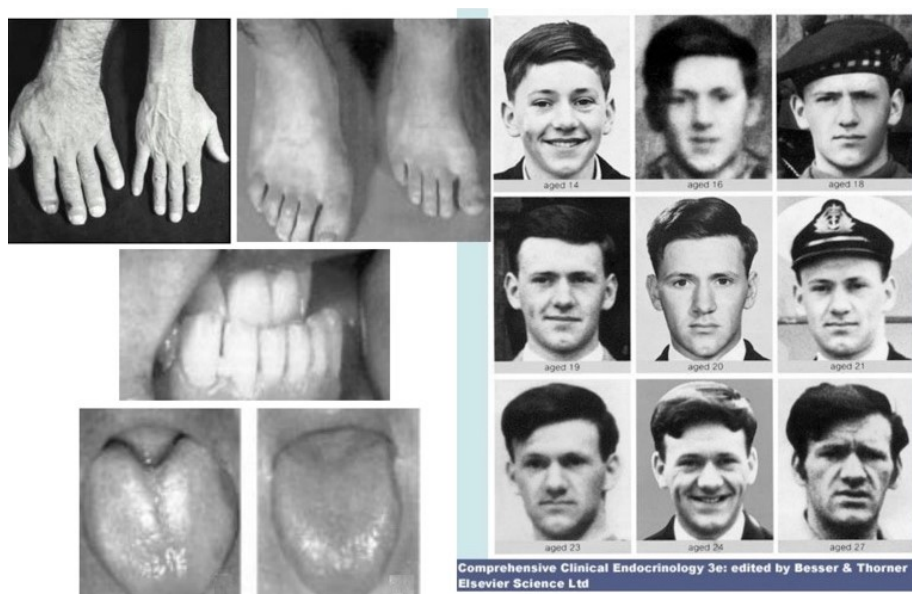


Figura 6. Cambiamenti nel tempo di un soggetto acromegalico.

### *Qualità di Vita*

I pazienti acromegalici hanno spesso una qualità di vita compromessa a causa delle molteplici comorbilità associate alla malattia, inoltre hanno disturbi psichiatrici associati, come aumento dell'ansia e diminuzione dell'autostima, depressione e deficit cognitivo [1]. Elemento fortemente invalidante è una particolare forma di cefalea che interessa i pazienti acromegalici. Il meccanismo patogenetico di questa forma di cefalea atipica è in larga parte sconosciuto e non sembra dovuto a fenomeni compressivi come accade con la cefalea degli altri adenomi ipofisari. Tuttavia, si suppone che l'imbibizione dei tessuti ed in cambiamento anatomo - morfologico del cranio siano la causa di una particolare forma di emicrania. La cefalea è uno tra i sintomi prevalenti, con una frequenza fino al 87% [17].

## *Neoplasie*

Non è stata dimostrata un'associazione diretta causa - effetto tra acromegalia e iniziazione del cancro. Tuttavia, ci sono numerose controversie sul fatto che il rischio di sviluppare una neoplasia nei pazienti con acromegalia differisca da quello della popolazione generale [12]. I pazienti acromegalici sembrano avere una prevalenza più elevata di carcinoma del colon anche se la mortalità per tumore del colon non sembra essere aumentata [83, 1].

I pazienti con acromegalia attiva devono essere sottoposti a screening mediante colonscopia al momento della diagnosi ed ogni 3 - 5 anni a seconda dei fattori di rischio coesistenti [67, 54].

Oltre al carcinoma del colon, sembra esserci una relazione anche tra l'acromegalia ed il carcinoma tiroideo, con segnalazioni di una maggiore prevalenza di noduli tiroidei e carcinoma in questi pazienti. Questi studi indicano la necessità di sorveglianza per la malattia della tiroide nei pazienti con diagnosi di acromegalia [18].

Invece, la prevalenza di cancro alla mammella e della prostata non sembra essere maggiore rispetto alla popolazione generale [1].

## *Diagnosi Precoce*

L'acromegalia è una patologia nella quale una diagnosi tempestiva può migliorare il decorso della malattia e garantire una migliore qualità di vita.

Le caratteristiche cliniche sono ad insorgenza insidiosa e mancano di specificità come letargia, mal di testa, iperidrosi e cambiamenti psicologici che possono essere scambiati come segni dell'invecchiamento [2].

Spesso nel processo anamnestico e diagnostico il medico specialista fa alcune semplici domande di screening al paziente che risultano essere molto informative ed intuitive nei confronti di una eventuale presenza di patologia. Domande riguardanti dolori articolari, cefalea, nuove sensazioni di scarpe ed anelli che sembrano stringere maggiormente, lingua ingrossata e se il soggetto russa o ha difficoltà a dormire. Tutte queste situazioni possono indicare un quadro di acromegalia e richiedono maggiori approfondimenti.

Le caratteristiche della malattia si sviluppano in modo insidioso e spesso nel corso di decenni, causando un ritardo di 7 - 10 anni nella diagnosi dopo l'insorgenza stimata dei sintomi.

Circa il 40 % dei casi viene inizialmente diagnosticato da un internista, mentre il restante 60 % delle diagnosi viene fatto quando i pazienti vengono visitati da oftalmologi per disturbi visivi, da dentisti per disturbi della masticazione, da ginecologi per disfunzione mestruale e infertilità, dai reumatologi per l'artrosi o dagli specialisti del disturbo del sonno per l'apnea ostruttiva del sonno [28, 54, 67].

#### 4.4 Trattamento

La chirurgia ipofisaria rappresenta la strategia di prima linea, con un tasso di remissione iniziale variabile da 40 - 50% (macroadenoma) a 75 - 80 % (microadenoma).

La terapia medica si basa sull'impiego di farmaci analoghi alla somatostatina (Octreotide, Lanreotide e Pasireotide) e ad antagonisti del recettore del GH (Pegvisomant). Anche la Cabergolina, farmaco ad azione dopaminergica, viene impiegata con discreti risultati nelle forme di acromegalia più lievi.

In caso di insuccesso chirurgico, ma anche come prima scelta quando le possibilità di guarigione chirurgica sono scarse o nulle, la radioterapia è considerata terapia di terza linea nei confronti della massa tumorale residua dopo l'intervento chirurgico e se la terapia medica non è disponibile, non ha successo o non è tollerata [54].

Nei pazienti acromegalici il mancato controllo di malattia si associa ad un tasso di mortalità maggiore rispetto alla popolazione generale, per cause cardiovascolari, respiratorie e neoplastiche. Senza una terapia appropriata, la vita dei pazienti con acromegalia può essere ridotta con aumento delle complicanze sistemiche. Una meta - analisi ha dimostrato che la mortalità è molto più bassa nei pazienti operati rispetto all'intero gruppo di pazienti ed è simile alla popolazione generale nei pazienti con GH < 1 µg / L [36]. L'eccesso di mortalità può essere corretto con la riduzione del GH e la normalizzazione dei livelli di IGF - 1 [5, 36].

## 5. STUDIO SPERIMENTALE

### 5.1 Presupposto Scientifico

Come visto in precedenza il GH ipofisario stimola la produzione di IGF - 1 a livello tissutale ed in particolare nel fegato. L'IGF - 1 svolge un ruolo cruciale nella crescita, nello sviluppo e nel metabolismo corporeo in modo autocrino e paracrino [49].

Considerando il suo ruolo anabolico non stupisce che i nutrienti ne regolino i livelli circolanti. Lo stato nutrizionale regola le concentrazioni dell'IGF - 1, che riflettono i cambiamenti del bilancio azotato indotti dalla manipolazione dell'assunzione di nutrienti [65].

L'IGF - 1, infatti, è marcatamente ridotto nella malnutrizione e nelle condizioni di diete ipoproteiche ed ipocaloriche [45].

Una restrizione calorica moderata per lungo periodo non riduce i livelli di IGF - 1, ma questi si riducono significativamente quando si associa una restrizione proteica. [14, 34, 65, 87]. Analogamente i suoi livelli aumentano quando si riprende l'alimentazione, tanto che questo ormone può essere considerato un bio - marcatore dello stato nutritivo [15, 92].

È possibile che nei periodi di malnutrizione proteico - calorica, la down regulation del turnover cellulare possa essere vantaggiosa per conservare proteine ed energia. Pertanto, il declino dei livelli di IGF - 1 nel contesto della malnutrizione potrebbe servire ad uno scopo fisiologico [47].

In uno studio su pazienti malnutriti con insufficienza renale l'IGF - 1 è risultato essere un indicatore più sensibile di malnutrizione rispetto ai classici marcatori nutrizionali come albumina, pre - albumina, transferrina e proteina legante il retinolo [95].

Il controllo metabolico da parte dell'alimentazione sui livelli di GH, IGF - 1 e IGFBP - 3 è molto importante. Quando l'apporto proteico ed energetico è ricco gli aminoacidi possono essere utilizzati per la sintesi proteica e per l'accrescimento. Questo è correlato positivamente ai livelli di IGF - 1 [62], ma anche un'assunzione maggiore di calorie e latte risulta essere associata a livelli più elevati [45, 46].

Inoltre, ci sono studi accreditati che sembrerebbero confermare correlazioni positive tra IGF - 1 e IGFBP - 3 e l'alcol. [41, 45, 47].

Anche il digiuno è un momento molto importante a livello metabolico. La secrezione di insulina cessa, quella di GH aumenta e la produzione di IGF - 1 diminuisce. Questa combinazione di risposte ormonali è vantaggiosa in una situazione in cui il metabolismo proteico è essenziale e la sintesi proteica deve diminuire. Tuttavia, l'aumento di GH è utile perché contribuisce a stimolare la lipolisi e a diminuire l'utilizzazione periferica del glucosio da parte dei tessuti. In questo modo, l'organismo contribuisce a mobilitare gli acidi grassi liberi per fini ossidativi e soddisfa le richieste di glucosio del sistema nervoso centrale [62, 85].

Inoltre, come già visto, durante il digiuno aumenta la Grelina, ormone oressizante che stimola la secrezione di GH [5]. Per contro, l'obesità si associa ad una secrezione di IGF - 1 e di GH, in condizioni basali ma anche dopo stimolo, ridotta [20].

Un maggiore apporto di grassi [35], in particolare saturi [45] ed un carico glicemico elevato portano ad una riduzione dei livelli di GH e IGF - 1 [51]. Questo aspetto, come abbiamo visto, viene sfruttato per confermare la diagnosi di acromegalia dal momento che il GH non si sopprime in questi casi durante OGTT.

### *Latticini e Derivati*

Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione positiva tra l'assunzione con la dieta di proteine e proteine del latte e livelli di IGF - 1. [14, 46, 48, 65, 73, 87].

Uno studio randomizzato su 204 (uomini e donne) ha incoraggiato il consumo di almeno tre porzioni di latticini al giorno, portando alla conclusione di un aumento medio statisticamente significativo del 10% dei livelli sierici di IGF - 1 [64].

In due studi separati riportati da Hoppe [46], a 24 ragazzi di 8 anni è stato chiesto di assumere circa 53 grammi di proteine al giorno, a 12 come 1,5 litri di latte scremato e a 12 come 250 grammi di carne povera di grassi. Inoltre, è stato chiesto loro di seguire la loro normale alimentazione come da abitudine. Nel gruppo latte, le concentrazioni di IGF - 1 sono aumentate significativamente del 19 % e l'IGFBP - 3 dell'8 %. Non c'è stato alcun aumento di IGF - 1 o IGFBP - 3 nel gruppo carne.

Inoltre, nel gruppo latte, il rapporto molare di IGF - 1/IGFBP - 3 è aumentato significativamente del 13 %, mentre il rapporto molare di IGF - 1/IGFBP - 3 non è aumentato nel gruppo carne.

Hoppe [47] ha osservato che un consumo regolare di latte compreso tra 200 e 600 mL è associato ad un aumento dei livelli di IGF - 1 di quasi il 30 %.

I consumatori di latte, inoltre, sembrano presentare una secrezione di GH migliore rispetto ai non consumatori di latte [9].

In un'analisi trasversale che ha coinvolto oltre 4700 soggetti (uomini e donne) si è osservato che ogni incremento di 1 punto di DS nel consumo proteine casearie e calcio era associato ad un incremento della concentrazione di IGF - 1 di circa il 2,5 % [21].

Questi studi mostrano e dimostrano come l'assunzione di prodotti lattiero - caseari sia un determinante molto importante nella secrezione di GH, IGF - 1 e IGFBP - 3.

## 5.2 Progetto dello Studio

Numerose sono le evidenze scientifiche che evidenziano lo stretto rapporto tra l'asse somatotropo e l'alimentazione. Tuttavia, non risultano esserci approcci alimentari volti a facilitare il controllo della malattia acromegalia in sé.

Questo studio è stato articolato in 12 settimane, durante le quali, ai soggetti acromegalici reclutati, è stato proposto di seguire un regime alimentare personalizzato ai fini di valutare l'efficacia della dieta sul controllo dell'acromegalia.

Sono stati misurati i marcatori di malattia all'inizio dello studio e dal termine di esso, per valutare l'aderenza alla dieta, monitorare il peso, i valori antropometrici e la composizione corporea sono stati fatti controlli mensili di tipo dietetico.

La Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) è stata eseguita all'inizio ed al termine dello studio per valutare la localizzazione del tessuto adiposo. Analogamente è stata eseguita una bioimpedenziometria per una analisi della distribuzione corporea (Massa Grassa, Massa Magra, Acqua Totale).

### 5.3 Obiettivi dello Studio

Valutare come un'alimentazione salutare e controllata dal punto di vista calorico - proteico e con l'esclusione di tutti i latticini e dei prodotti lattiero - caseari possa agire sul controllo della malattia acromegalia dal punto di vista ormonale, della composizione corporea e della qualità di vita.

### 5.4 Materiali e Metodi

#### 5.4.1 Pazienti

La selezione e il reclutamento dei soggetti candidati allo studio ha interessato i pazienti con diagnosi di acromegalia che si sono recati presso la Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo della Azienda Ospedaliero - Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona ed Università Politecnica delle Marche, nei mesi di Maggio e Giugno 2019, per controlli ambulatoriali.

La proposta di partecipare è stata fatta ai primi dieci pazienti, con diagnosi di acromegalia, che si sono presentati. Successivamente, quando sono stati ricontatti N. 2 pazienti hanno deciso di non aderire allo studio, non avendo possibilità di partecipare attivamente ai controlli mensili stabiliti, mentre N.1 paziente ha rifiutato di modificare la propria alimentazione.

Al termine della fase di arruolamento sono stati reclutati N.7 pazienti acromegalici, di cui N. 4 in Fase di malattia Attiva e n. 3 in Fase di Remissione.



## 5.4.2 Analisi Biochimica

Gli esami del sangue e le valutazioni ormonali, effettuate sui pazienti in studio, sono stati eseguiti nel laboratorio degli Ospedali Riuniti di Ancona.

L'analisi biochimica è stata effettuata all'inizio dello studio, al Tempo 0 (T0), ed al termine di esso, dopo 12 settimane di dieta, al Tempo 3 (T3).

Sono stati considerati nella valutazione ormonale come marcatori di malattia GH, IGF - 1 e IGFBP - 3.

I livelli plasmatici di GH sono stati dosati con saggio Immulite 2000 in ECLIA. Il range di normalità per tale parametro nel laboratorio degli Ospedali Riuniti di Ancona è compreso tra 0,00 e 8,00 ng/mL.

I livelli plasmatici di IGF - 1 sono stati dosati con saggio Immulite 2000 in ECLIA. I valori sono stati considerati normali quando compresi all'interno del range di riferimento per sesso ed età.

Il valore di IGF - 1 corretto per età e sesso ci permette di valutare la fase di malattia ed il suo controllo.

I valori di riferimento per il dosaggio della IGFBP - 3 nel laboratorio degli Ospedali Riuniti di Ancona sono stati i seguenti:

- fino a 5 anni 0,90 - 4,30 mcg/mL
- fino a 8 anni 1,50 - 6,40 mcg/mL
- fino a 11 anni 2,30 - 8,00 mcg/mL
- fino a 15 anni 3,30 - 10,00 mcg/mL
- fino a 25 anni 2,90 - 7,20 mcg/mL
- fino a 40 anni 3,40 - 6,70 mcg/mL
- fino a 55 anni 3,20 - 6,60 mcg/mL
- fino a 99 anni 2,50 - 5,10 mcg/mL

Nella valutazione metabolica come indici glucidici sono stati considerati la Glicemia a digiuno e l'Emoglobina Glicata, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale, Colesterolo HDL, Colesterolo LDL e Trigliceridi.

### 5.4.3 Diario Alimentare Settimanale

Ai fini di valutare l'apporto di calorie, macronutrienti e micronutrienti nella quotidianità dei soggetti in studio si è utilizzato un Diario Alimentare (Recall - 24h) riportato in *Figura 7*, la cui compilazione è stata proposta per almeno 7 giorni.

Tale strumento, sottoposto al soggetto per un periodo di tempo adeguato permette di calcolare in modo accurato l'introito dei pazienti in studio.

Inoltre, fornisce indicazioni sull'attività fisica, sullo stile di vita e sulle abitudini alimentari. Affinché il risultato dello studio dei diari alimentari sia il più possibile attendibile il paziente che lo compila deve mantenere inalterato il suo comportamento alimentare.

Per la sua compilazione sono state fornite precise indicazioni al momento della consegna, raccomandando particolare accuratezza per ciò che concerne la scrittura dei quantitativi degli alimenti i quali sarebbero dovuti essere espressi in grammi oppure è stato precisato che, qualora non ci fosse stata la possibilità di misurare le grammature, si sarebbero potute utilizzare unità di misura più grossolane come ad esempio la quantità contenuta nel piatto rispetto ad esso oppure il numero di fette nel caso del pane, e così via.

## DIARIO ALIMENTARE (recall-24h)

Nome e Cognome \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

	A che ora	Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare)	Quantità	Perché lo hai mangiato (fame, abitudine, noia, ecc.)	
<i>Colazione</i>					<i>Colazione</i>
<i>Merenda</i>					<i>Merenda</i>
<i>Pranzo</i>					<i>Pranzo</i>
<i>Merenda</i>					<i>Merenda</i>
<i>Cena</i>					<i>Cena</i>
<i>Attività motoria svolta durante la giornata</i>					
<i>Tipo di attività:</i>					
<i>Per quanto tempo:</i>					

Figura 7. Diario Alimentare

#### 5.4.4 Valutazione Della Composizione Corporea

La valutazione della composizione corporea è stata effettuata presso la Sod di Dietetica e Nutrizione Clinica di Ospedali Riuniti di Ancona, attraverso la misurazione del Peso, dell'Altezza e la misurazione della Circonferenza Vita, l'esame Bioimpedenziometrico e la Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) nella Sod Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo di Ospedali Riuniti di Ancona.

##### *Valutazione Antropometrica*

###### *Il Peso*

Il peso dei pazienti è stato rilevato attraverso l'utilizzo di bilance elettroniche con approssimazione di 0,1 Kg. In posizione eretta, con le braccia lungo il corpo ed i piedi al centro della pedana, con il peso egualmente distribuito. La misurazione è stata effettuata in biancheria intima.

###### *L'Altezza*

L'altezza dei pazienti è stata rilevata attraverso l'utilizzo di uno stadiometro fisso con approssimazione di 0,1 cm. Lo stadiometro è costituito da una barra verticale che incorpora una scala metrica. L'altezza del paziente è individuata nel punto in cui il piano verticale incontra una barra orizzontale, chiamata piano di Francoforte, che è a contatto con il punto più alto del capo del paziente dopo aver compresso i capelli.

Il paziente in posizione eretta con le gambe distese, scalzo e guarda l'orizzonte di fronte a sé. I piedi poggiano su una superficie piana con i talloni uniti formando un angolo di 60°, la misurazione è stata rilevata dopo una normale espirazione.

###### *Body Mass Index*

Dalla misurazione del peso e dell'altezza è stato possibile calcolare il (BMI) o Indice di Massa Corporea (IMC), un parametro utilizzato per ottenere una valutazione generale del peso corporeo.

Esso mette in relazione con una semplice formula matematica l'altezza con il peso del soggetto: si ottiene dividendo il peso in Kg del soggetto con il quadrato dell'altezza espressa in metri. Valore espresso in Kg/m<sup>2</sup>.

Dal BMI si può inserire il soggetto in determinate categorie (*Tabella 1*) che tengono conto esclusivamente del peso in rapporto all'altezza e non della composizione corporea, quindi tale parametro non ha la stessa validità per tutta la popolazione

Categoria	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )
Sottopeso	< 18,5
Normopeso	18,5 - 24,9
Sovrappeso	25 - 29,9
Obesità di Grado 1	30 - 34,9
Obesità di Grado 2	35 - 39,9
Obesità di Grado 3	≥ 40

*Tabella 1.* Classificazione del peso corporeo secondo la WHO.

### *Circonferenza Vita*

La circonferenza vita indica l'espressione della distribuzione viscerale della massa adiposa ed è un buon indicatore per individuare il rischio cardio-metabolico (*Tabella 2*).

La misura è stata rilevata con il soggetto in posizione eretta, addome rilassato e scoperto, le braccia pendenti ai lati del corpo con i piedi paralleli. Il sito di misurazione è il punto medio tra l'ultima costa e la spina iliaca e il metro va tenuto in modo egualmente orizzontale e parallelo al pavimento. La misurazione è stata effettuata al termine di una normale espirazione.

Genere	Rischio aumentato
Uomini	> 102 cm
Donne	> 88 cm

*Tabella 2.* Classificazione del rischio cardio-metabolico in base alla Circonferenza Vita [61].

### 5.4.5 Bioimpedenziometria (BIA)

La strumentazione utilizzata è un Bioimpedenziometro Akern BIA 101/S.

Il Bioimpedenziometro è uno strumento utilizzato nella formulazione dell'analisi quantitativa e qualitativa della composizione corporea del soggetto.

Il Body Mass Index (BMI) è un marker della condizione fisica che aiuta ad identificare persone con un rischio per la salute aumentato e quindi a determinare il probabile impatto sulle morbilità e sulla mortalità [8]. Tuttavia, tale indice non è in grado di caratterizzare la composizione corporea [40].

Per una completa valutazione del soggetto non è sufficiente rilevare parametri antropometrici, ma è necessario utilizzare questo strumento per analizzare correttamente la composizione corporea, misurare l'Angolo di Fase, il Rapporto Sodio/Potassio (Na/K), la Massa Cellulare (BCM), la Massa Grassa (FM), la Massa Muscolare, l'Acqua Totale (TBW) e la sua distribuzione nel comparto Extracellulare (ECW) ed Intracellulare (ICW).

Misurare e non stimare questi parametri perché le variazioni di peso possono verificarsi sia nei fluidi che nei solidi corporei, ed è necessario quindi conoscere in modo preciso le loro quantità reali. Elabora il valore di BMI del soggetto e permette di stimare il Metabolismo Basale.

La Bioimpedenziometria è una tecnica semplice, economica, rapida e non invasiva utilizzata per la valutazione della composizione e del suo monitoraggio nel tempo [96].

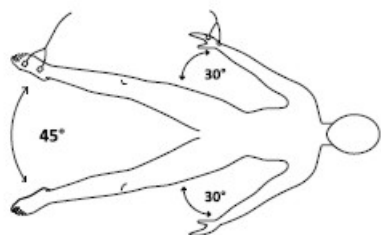
#### *Procedimento*

Il procedimento dell'esame è stato effettuato seguendo le indicazioni del manuale d'uso Akern Rev. N° 7 del 7/2014.

L'analisi bioimpedenziometrica è stata eseguita applicando sul soggetto quattro elettrodi monouso, non citotossici, non irritanti, non sensibilizzanti. Agli elettrodi sono stati collegati cavi dotati di pinzette a coccodrillo isolate di colore nero e rosse che a loro volta sono collegate tramite un connettore allo strumento di elaborazione.

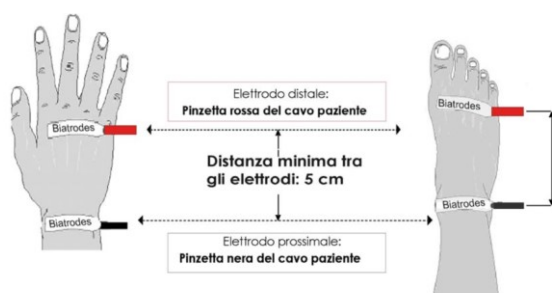
Lo strumento di elaborazione ci fornisce poi due valori che rappresentano la Resistenza (RZ) e la Reattanza (XC) del corpo nei confronti della corrente elettrica di 50 kHz.

Si deve attendere che il soggetto sia in posizione orizzontale da almeno 2 minuti per permettere una omogenea distribuzione dei fluidi corporei, con le braccia aperte e gambe divaricate come in *Figura 8*. Il volume che deve essere osservato è quello dell'intero corpo, per cui, se il soggetto non è vestito, è importante evitare il contatto fra gli arti ed il tronco per non alterare il percorso standard della corrente iniettata.



*Figura 8*. Posizionamento elettrodi. Manuale d'uso Akern Rev. N° 7 del 7/2014.

Il posizionamento degli elettrodi monouso avviene tra le prominenze ossee del polso e della caviglia nella zona metatarso - metacarpo. come rappresentato in *Figura 9*.



*Figura 9*. Posizionamento elettrodi. Manuale d'uso Akern Rev. N° 7 del 7/2014.

Ogni tipo di oggetto metallico indossato nella regione anatomica in cui sono posizionati gli elettrodi va rimosso per non alterare gli indici bioelettrici.

La disposizione degli elettrodi deve essere accurata. Per eseguire la misura il cavo deve essere completamente srotolato, evitando di comporre cerchi o spire che possano generare un effetto auto - induttivo. Prestando attenzione a mantenere pulite le pinzette del cavo da eventuali residui di gel provenienti dagli elettrodi. Le due pinzette nere vanno collegate agli elettrodi prossimali mentre le due pinzette rosse vanno collegate agli elettrodi distali.

## *Interpretazione dei Risultati*

I valori di riferimento corretti per genere ed età sono elaborati dal Software BODYGRAM™ AKERN S.r.l - bioresearch [11, 24, 26, 32, 57, 63, 75, 76, 84, 88, 98].

### *Resistenza e Reattanza*

La bioimpedenziometria è la misura dell'impedenza, cioè dell'opposizione misurabile di un corpo al passaggio della corrente elettrica ed è data dalla somma di due componenti elettriche quantificabili:

Rz: Simbolo che esprime la resistenza elettrica, ossia la misura dell'opposizione di un conduttore (elettroliti) al passaggio di una corrente elettrica (valore espresso in Ohm). La resistenza corporea o resistenza conduttiva è quindi la capacità del corpo di opporsi al passaggio della corrente elettrica ed è perciò strettamente collegata ai fluidi corporei. Il corpo è costituito da tessuti conduttivi e non conduttivi. I tessuti che conducono la corrente elettrica sono tessuti magri con una grande quantità di acqua ed elettroliti conduttori. Nei tessuti che non conducono la corrente come ossa e grasso, il contenuto di liquidi e gli elettroliti conduttori sono bassi. Minore è l'idratazione del soggetto minore sarà la resistenza corporea.

Xc: Simbolo di Reattanza Capacitiva, esprime l'opposizione di un condensatore (cellule) al passaggio di corrente alternata (valore espresso in Ohm). La Reattanza o resistenza capacitiva è la forza del corpo che si oppone al passaggio di corrente elettrica a causa della corrente. La reattanza dipende essenzialmente dalla Massa Cellulare o Body Cellular Mass (BCM).

Attraverso un Software di elaborazione dati, si inseriscono i valori di Resistenza e Reattanza nel profilo del soggetto in cui sono stati caricati sesso, età e genere del soggetto e si ottiene l'analisi completa dei dati relativi alla composizione corporea in studio.



### *Angolo Di Fase (Pa):*

L'Angolo di Fase è un parametro bioelettrico, che è stato a lungo legato allo stato nutrizionale. Questo marker sta rapidamente diventando un indicatore di salute globale nella valutazione dello stato generale dell'organismo [74]. L'Angolo di Fase è una misura diretta della membrana cellulare, che è costituita da un doppio strato fosfolipidico formato da una testa idrofila e da code idrofobiche [19]. La sfera conduttiva della membrana è posizionata su entrambi i lati di un mezzo isolante (idrofobo) che costituisce la membrana cellulare. Quando ci sono due materiali conduttori che circondano un isolante, questo viene chiamato condensatore. La membrana cellulare funziona come un condensatore, quando esposto a una corrente alternata [58]. Quando la membrana cellulare perde la sua capacità di funzionare in modo efficiente perde effettivamente la sua capacità di immagazzinare elettroni e non può più funzionare come un condensatore efficace.

L'Angolo di Fase è la misura della funzionalità ed integrità cellulare [77]. Come riportato nel Manuale d'uso Akern Rev. N° 7 del 7/2014 i valori di normalità si attestano tra 4 e i 9 gradi. Un Angolo di Fase basso è associato a una bassa Reattanza e può indicare una rottura delle membrane cellulari o un accumulo di fluidi extracellulari, come ad esempio in un caso di edema o ritenzione idrica. In un individuo sano rappresenta, invece, una scarsa massa cellulare, ossia malnutrizione. Al contrario, un Angolo di Fase alto ( $> 10^\circ$ ) si associa a un'alta Reattanza e può indicare che il soggetto è in stato di disidratazione o presenta una quantità di Massa Cellulare superiore alla normalità, come nel caso degli sportivi.

Età	Maschi	Femmine
<30	6 - 8	6 - 7
<50	5,5 - 6	5 - 6
<70	5 - 5,6	4,8 - 5,2

Tabella 3. Valori di riferimento (PA) software BODYGRAM™ AKERN S.r.l.- bioresearch.

### *Scambio Na/K:*

Il rapporto tra il Sodio ed il Potassio a livello intracellulare ed extracellulare è molto importante per la funzionalità stessa delle cellule.

Il Sodio (Na) è un soluto extracellulare che richiama acqua al di fuori della cellula, mentre il Potassio è un soluto intracellulare proporzionale alla Massa Magra del soggetto in esame. Il valore del rapporto Na/K tende ad aumentare se si perde massa cellulare, mentre tende a diminuire se si perdono liquidi o se si è disidratati, quindi rappresenta un indice nutrizionale molto importante.

Età	Maschi	Femmine
< 30	0,85	0,9
< 50	0,9	1
< 70	1,1	1,15

Tabella 4. Valori di riferimento Scambio Na/K software BODYGRAM™ AKERN S.r.l- bioresearch.

### *Massa Cellulare (BCM):*

La Massa Cellulare è la componente metabolicamente attiva dell'organismo responsabile della conversione di nutrienti in energia, del consumo di ossigeno e della produzione di CO<sub>2</sub>. La Body Cell Mass (BCM) è strettamente correlata al dispendio energetico e potrebbe essere considerata tra i parametri per il calcolo del fabbisogno nutrizionale [31]. Un valore di Massa Cellulare inferiore alla soglia di riferimento indica una diminuzione sia della Massa Magra che del metabolismo, infatti la Massa Muscolare è il principale costituente della BCM. Questo valore va monitorato nel tempo per valutare lo stato nutrizionale del soggetto [90].

Età	Maschi	Femmine
< 30	> 50 %	> 49 %
< 50	> 43 %	> 40 %
< 70	> 40 %	> 38 %

Tabella 5. Valori di riferimento BCM software BODYGRAM™ AKERN S.r.l- bioresearch.

### *Acqua Corporea (TBW):*

L'Acqua Corporea (TBW) rappresenta l'idratazione ed è la componente maggiore del corpo umano. Attraverso l'utilizzo della bioimpedenziometria oltre a determinare la quantità di acqua presente nel corpo, si ottiene anche la sua distribuzione all'interno (ICW) e all'esterno (ECW) delle cellule.

- Acqua Intracellulare: è il quantitativo di acqua presente nell'ambiente cellulare ed è la parte rappresentata in misura maggiore, può subire variazioni ma entro certi limiti.
- Acqua Extracellulare: è il quantitativo di acqua presente nel volume di fluido a livello extracellulare.

La corretta distribuzione dei fluidi è rilevabile dalla proporzione fra acqua totale (TBW) e acqua extracellulare (ECW).

Età	Maschi	Femmine
<30	65 %	62 %
<50	60 %	58 %
<70	58 %	55%

Età	Maschi	Femmine
<30	38 - 44 %	39 - 45 %
<50	39 - 48 %	40 - 48 %
<70	42 - 50 %	42 - 53%

Tabella 6. Valori di riferimento TBW

software BODYGRAM™ AKERN S.r.l- bioresearch.

Tabella 7. Valori di riferimento ECW

### *Massa Grassa (FM):*

La World Health Organization definisce il sovrappeso e l'obesità come accumulo di grasso anormale o eccessivo che presenta un rischio per la salute. Percentuali di Massa Grassa (FM) superiori a quelli indicati nella tabella dei valori di riferimento non sono desiderabili.

La Fat Mass è costituita da tutti i lipidi estraibili dai tessuti adiposi e da altri tessuti del corpo. I tessuti adiposi esterni vengono spesso identificati come grasso cutaneo, mentre i tessuti adiposi interni vengono identificati come grasso viscerale. Il parametro della Massa Grassa può risultare un dato variabile in quanto viene calcolato per differenza ed attendibile, ma solo nel caso in cui il soggetto misurato abbia uno stato di idratazione nella norma.

Età	Maschi	Femmine
< 30	15 - 18 %	16 - 20 %
< 50	18 - 20 %	22 - 26 %
< 70	20 - 22 %	28 - 30 %

Tabella 8. Valori di riferimento FM software BODYGRAM™ AKERN S.r.l- bioresearch.

### *Massa Magra (FFM):*

La Fat Free Mass (FFM) rappresenta tutto ciò che resta dell'organismo dalla privazione di tutta la componente lipidica [59]. La Massa Magra è costituita da muscoli, ossa, minerali e altri tessuti non grassi. Contiene approssimativamente il 73 % di acqua, il 20 % di proteine, il 7 % di minerali. Essa è suddivisa in Massa Cellulare e Massa Extracellulare. La quantità di Massa Magra riflette in genere la forma fisica, dato che è costituita in prevalenza dalla Massa Muscolare.

Età	Maschi	Femmine
< 30	80 - 85 %	78 - 80 %
< 50	78 - 80 %	76 - 78 %
< 70	75 - 80 %	70 - 75 %

Tabella 9. Valori di riferimento FFM software BODYGRAM™ AKERN S.r.l- bioresearch.

### *Massa Muscolare:*

L'esame bioimpedenziometrico ci fornisce informazioni sulla quantità della componente muscolare scheletrica del soggetto in studio.

Non ci sono valori di riferimento per quello che concerne tale parametro poiché rappresenta condizione altamente variabile di soggetto in soggetto in cui intervengono tanti fattori, primo tra tutti l'attività fisica.

### *Metabolismo Basale:*

Per Metabolismo Basale si intende la stima delle quantità di calorie che il soggetto consuma a digiuno ed a riposo per il mantenimento delle funzioni vitali. Rappresenta circa il 45 - 75 % del dispendio energetico totale nella giornata. Il bioimpedenziometro elabora una stima di questo valore considerando le caratteristiche del soggetto (sesso, età, peso e altezza).

### *Body Mass Index (BMI):*

Body Mass Index (BMI) o Indice di Massa Corporea (IMC) è un parametro utilizzato per ottenere una valutazione generale del proprio peso corporeo di cui si è parlato nel paragrafo sulla Valutazione Antropometrica.

## BCMI:

L'Indice di Massa Cellulare Corporea (BCMI) è il rapporto tra la BCM e l'altezza del soggetto e ne indica lo stato nutrizionale.

BCMI	Condizione
< 8	Malnutrizione
> 8	Normale
> 15	Atleta

Tabella 10. Valori di riferimento BCMI software BODYGRAM™ AKERN S.r.l- bioresearch.

## BIVA

L'Analisi Vettoriale di Bioimpedenza (BIVA) è un metodo semplice, rapido ed al contempo clinicamente prezioso per la valutazione dello stato dei fluidi (TBW) e della Massa Cellulare (BCM). Attraverso questo metodo vengono rappresentate la Resistenza e Reattanza come vettori in un nomogramma (Figura 10).

I valori di riferimento adeguati a età, BMI e genere vengono tracciati come ellissi di tolleranza nello stesso sistema di coordinate. Si distinguono tre ellissi di tolleranza, corrispondenti al 50°, 75° e 95° percentile vettoriale della popolazione di riferimento sana. I valori al di fuori del 95° percentile sono considerati anormali. In base alla posizione del punto di misurazione nel nomogramma BIVA, lo stato di nutrizione / allenamento e idratazione regolati per sesso, età, BMI e razza, possono essere letti a colpo d'occhio. [96].

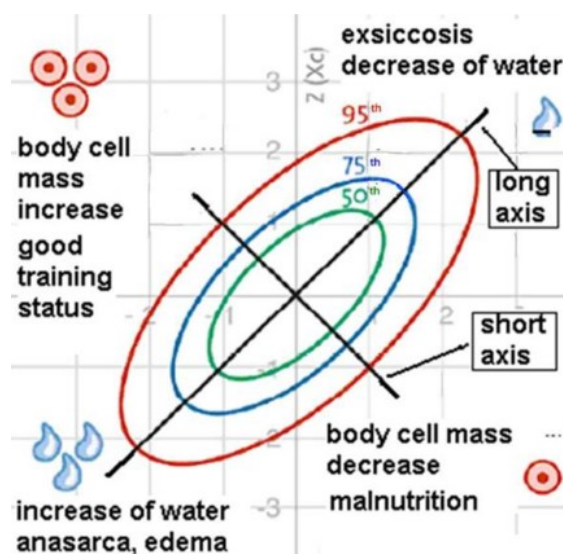


Figura 10. Interpretazione del nomogramma BIVA [96].

## Biagram

Il Biagram è la rappresentazione grafica (*Figura 11*) dei valori di Reattanza (ascisse) e di Angolo di Fase (ordinata), consente di individuare zone di normalità e anormalità delle proporzioni tra spazi intra - ed extra - cellulari e quindi fornisce informazioni sullo stato di idratazione del soggetto. L'intervallo di normalità è delimitato dalle due rette parallele presenti sul diagramma, uno stato di disidratazione invece è rappresentato nella parte superiore del nomogramma mentre nella parte inferiore troviamo uno stato di iper - idratazione.

Questo grafico in alcuni casi non è molto indicativo in quanto soggetti molto muscolosi possono apparire disidratati anche se in realtà non lo sono, così come soggetti con scarsa massa muscolare e disidratati possono apparire normali [89].

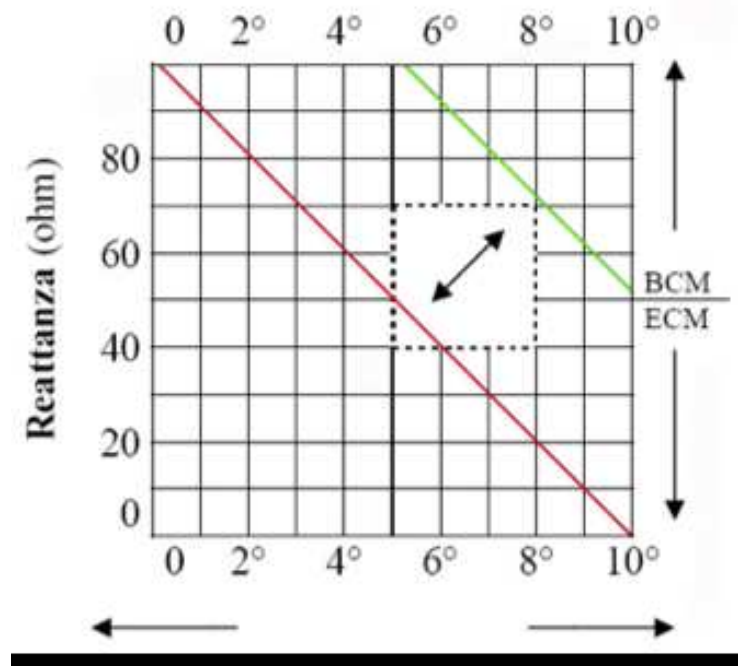


Figura 11. Biagram [89].

#### 5.4.6 Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC)

L'esame di Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) è stato eseguito su tutto il corpo ("Total Body") presso la Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo di Ospedali Riuniti di Ancona. La strumentazione utilizzata è stata la MOC con Dual - Energy X - ray Absorptiometry (DEXA), cioè una densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi X [53]. Questo esame è stato utilizzato per la valutazione della quantità di Massa Magra e della Massa Grassa, oltre che dello stato di salute dell'apparato scheletrico.

La dose di radiazione utilizzata dalla strumentazione è bassissima, molto inferiore a quella necessaria per una normale radiografia ed infinitamente minore di quella per una TAC. Questo esame permette inoltre, di valutare la quantità di Massa Magra e la distribuzione della Massa Grassa.

#### *Bone Mineral Density (BMD):*

Attraverso l'esame con MOC/DEXA viene misurata la densità minerale ossea Bone Mineral Density (BMD), cioè la quantità di minerali, espressa in grammi, contenuti nello scheletro. La densità minerale ossea rappresenta la quantità di minerali contenuti in un'unità di volume di osso, cioè in un centimetro cubo.

#### *T Score:*

Il T Score si calcola sottraendo il valore di massa ossea (BMD) del paziente al valore di riferimento di soggetti normali di circa 30 anni, età in cui la massa ossea è al massimo e il rischio di fratture al minimo. Il valore ottenuto si divide per la deviazione standard (SD) [13].

T Score	Condizione
- 1 < T Score < -2,5	Osteopenia
T Score < - 2,5	Osteoporosi
T score < - 2,5 e presenza di fratture	Osteoporosi severa

Tabella 11. Valori di riferimento T Score [13].

### *Z Score:*

Lo Z Score confronta con il valore medio di densità ossea di soggetti normali della stessa età e sesso (alla colonna e al femore prossimale) [29].

Z Score	Condizione
< -1	Rischio fratturativo raddoppiato
< -2	Rischio fratturativo ancora maggiore

Tabella 12. Valori di riferimento Z Score [29].

### *Massa Magra e Massa Grassa*

Attraverso la densitometria ossea è possibile valutare la quantità di Massa Magra e Massa Grassa che costituisce il corpo del soggetto in esame, localizzare la Massa Grassa nelle regioni anatomiche del corpo e valutare i vari rapporti tra la regione stessa e l'intero corpo. Inoltre, ci permette di verificare dove è maggiore distribuito il grasso e da questa distinzione è possibile valutare se il soggetto ha una distribuzione tipicamente maschile dell'adipe, cioè un fenotipo Androide nel quale l'accumulo di grasso prevale nella metà superiore del corpo oppure una distribuzione tipica della donna con fenotipo Ginoide, nella quale, invece, l'accumulo di grasso prevale nella metà superiore del corpo.



#### 5.4.7 Analisi Statistica

I dati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard (SD). Il test di Kolmogorov - Smirnov è stato utilizzato per verificare la distribuzione normale delle variabili quantitative. Sulla base di tale distribuzione, il confronto di variabili continue tra 2 gruppi è stato effettuato mediante Test t di Student (distribuzione normale) o Test Mann - Whitney (distribuzione non normale). Analogamente, il confronto di variabili continue tra più gruppi ( $> 2$ ) è stato effettuato utilizzando il test ANOVA come test parametrico o il Kruskal - Wallis come test non - parametrico.

Il confronto tra i valori che la stessa variabile ha assunto in due distinte misurazioni è stato effettuato mediante test t per campioni appaiati.

Il test chi quadro ( $\chi^2$ ) o il test esatto di Fisher (se appropriato) sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche (qualitative).

Per le analisi di correlazione lineare sono stati utilizzati il coefficiente di regressione Beta ( $\beta$ ) ed il coefficiente non parametrico Rho ( $\rho$ ) di Spearman.

La variazione Delta ( $\Delta$ ) assoluta delle variabili in studio dalla valutazione basale (T0) alle valutazioni mensili successive (T1, T2 e T3) è stata calcolata mediante sottrazione del valore della variabile alla misurazione meno recente dal valore della stessa variabile alla misurazione più recente.

La significatività statistica è stata posta a  $p < 0,05$ .

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS versione 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## **6. LA DIETA**

### *Introduzione*

Si è visto come la patologia acromegalia abbia una diffusione maggiore di quel che si possa pensare, di come questa condizione abbia un impatto fortemente negativo sulla salute, inficiando negativamente con le sue complicanze a livello fisico, sociale ed emotivo.

Al contempo, sono stati riportati quegli aspetti che mostrano e dimostrano quanto l'alimentazione sia importante a livello del controllo metabolico sui livelli di GH e dei suoi effettori tissutali.

Nessun regime alimentare, ad oggi, è stato proposto per facilitare il controllo della malattia acromegalia.

Questo studio pilota nasce per valutare se i principi validi in soggetti sani siano replicabili con una efficacia terapeutica in soggetti affetti da patologia acromegalia.

## 6.1 Regime Dietetico ed indicazioni

La dieta proposta si basa su un'alimentazione sana ed equilibrata che rispetta i principi cardine della Dieta Mediterranea, che più di un elenco di alimenti rappresenta un vero e proprio stile di vita. Quindi, è stato realizzato un piano alimentare caratterizzato da un buon apporto di frutta e verdura fresche di stagione. Ampio spazio riservato ai cereali, all'olio extravergine di oliva e alle spezie. Limitati i prodotti ricchi in grassi, in particolare animali e saturi, mentre stimolato un largo consumo di fonti di acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi i cui benefici sulla salute dell'uomo sono ben noti. Apporto vario, ma limitato di fonti proteiche attraverso carni magre, pesce e legumi.

La medesima dieta e le stesse considerazioni sono state fatte per i pazienti arruolati nel gruppo di malattia in Fase Attiva e per quelli in Fase Remissione. Per non risultare un regime alimentare particolarmente restrittivo o che rappresentasse una fonte di stress per i pazienti, dall'elaborazione dei diari alimentari si è ricavato l'introito calorico abituale e si è realizzato un piano alimentare isocalorico. Nel momento in cui il calcolo calorico del diario alimentare settimanale mostrasse chiaramente un introito inferiore al fabbisogno del soggetto e ciò non rispecchiava la composizione corporea del soggetto sono state prese in considerazione le abitudini e lo stile di vita del soggetto, ma l'introito calorico è stato considerato come non veritiero e ricalcolato con riferimenti per la popolazione generale sana.

La dieta, inoltre, ha previsto un regime alimentare frazionato in 5 pasti, scelta non casuale, ma ponderata sulla base che il GH sia un ormone anabolico stimolato dal digiuno come si è discusso nel Presupposto scientifico.

La dieta ha aumentato l'introito calorico in media del 10,7 % (205,28 Kcal) ed ha ridotto in media del 19,9 % (14,6 grammi) l'apporto proteico rispetto al consumo abituale dichiarato. La distribuzione media delle grammature dei macronutrienti è riportata nel grafico a barre in *Figura 12*, mentre la distribuzione media percentuale dei macronutrienti è riportata nel grafico a torta in *Figura 13*.

Il regime alimentare, dal punto di vista della composizione bromatologica, è stato anch'esso ricavato sulla base di ciò che è stato rilevato nei diari alimentari. Le stesse considerazioni

applicate per l'apporto calorico non attendibile sono state fatte nei pazienti in cui l'apporto di macronutrienti non era veritiero.

I canonici standard della Dieta Mediterranea prevedono una composizione ripartita in 12 - 15 % proteine, 25 - 30 % lipidi, 55 - 60 % carboidrati. L'apporto proteico fornito nelle diete realizzate è stato in media del 12 % (58,54 grammi) e non è sceso al di sotto di 0,9 grammi per Kg di peso corporeo ideale, valore di Assunzione raccomandato per la popolazione dichiarato dalla Società Italiana di Nutrizione Umana - SINU, 2014 all'interno dei LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana. Un buon apporto medio di carboidrati pari a al 55 % (277,73 grammi) in particolare complessi, che rappresentano la base portante di un regime alimentare nel quale il profilo proteico è limitato.

La dieta proposta, rispetto agli standard della Dieta Mediterranea, risulta essere leggermente iperlipidica con un apporto medio del 33 % di grassi. Tuttavia, l'apporto medio espresso in grammi è pari a 69,12 costituiti per la maggior parte da grassi così detti buoni, che rendono questo regime, solo apparentemente iperlipidico, ma in realtà risulta essere salutare, sicuro e forse più rappresentativo della Dieta Mediterranea rispetto al singolo valore percentuale. Nel capitolo Monitoraggio sono state valutate con accuratezza le singole esigenze, abitudini e stili di vita e per ciascuno è stato riportato un piano alimentare personalizzato che non rappresentasse né un peso né un cambiamento drastico, ma un'opportunità per migliorare il proprio stato di salute.

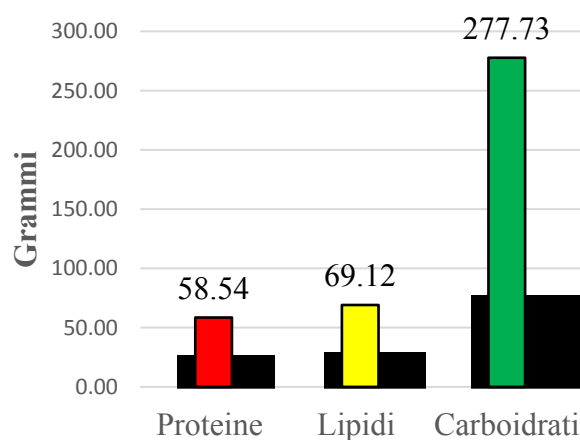


Figura 12. Composizione bromatologica dieta in g.

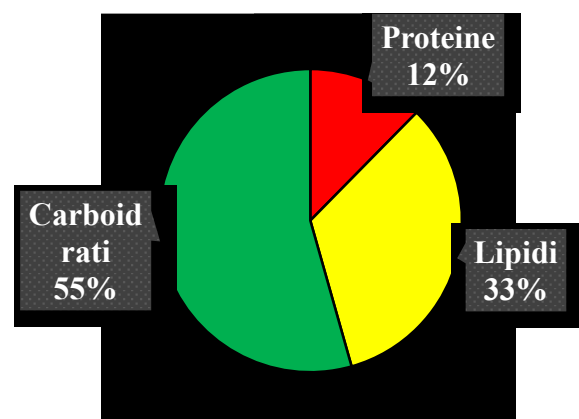


Figura 13. Composizione bromatologica media in %.

Inoltre, lo studio dei diari alimentari è stato un utile indicatore per la valutazione delle abitudini e dello stile di vita dei pazienti. Ciò ha permesso di elaborare un piano alimentare personalizzato e vicino alle singole esigenze che ha mantenuto le buone abitudini e al contempo ha spinto a correggere quelle negative. In coloro che mostravano stili alimentari particolarmente errati oppure abitudini difficili da correggere in poco tempo sono state proposte alternative salutari da adottare gradualmente e sono state fatte maggiori concessioni in termini di alimenti per garantire maggiore aderenza alla dieta ed iniziare un processo graduale di positivo cambiamento.

Gli innumerevoli studi riportati nel Presupposto scientifico sul consumo di proteine del latte e della loro interazione sull'asse somatotropo hanno spinto all'elaborazione di un regime alimentare completamente privo latticini e derivati lattiero - caseari.

Il Ministero della Salute definisce il calcio come il micronutriente più importante nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi quindi per mantenerne un buon apporto in soggetti compromessi sotto il profilo osteo - articolare, come i soggetti acromegalici, sono state prestate particolari attenzioni concernenti il suo introito. Buone fonti di calcio sono rappresentate dalle spezie, dai legumi, dalla verdura e dalla frutta secca che sono stati inseriti in tutti i piani alimentari. La principale fonte di calcio alimentare è rappresentata dall'acqua, elemento fondamentale per mantenere un buon stato di salute e che si colloca alla base della Dieta Mediterranea. L'introito di liquidi raccomandato dalla Società Italiana di Nutrizione Umana - SINU, 2014 all'interno dei LARN - livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana adulta non dovrebbe essere inferiore ai 2 Litri per le donne ed ai 2,5 Litri per gli uomini.

Al fine di appianare le difficoltà i pazienti arruolati tutti piani alimentari sono stati allegati di una scheda (*Figura 14*) in cui sono stati riportati dei consigli pratici riguardanti l'organizzazione e la cottura dei pasti con alcuni esempi pratici di ricette, indicazioni su come comportarsi nei pasti fuori casa ed inoltre sono state consigliate alcune marche di acqua che presentano una quantità maggiore di calcio. Tuttavia, è stato specificato che l'acqua del rubinetto presenta un buon apporto di calcio, in alcuni casi migliore di quelle confezionate, quindi se solitamente si utilizza questa fonte è una buona abitudine che va preservata.

## Indicazioni

- **Organizzazione dei pasti**

Il piano alimentare proposto è costituito da 5 pasti al giorno volti a soddisfare il fabbisogno del soggetto in termini di energia, macronutrienti e micronutrienti.

In caso di necessità è possibile invertire i pasti principali.

È preferibile il consumo di alimenti freschi piuttosto che conservati, tuttavia qualora sia necessario preferirei cibi conservati sott'olio piuttosto che in salamoia.

- **Cottura degli alimenti**

Per quanto riguarda la cottura degli alimenti è preferibile utilizzare cotture al vapore, a bagnomaria, mediante bollitura, al forno o brasatura e stufatura.

Aggiungere l'olio extravergine d'oliva a crudo una volta terminata la cottura e ridurre l'utilizzo del sale lasciando maggiore spazio all'utilizzo di aromi (basilico, coriandolo, maggiorana, erba cipollina, prezzemolo, rosmarino, salvia) e spezie (peperoncino, cannella, curcuma, pepe, noce moscata, curry, etc.) oppure del succo di limone.

Esempi di primi piatti possono essere:

- **Pasta con Sugo di pomodoro** - polpa di pomodori maturi, cipolla, sedano, carota.
- **Pasta con Sugo all'arrabbiata** - pomodori, aglio e prezzemolo tritati, peperoncino.
- **Pasta con Sugo alle verdure** - verdure di stagione aromatizzati con aglio,

Prezzemolo, peperoncino, basilico.

Per i secondi piatti preferire i metodi sopra citati ed evitare cotture ad alte temperature

come cotture alla griglia o frittura.

Le verdure vanno cotte in poca acqua o meglio al vapore, a pentola coperta in modo da evitare che si possano perdere sapore, colore ma soprattutto le proprietà nutritive. Infatti Vitamine e Sali Minerali, si disperdono nell'acqua di cottura.

- **Bevande**

Si raccomanda di assumere almeno 2 litri di acqua al giorno, naturale o gassata, preferibile un'acqua arricchita in calcio (Ferrarelle, Sangemini, Lette, Fonte Margherita, San Pellegrino, Uliveto, etc.)

Si sconsiglia l'assunzione di **bevande zuccherate ed alcoliche**.

Caffè, Caffè d'orzo, Thè, tisane possono essere consumati con libertà evitando se possibile l'aggiunta di dolcificanti.

- **Fuoricasa**

Lo scopo principale del piano alimentare proposto è l'esclusione di latticini ed il controllo dell'introito proteico, quindi si raccomanda di consumare prodotti derivanti da cereali quando non si è in grado di quantificare l'effettiva quantità di alimento ad alto contenuto proteico (carne o pesce).

**Alimenti controindicati: LATTICINI E PRODOTTI LATTIERO CASEARI.**

Figura 14. Indicazioni in allegato alla Dieta.

## 7. RISULTATI

Proposto lo studio pilota a 10 pazienti affetti da acromegalia (3 M e 7 F), consenso negato da 3 F.

- ➔ Studio condotto su 7 pazienti: 3 M (43 %) e 4 F (57 %) di età media pari a  $56 \pm 9$  (44 - 69) anni
  
- ➔ I pazienti sono stati sottoposti per 3 mesi a dieta isocalorica ed ipoproteica, con esclusione di latticini e derivati.
  - Nessuno dei pazienti seguiva un regime alimentare a domicilio
  - Tutti i pazienti consumavano latticini a domicilio
  - Tutti i pazienti hanno eliminato i latticini
  - Tutti i pazienti hanno aggiunto acqua ricca in calcio
  - 1 paziente (F) ha aggiunto anche un integratore per il controllo del colesterolo
  
- ➔ T0, T1, T2, T3: verifica aderenza dieta, misurazione dei parametri antropometrici e BIA
  
- ➔ T0 e T3: anche prelievi ematici di compenso glicometabolico e controllo di malattia + MOC/DEXA TB

Considerazioni preliminari:

- Tutti i pazienti obesi avevano una Obesità di Grado 1 sec WHO
- Sulla base dei livelli di GH random, i pazienti sono stati stratificati nei seguenti 5 gruppi di severità, che definirò come “severità GH”:

GH $\leq$ 1,00 ng/mL	Grado 0
GH tra 1,01 e 2,49 ng/mL	Grado 1
GH tra 2,50 e 4,99 ng/mL	Grado 2
GH tra 5,00 e 9,99 ng/mL	Grado 3
GH $\geq$ 10,00 ng/mL	Grado 4

Tabella 13. Severità GH.

- Sulla base dei livelli di IGF - 1 rispetto al limite superiore del range di normalità (ULN), i pazienti sono stati stratificati nei seguenti 4 gruppi di severità, che definirò come “severità IGF - 1”

IGF - 1 $\leq$ ULN	Grado 0
IGF - 1 $\leq$ 1,3xULN	Grado 1
IGF - 1 $\leq$ 2,0xULN	Grado 2
IGF - 1 $>$ 2,0xULN	Grado 3

Tabella 14. Severità IGF - 1.

- Il controllo di malattia è stato definito come: IGF - 1  $\leq$  ULN.

### 7.1 Tempo 0 (T0)

Maschi e femmine avevano un'età media sovrapponibile (M, 58  $\pm$  11 anni vs F, 55  $\pm$  9 anni, p= 0,74). La malattia era in remissione in 3 pazienti (tutte F), mentre era attiva in 4 pazienti. Di questi ultimi, 3 (75 %) erano in terapia medica rispettivamente con Pegvisomant, Octreotide LAR e Octreotide LAR + Cabergolina, mentre 1 (25 %) aveva una persistenza post - chirurgica di acromegalia, peraltro refrattaria alle diverse terapie (chirurgica e varie associazioni farmacologiche) praticate in precedenza. Nessuno dei 4 pazienti con acromegalia attiva era controllato. Non vi erano differenze di genere (p= 0,07) né di età (p= 0,30) in rapporto allo stato di malattia. Per quanto riguarda le alterazioni glicometaboliche, 1 paziente su 7 (M, 69 anni) era diabetico e 1 paziente su 7 (F, 44 anni) dislipidemico. Non vi erano differenze di genere in relazione a presenza di diabete (p= 0,25) o dislipidemia (p= 0,39).

La compilazione del diario alimentare preliminare all'intervento dietetico mostrava in media:

- Kcal giornaliere: 1707,01  $\pm$  602,18 (1039,00 - 2900,00)
- g proteine giornaliere: 73,02  $\pm$  18,22 (51,84 - 108,50)
- % proteine giornaliere: 17,7  $\pm$  2,6 (15,0 - 23,0).

Maschi e femmine avevano un apporto calorico giornaliero al domicilio sovrapponibile (2153,43  $\pm$  659,66 vs 1372,20  $\pm$  293,90, p= 0,08); sovrapponibili tra i due generi risultavano anche la quota proteica in grammi (84,63  $\pm$  21,64 vs 64,31  $\pm$  10,77, p= 0,16) e in % (16,0  $\pm$  1,0 vs 19,0  $\pm$  2,8, p= 0,15).



Non vi erano differenze statisticamente significative nell'apporto calorico giornaliero ( $1425,00 \pm 335,91$  vs  $1918,52 \pm 714,73$ ,  $p= 0,33$ ), né nella quota proteica in grammi ( $68,46 \pm 8,38$  vs  $76,43 \pm 24,10$ ,  $p= 0,61$ ) o in % ( $19,7 \pm 3,1$  vs  $16,3 \pm 1,0$ ,  $p= 0,08$ ) tra pazienti con acromegalia spenta o attiva. Quota calorica giornaliera, quota proteica in grammi e quota proteica in % non correlavano con l'età dei pazienti ( $p= 0,71$ ,  $0,48$  e  $0,40$  rispettivamente).

Si impostava quindi una dieta che prevedeva in media:

- Kcal giornaliera:  $1912,29 \pm 359,32$  (1613,00 - 2673,00)
- g proteine giornaliera:  $58,54 \pm 9,73$  (51,19 - 74,32)
- % proteine giornaliera:  $12,4 \pm 0,5$  (12,0 - 13,0)

Senza differenza tra maschi e femmine in termini di apporto calorico medio ( $2177,00 \pm 429,67$  vs  $1713,75 \pm 111,88$ ,  $p= 0,06$ ), quota proteica in grammi ( $66,04 \pm 11,53$  vs  $52,91 \pm 1,51$ ,  $p= 0,06$ ) e in % ( $12,3 \pm 0,6$  vs  $12,5 \pm 0,6$ ,  $p= 1,00$ ), indipendentemente dallo stato di malattia ( $p= 0,23 - 0,86$ ) e dall'età dei pazienti ( $p= 0,32 - 0,47$ ).

Non vi erano differenze statisticamente significative tra la dieta domiciliare e quella impostata a T0 in termini di kcal giornaliera ( $p= 0,17$ ), ma come atteso i due regimi alimentari differivano significativamente nella quota proteica (grammi  $p= 0,01$ , %  $p= 0,00$ ).

Parametro	Media $\pm$ DS (range)
<b>GH (ng/mL)</b>	$2,70 \pm 3,76$ (0,53 - 10,30)
<b>IGF - 1 (microg/L)</b>	$262 \pm 96$ (126 - 405)
<b>IGFBP - 3 (mcg/mL)</b>	$6,04 \pm 1,85$ (3,2 - 8,3)
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	$99 \pm 19$ (78 - 127)
<b>HbA1c (mmol/mol)</b>	$43 \pm 7$ (35 - 55)
<b>Colesterolo Totale (mg/dL)</b>	$199 \pm 38$ (147 - 265)
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>	$66 \pm 24$ (48 - 113)
<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>	$114 \pm 26$ (65 - 142)
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	$98 \pm 36$ (50 - 144)

Tabella 15. Parametri biochimici T0.

Stratificando i partecipanti sulla base dei livelli di IGF - 1, i 3 pazienti controllati (43 %) avevano - ovviamente - una malattia di grado 0, mentre 1 paziente (14 %) aveva una malattia di grado 1, 2 pazienti (29 %) avevano una malattia di grado 2, 1 paziente (14 %) aveva una malattia di grado 3. I diversi gruppi di severità IGF - 1 erano sovrapponibili in termini di genere ( $p= 0,11$ ), età media ( $p= 0,21$ ), parametri metabolici analizzati ( $p= 0,15 - 0,54$ ) ed indici di malattia ( $p= 0,14 - 0,28$ ). Non vi erano associazioni significative tra severità di malattia ed età ( $p= 0,09$ ) o genere ( $p= 0,67$ ), ma una maggior severità IGF - 1 si associava,

oltre che a maggiori livelli di IGF - 1 ( $\beta= 0,96$ ,  $p= 0,00$ ), a maggiori livelli glicemici ( $\beta= 0,87$ ,  $p= 0,01$ ). Non vi erano correlazioni statisticamente significative tra grado di severità e GH, HbA1c, lipidi sierici ( $p= 0,09 - 0,99$ ). Stratificando i partecipanti sulla base dei livelli di GH random, i 3 pazienti controllati (43 %) avevano - ovviamente - una malattia di grado 0, mentre 3 pazienti (43 %) avevano una malattia di grado 1 ed 1 paziente (14 %) aveva una malattia di grado 4. Questo paziente (M, 46 anni) è stato eliminato dalle analisi inferenziali riguardanti il GH, poiché i livelli così elevati di GH erano conseguenti alla terapia con il suo antagonista Pegvisomant, pertanto non attendibili. Una volta eliminato tale paziente, i diversi gruppi di severità risultavano sovrapponibili in termini di genere ( $p= 1,00$ ), età media ( $p= 0,72$ ), parametri metabolici analizzati ( $p= 0,26 - 0,96$ ) ed IGF - 1 ( $p= 0,26$ ), mentre differivano in maniera statisticamente significativa in termini di GH (grado 1  $1,56 \pm 0,35$  vs grado 2  $0,18 \pm 0,11$  ng/mL  $p= 0,02$ ) ed IGFBP - 3 (grado 1  $6,83 \pm 1,38$  vs grado 2  $3,88 \pm 0,93$  mcg/mL  $p= 0,04$ ), significativamente più elevati nei pazienti con malattia più severa. Non vi erano associazioni significative tra severità di malattia ed età ( $p= 0,72$ ), genere ( $p= 1,00$ ), assetto glicometabolico ( $p= 0,26 - 0,93$ ) ed IGF - 1 ( $p= 0,26$ ), mentre la severità GH era significativamente correlata, oltre che coi livelli di GH ( $\beta= 0,89$   $p= 0,02$ ), con quelli di IGFBP - 3 ( $\beta= 0,84$   $p= 0,04$ ).

Parametro	Maschi (Media $\pm$ DS)	Femmine (Media $\pm$ DS)	P
GH (ng/mL)	0,86 $\pm$ 0,47	1,26 $\pm$ 0,59	0,45
IGF - 1 (microg/L)	284 $\pm$ 11	216 $\pm$ 129	0,41
IGFBP - 3 (mcg/mL)	5,84 $\pm$ 2,31	5,55 $\pm$ 2,00	0,87
Glicemia (mg/dL)	108 $\pm$ 19	87 $\pm$ 15	0,16
HbA1c (mmol/mol)	45 $\pm$ 9	39 $\pm$ 4	0,25
Colesterolo Totale (mg/dL)	177 $\pm$ 27	221 $\pm$ 39	0,18
Colesterolo HDL (mg/dL)	55 $\pm$ 9	75 $\pm$ 26	0,23
Colesterolo LDL (mg/dL)	101 $\pm$ 31	127 $\pm$ 15	0,27
Trigliceridi (mg/dL)	107 $\pm$ 42	82 $\pm$ 30	0,39

Tabella 16. Differenze di genere nei parametri di malattia T0.

Parametro	Remissione (Media $\pm$ DS)	Attiva (Media $\pm$ DS)	P
GH (ng/ml)	1,05 $\pm$ 0,50	1,20 $\pm$ 0,68	0,77
IGF - 1 (microg/L)	153 $\pm$ 32	315 $\pm$ 61	0,01
IGFBP - 3 (mcg/mL)	4,65 $\pm$ 1,05	6,44 $\pm$ 2,24	0,26
Glicemia (mg/dL)	79 $\pm$ 1	109 $\pm$ 15	0,02
HbA1c (mmol/mol)	38 $\pm$ 3	45 $\pm$ 8	0,19
Colesterolo Totale (mg/dL)	228 $\pm$ 53	185 $\pm$ 27	0,24
Colesterolo HDL (mg/dL)	81 $\pm$ 29	56 $\pm$ 7	0,23
Colesterolo LDL (mg/dL)	127 $\pm$ 22	108 $\pm$ 29	0,47
Trigliceridi (mg/dL)	72 $\pm$ 28	108 $\pm$ 35	0,20

Tabella 17. Differenze nei parametri di malattia in relazione allo stato di malattia T0.

Non si sono evidenziate correlazioni statisticamente significative tra i parametri di malattia e l'età dei pazienti ( $p= 0,14 - 0,74$ ), mentre i parametri glicometabolici fortemente correlati con l'età sono risultati Glicemia ( $\beta= 0,81$   $p= 0,03$ ), HbA1c ( $\beta= 0,86$   $p= 0,01$ ), Trigliceridi ( $\beta= 0,89$   $p= 0,01$ ). I livelli di GH sono risultati significativamente correlati, e in maniera forte, unicamente con quelli di IGFBP - 3 ( $\beta= 0,82$   $p= 0,04$ ). Non si sono evidenziate correlazioni significative tra GH ed IGF - 1 ( $p= 0,29$ ) né tra GH e parametri glicolipidici ( $p= 0,42 - 0,98$ ); stesso dicasi per IGF - 1 ed IGFBP - 3 ( $p= 0,14$ ) e per IGF - 1 e parametri metabolici ( $p= 0,12 - 0,66$ ), fatta eccezione per una correlazione significativa, di grado forte, con i livelli glicemici ( $\beta= 0,78$   $p= 0,04$ ). I livelli di IGFBP - 3 non erano associati significativamente a nessuno dei parametri metabolici ( $p= 0,18 - 0,92$ ).

Come atteso, i livelli glicemici correlavano significativamente ed in modo importante con i valori di HbA1c ( $\beta= 0,90$   $p= 0,01$ ) e con i livelli di Trigliceridi ( $\beta= 0,85$   $p= 0,02$ ); HbA1c e Trigliceridi erano anch'essi significativamente correlati tra loro in modo forte ( $\beta= 0,94$   $p= 0,00$ ), mentre HbA1c - e non la Glicemia - era correlata significativamente e in senso negativo con Colesterolo Totale ( $\beta= - 0,84$   $p= 0,04$ ) e Colesterolo LDL ( $\beta= - 0,92$   $p= 0,01$ ). I livelli di HDL erano correlati significativamente coi livelli di Colesterolo Totale ( $\beta= 0,87$   $p= 0,02$ ) e negativamente con i Trigliceridi ( $\beta= - 0,75$   $p= 0,05$ ).

<b>Parametro</b>	<b>Media <math>\pm</math> DS (range)</b>
<b>Peso (Kg)</b>	81,2 $\pm$ 17,6 (55,6 - 103,5)
<b>Altezza (cm)</b>	167 $\pm$ 11 (154 - 184)
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,0 $\pm$ 4,4 (20,9 - 33,6)
<b>Circonferenza Vita (cm)</b>	96,6 $\pm$ 14,0 (74,5 - 112,0)

Tabella 18. Parametri antropometrici T0.

Suddividendo i pazienti in gruppi sulla base del BMI, si distinguevano 1 paziente (14 %) normopeso, 2 pazienti (29 %) sovrappeso e 4 pazienti (57 %) obesi, tutti con obesità di grado 1. I diversi gruppi BMI erano sovrapponibili in termini di genere ( $p= 0,19$ ), età media ( $p= 0,24$ ), alimentazione domiciliare ( $p= 0,14 - 0,60$ ), parametri metabolici analizzati ( $p= 0,09 - 0,34$ ), misure antropometriche ( $p= 0,09$  per peso, BMI, Circonferenza Vita) ed indici di malattia ( $p= 0,09 - 0,67$ ), ma differivano per stato di attività di malattia: i 4 pazienti con acromegalia attiva corrispondevano ai 4 pazienti obesi ( $p= 0,05$ ).

Non vi erano associazioni significative tra presenza di Sovrappeso/Obesità ed età ( $p=0,16$ ) o genere ( $p= 0,37$ ), ma questi si associavano, oltre che a peso, BMI e Circonferenza Vita

maggiori (rispettivamente  $\beta= 0,87$   $p= 0,01$ ,  $\beta= 0,94$   $p= 0,00$  e  $\beta= 0,95$   $p= 0,00$ ), anche a maggiori livelli di IGF - 1 ( $\beta= 0,86$ ,  $p= 0,01$ ), maggiori livelli glicemici ( $\beta= 0,76$ ,  $p= 0,04$ ) e minori HDL ( $\beta= -0,86$   $p= 0,01$ ). Non vi erano correlazioni statisticamente significative tra sovrappeso/obesità e GH, IGFBP - 3 e gli altri parametri glicometabolici ( $p= 0,08 - 0,54$ ).

Parametro	Maschi (Media $\pm$ DS)	Femmine (Media $\pm$ DS)	P
Peso (Kg)	95,9 $\pm$ 12,5	70,2 $\pm$ 11,7	0,04
Altezza (cm)	175 $\pm$ 12	161 $\pm$ 6	0,10
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	31,2 $\pm$ 0,6	27,3 $\pm$ 5,4	0,27
Circonferenza Vita (cm)	108,3 $\pm$ 3,2	87,9 $\pm$ 12,1	0,04

Tabella 19. Differenze di genere nei parametri antropometrici T0.

Parametro	Remissione (Media $\pm$ DS)	Attiva (Media $\pm$ DS)	P
Peso (Kg)	65,6 $\pm$ 8,8	92,9 $\pm$ 11,8	0,02
Altezza (cm)	162 $\pm$ 7	171 $\pm$ 13	0,30
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25,2 $\pm$ 4,1	31,8 $\pm$ 1,3	0,03
Circonferenza Vita (cm)	83,2 $\pm$ 9,3	106,8 $\pm$ 4,1	0,01

Tabella 20. Differenze nei parametri antropometrici in relazione allo stato di malattia T0.

Peso e BMI erano fortemente correlati tra loro ( $\beta= 0,75$   $p= 0,05$ ), ma ancor più forti erano le associazioni riscontrate tra Circonferenza Vita e peso ( $\beta= 0,81$   $p= 0,03$ ) e tra Circonferenza Vita e BMI ( $\beta= 0,91$   $p= 0,00$ ).

Non si sono evidenziate correlazioni statisticamente significative tra le misure antropometriche e l'età dei pazienti ( $p= 0,10 - 0,71$ ), né differenze nella loro distribuzione tra le varie classi di severità GH ( $p= 0,17 - 0,41$ ) e severità IGF - 1 ( $p= 0,14 - 0,16$ ).

Mentre per GH e IGFBP - 3 non si evidenziavano associazioni significative coi parametri antropometrici misurati ( $p= 0,21 - 0,71$ ), i livelli di IGF- 1 correlavano in maniera forte con BMI ( $\beta= 0,90$   $p= 0,01$ ) e Circonferenza Vita ( $\beta= 0,80$   $p= 0,03$ ).

Peso, BMI e Circonferenza Vita correlavano significativamente ( $p= 0,01$ ) in maniera forte e negativa con la percentuale di proteine contenuta nella dieta domiciliare (peso  $\beta= - 0,86$ , BMI  $\beta= - 0,89$ , CV  $\beta= - 0,87$ ), ma non con la quantità di proteine espressa in grammi né con le Kcal introdotte giornalmente ( $0,09 - 0,84$ ).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra peso e parametri di compenso glicometabolico ( $p= 0,09 - 0,74$ ), mentre un maggiore BMI risultava significativamente associato unicamente a bassi livelli di HDL ( $\beta= - 0,90$   $p= 0,01$ ).

La Circonferenza Vita era direttamente correlata alla Glicemia ( $\beta= 0,81$   $p= 0,03$ ) ed inversamente a Colesterolo Totale ( $\beta= - 0,88$   $p= 0,02$ ) ed HDL ( $\beta= - 0,83$   $p= 0,02$ ).

<b>Parametro</b>	<b>Media <math>\pm</math> DS (range)</b>
<b>Angolo di Fase (<math>^{\circ}</math>)</b>	5,2 $\pm$ 1,0 (4,0 - 6,6)
<b>Na/K scambiabile</b>	1,2 $\pm$ 0,2 (1,0 - 1,5)
<b>Massa Cellulare (Kg)</b>	28,9 $\pm$ 5,4 (24,0 - 38,0)
<b>Massa Cellulare (%)</b>	48,8 $\pm$ 5,5 (41,7 - 56,4)
<b>Massa Grassa (Kg)</b>	21,2 $\pm$ 6,1 (10,7 - 30,3)
<b>Massa Grassa (%)</b>	26,1 $\pm$ 5,9 (19,2 - 36,1)
<b>Massa Magra (Kg)</b>	60,0 $\pm$ 14,5 (44,9 - 81,8)
<b>Massa Magra (%)</b>	73,9 $\pm$ 5,9 (63,9 - 80,8)
<b>Massa Muscolare (Kg)</b>	36,3 $\pm$ 6,9 (29,9 - 48,0)
<b>Massa Muscolare (%)</b>	45,1 $\pm$ 4,7 (39,2 - 53,8)
<b>Acqua Totale (L)</b>	45,0 $\pm$ 10,4 (32,9 - 59,9)
<b>Acqua Totale (%)</b>	55,4 $\pm$ 3,3 (51,1 - 59,2)
<b>Acqua Extracellulare (L)</b>	22,9 $\pm$ 7,1 (14,9 - 32,1)
<b>Acqua Extracellulare (%)</b>	50,3 $\pm$ 5,2 (43,2 - 57,1)
<b>Metabolismo Basale (Kcal)</b>	1587,3 $\pm$ 156,2 (1445,4 - 1853,7)
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,0 $\pm$ 4,4 (20,9 - 33,6)
<b>BCMI</b>	10,3 $\pm$ 1,1 (9,2 - 12,1)

Tabella 21. Parametri BIA T0.

L'analisi del Biavector mostrava 1 individuo atletico (14 %) e 6 obesi (86 %), mentre il Biagram mostrava uno stato di normoidratazione (ECM/BCM 0,95 - 1,0) in 2 soggetti (29 %) e di iperidratazione (ECM/BCM > 1,0) in 5 soggetti (71 %).

Non vi erano differenze statisticamente significative in termini di età, negli indici di malattia, di compenso glicometabolico e nei parametri antropometrici tra individui con diverso Biavector ( $p= 0,29 - 1,00$ ) e con diverso Biagram ( $p= 0,08 - 0,88$ ).

I dati estrapolati dalla BIA non differivano significativamente in rapporto a: severità GH ( $p= 0,09 - 0,73$ ), severità IGF - 1 ( $p= 0,14 - 0,60$ ), stato di diabete ( $p= 0,16 - 0,95$ ), classi di peso ottenute con calcolo del BMI ( $p= 0,09 - 0,54$ ) e visivamente con Biavector ( $p= 0,29 - 0,57$ ), mentre si documentavano differenze significative in rapporto al genere:

Parametro	Maschi (Media ± DS)	Femmine (Media ± DS)	P
Angolo di Fase (°)	4,3 ± 0,4	5,8 ± 0,6	0,02
Na/K scambiabile	1,4 ± 0,6	1,1 ± 0,1	0,00
Massa cellulare (Kg)	32,1 ± 6,9	26,5 ± 2,9	0,19
Massa Cellulare (%)	43,7 ± 2,5	53,7 ± 3,2	0,01
Massa Grassa (Kg)	22,8 ± 2,2	20,0 ± 8,1	0,59
Massa Grassa (%)	24,1 ± 3,8	27,6 ± 7,2	0,48
Massa Magra (Kg)	73,0 ± 12,3	50,2 ± 4,4	0,07
Massa Magra (%)	75,9 ± 3,8	72,4 ± 7,2	0,48
Massa Muscolare (Kg)	41,0 ± 8,2	32,7 ± 3,5	0,12
Massa Muscolare (%)	42,5 ± 3,8	47,1 ± 4,8	0,23
Acqua Totale (L)	54,8 ± 6,7	37,7 ± 4,5	0,01
Acqua Totale (%)	57,2 ± 1,6	54,1 ± 3,8	0,25
Acqua Extracellulare (L)	30,1 ± 2,8	17,6 ± 1,9	0,00
Acqua Extracellulare (%)	55,2 ± 2,4	46,7 ± 3,0	0,01
Metabolismo Basale (Kcal)	1680,1 ± 199,3	1517,7 ± 85,1	0,20
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	31,2 ± 0,6	27,3 ± 5,4	0,27
BCMI	10,4 ± 1,2	10,3 ± 1,3	0,91

Tabella 22. Parametri BIA in rapporto al genere T0.

Oltre che un maggiore BMI (come già visto in parametri antropometrici), i pazienti con malattia attiva avevano una significativa differenza rispetto a quelli con malattia spenta nel contenuto di Acqua Totale ed Extracellulare, rispettivamente  $51,9 \pm 8,1$  vs  $35,9 \pm 3,3$  ( $p=0,02$ ) e  $27,3 \pm 6,2$  vs  $17,2 \pm 2,2$  ( $p=0,05$ ). I pazienti iperidratati ( $ECM/BMC > 1$ ) avevano Angolo di Fase e % Massa Cellulare significativamente inferiori e % Acqua Extracellulare significativamente superiore (rispettivamente  $p=0,02$ ,  $0,03$  e  $0,03$ ) rispetto ai normoidratati. Le differenze in termini di Massa Grassa ( $p=0,05$ ), % Massa Muscolare ( $p=0,03$ ) e BMI ( $p=0,03$ ) evidenziate in rapporto alla presenza di dislipidemia, sono da imputare allo stile di vita estremamente attivo della paziente dislipidemica (l'unica atletica secondo il Biavector), che presentava minor Massa Grassa e BMI e maggior % Massa Muscolare rispetto ai normolipidemicici. Nessuno dei parametri calcolati dalla BIA correlava significativamente con l'età dei pazienti ( $p=0,10 - 0,97$ ). I livelli di IGF - 1 correlavano in maniera forte e significativa con Massa Grassa ( $\beta=0,89$   $p=0,01$ ), BMI ( $\beta=0,90$   $p=0,01$ ) e BCMI ( $\beta=0,77$   $p=0,04$ ), mentre quelli di GH erano inversamente correlati alla quantità di acqua corporea totale  $\beta=-0,84$   $p=0,04$ . Non sono state rilevate associazioni tra parametri BIA ed IGFBP - 3, anche se la correlazione tra IGFBP - 3 e BCMI raggiungeva quasi la significatività statistica ed era di grado forte ( $\beta=0,73$   $p=0,06$ ).

<b>Parametro</b>	<b>Media <math>\pm</math> DS (range)</b>
<b>BMD intero (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1,231 $\pm$ 0,200 (0,896 - 1,451)
<b>T intero (%)</b>	106 $\pm$ 11 (87 - 116)
<b>T Score intero</b>	0,9 $\pm$ 1,7 (- 1,8 - 2,5)
<b>Z intero (%)</b>	106 $\pm$ 10 (90 - 118)
<b>Z Score intero</b>	0,9 $\pm$ 1,3 (- 1,4 - 2,4)
<b>Grasso Androide (%)</b>	38,6 $\pm$ 4,1 (33,3 - 43,7)
<b>Grasso Ginoide (%)</b>	35,8 $\pm$ 7,7 (26,5 - 47,6)
<b>Grasso A/G</b>	1,1 $\pm$ 0,3 (0,8 - 1,5)

Tabella 23. Parametri DEXA T0.

Nessuno dei pazienti aveva indici densitometrici compatibili con osteoporosi. I dati estrapolati dalla DEXA non differivano significativamente in rapporto a: stato di malattia ( $p= 0,07 - 0,81$ ), severit  GH ( $p= 0,37 - 0,94$ ), severit  IGF - 1 ( $p= 0,23 - 0,67$ ), stato di diabete ( $p= 0,11 - 0,90$ ), presenza di dislipidemia ( $p= 0,14 - 0,76$ ), classi di peso ( $p= 0,15 - 0,29$ ), mentre in rapporto al genere, l'unica differenza significativa rilevata era quella relativa al rapporto tra Grasso Androide e Ginoide (M  $1,3 \pm 0,2$  vs F  $0,9 \pm 0,1$ ,  $p= 0,02$ ).

Tra i parametri calcolati dalla DEXA, l'unico che correlava significativamente, peraltro in maniera forte, con l'et  dei pazienti era la % Grasso Androide ( $\beta= 0,82$ ,  $p= 0,05$ ). N  i livelli di GH n  quelli di IGF - 1 n  quelli di IGFBP - 3 risultavano significativamente correlati con gli indici DEXA ( $p= 0,68 - 0,85$  per GH,  $p= 0,27 - 0,79$  per IGF - 1,  $p= 0,09 - 0,98$  per IGFBP - 3). Nonostante il tessuto osseo rientri nella Free Fat Mass, nessuno degli indici densitometrici era significativamente correlato con la massa magra calcolata dalla BIA ( $p= 0,09 - 0,99$ ), n  le % Grasso Androide e Ginoide correlavano con la Massa Grassa calcolata dalla BIA ( $p= 0,44-0,99$ ).

## 7.2 Dal Tempo 0 al Tempo 1

Dopo il primo mese di dieta i parametri antropometrici si sono modificati come segue:

Parametro	$\Delta T0 - T1$ Media $\pm$ DS (range)
Peso (Kg)	$-1,7 \pm 1,7$ (- 4,0 – + 0,3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	$-0,7 \pm 0,6$ (- 1,6 – + 0,1)
Circonferenza Vita (cm)	$-3,2 \pm 3,0$ (- 6,5 – + 1,0)

Tabella 24. Parametri antropometrici da T0 a T1.

Un paziente è passato da uno stato di obesità a uno stato di sovrappeso, descritto in dettaglio nella sezione monitoraggio.

La variazione dei parametri antropometrici era sovrapponibile tra i due generi ( $p=0,54 - 0,83$ ), indipendente dall'età ( $p=0,11 - 0,27$ ) e non differiva in relazione a stato di malattia ( $p=0,22 - 0,34$ ), severità IGF - 1 ( $p=0,14 - 0,36$ ) e aderenza alla dieta ( $p=0,11 - 0,73$ ). Solo la variazione della Circonferenza Vita differiva significativamente tra le varie classi di severità GH, con un calo nettamente superiore nei pazienti con severità 1 rispetto a quelli con severità 0 ( $-6,2 \pm 0,3$  vs  $-0,8 \pm 2,0$  cm,  $p=0,01$ ).

Parametro	$\Delta T0-T1$ media $\pm$ DS (range)
Angolo di Fase (°)	$0,5 \pm 0,5$ (- 0,1 – + 1,2)
Massa Cellulare (Kg)	$2,8 \pm 3,8$ (- 0,3 – + 10,5)
Massa Cellulare (%)	$23,2 \pm 6,5$ (12,3 – 29,5)
Massa Grassa (Kg)	$-2,9 \pm 3,5$ (- 9,8 – + 0,7)
Massa Grassa (%)	$-2,7 \pm 3,5$ (- 9,5 – + 0,9)
Massa Magra (Kg)	$1,2 \pm 4,0$ (- 1,0 – + 10,1)
Massa Magra (%)	$2,7 \pm 3,5$ (- 0,9 – + 9,5)
Massa Muscolare (Kg)	$3,0 \pm 4,3$ (- 0,3 – + 11,9)
Massa Muscolare (%)	$4,2 \pm 4,2$ (- 0,2 – + 11,4)
Acqua Totale (L)	$1,0 \pm 2,8$ (- 0,4 – + 7,4)
Acqua Totale (%)	$2,0 \pm 2,6$ (- 0,7 – + 7,0)
Acqua Extracellulare (L)	$-1,1 \pm 1,3$ (- 3,4 – 0,0)
Acqua Extracellulare (%)	$-3,0 \pm 3,0$ (- 7,3 – + 0,3)
Metabolismo Basale (L)	$80,0 \pm 111,1$ (304,0 - 312,2)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	$-0,6 \pm 0,6$ (- 1,5 – + 0,1)
BCMI	$0,9 \pm 1,1$ (- 0,1 – + 3,1)

Tabella 25. Parametri BIA da T0 a T1.

2 pazienti hanno normalizzato lo stato di idratazione passando da un ECM/BCM  $> 1,00$  a un ECM/BCM  $0,95 - 1,00$  descritto in dettaglio nella sezione monitoraggio.



L'Angolo di Fase ( $p= 0,01$ ), la Massa Cellulare in g ( $p= 0,04$ ), la % di Massa Muscolare ( $p= 0,02$ ) e il BCMI ( $p= 0,03$ ) aumentavano di più nei M, mentre la % di Massa Cellulare subiva un incremento maggiore nelle F ( $p= 0,04$ ). La % Acqua Extracellulare si riduceva di più nei maschi ( $p= 0,01$ ). Non vi erano differenze di genere nella variazione della Massa Grassa, nella Massa Magra, nella Massa Muscolare in g, nell'Acqua Totale, nella quota di Acqua Extracellulare, nel Metabolismo Basale e nel BMI ( $p= 0,06 - 0,86$ ).

La variazione dei parametri BIA era indipendente dall'età ( $p= 0,06 - 0,96$ ) e non differiva in relazione a aderenza alla dieta ( $p= 0,07 - 1,00$ ), severità GH ( $p= 0,40 - 1,00$ ) e severità IGF - 1 ( $p= 0,14 - 0,39$ ). Tuttavia, vi erano differenze significative in relazione allo stato di malattia nei seguenti parametri: Angolo di Fase ( $p= 0,02$ ), % Massa Muscolare ( $p= 0,03$ ) molto più aumentati e % Acqua Extracellulare ( $p= 0,03$ ) molto più ridotta nei pazienti con malattia attiva rispetto a quelli con malattia spenta. La dieta modifica i parametri nei pazienti con attività di malattia mentre non sembra influenzare i pazienti in fase di remissione.

### 7.3 Tempo 1 (T1)

Aderenza alla dieta: il 71 % (5) dei pazienti è risultato pienamente compliant al regime dietetico impostato, mentre 2 pazienti (29 %) non lo hanno rispettato. Si trattava di 2 F con malattia spenta.

Parametro	Media $\pm$ DS (range)
Peso (Kg)	79,4 $\pm$ 17,5 (53,5 - 103,8)
Altezza (cm)	167 $\pm$ 11 (154 - 184)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28,3 $\pm$ 4,2 (20,1 - 32,4)
Circonferenza Vita (cm)	93,4 $\pm$ 12,6 (74,0 - 109,0)

Tabella 26. Parametri antropometrici T1.

Suddividendo i pazienti in gruppi sulla base del BMI, si distinguevano 1 paziente (14 %) Normopeso, 3 pazienti (43 %) Sovrappeso e 3 pazienti (43 %) obesi, tutti con Obesità di grado 1. I diversi gruppi BMI erano sovrapponibili in termini di genere ( $p= 0,19$ ), età media ( $p= 0,24$ ), dieta impostata ( $p= 0,28 - 0,69$ ), parametri metabolici di partenza ( $p= 0,09 - 0,34$ ), misure antropometriche di partenza e al T1 ( $p= 0,09$ ) ed indici di malattia di partenza ( $p= 0,09 - 0,67$ ), ma differivano per stato di attività di malattia: i 4 pazienti con acromegalia attiva era tutti o obesi o sovrappeso ( $p= 0,05$ ). Non vi erano associazioni significative tra presenza di sovrappeso/obesità ed età ( $p= 0,50$ ) o genere ( $p= 0,57$ ).

Una maggiore classe BMI al T1 si associava a maggiori peso e BMI di partenza (rispettivamente,  $\beta= 0,91$  e  $0,86$   $p= 0,01$ ) e al T1 (rispettivamente,  $\beta= 0,91$  e  $0,89$   $p= 0,01$ ), mentre non si associava significativamente ai valori di Circonferenza Vita (per T0  $p= 0,06$ ; per T1  $p= 0,08$ ). Sovrappeso e obesi avevano maggiori livelli di IGF - 1 ( $\beta= 0,79$ ,  $p= 0,04$ ) e minori HDL ( $\beta= - 0,76$   $p= 0,05$ ) al T0. Spariva invece la correlazione con la Glicemia basale ( $p= 0,33$ ) e si confermavano non significative le associazioni con GH, IGFBP - 3 e gli altri parametri glicometabolici ( $p= 0,08 - 0,94$ ).

Parametro	Maschi (Media $\pm$ DS)	Femmine (Media $\pm$ DS)	P
Peso (Kg)	93,6 $\pm$ 14,1	68,8 $\pm$ 11,4	0,05
Altezza (cm)	175 $\pm$ 12	161 $\pm$ 6	0,10
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30,4 $\pm$ 0,5	26,8 $\pm$ 5,3	0,30
Circonferenza vita (cm)	104,8 $\pm$ 4,0	84,9 $\pm$ 8,9	0,02

Tabella 27. Differenze di genere nei parametri antropometrici al T1.

Parametro	Remissione (Media $\pm$ DS)	Attiva (Media $\pm$ DS)	P
Peso (Kg)	64,8 $\pm$ 9,8	90,5 $\pm$ 13,1	0,04
Altezza (cm)	162 $\pm$ 7	171 $\pm$ 13	0,30
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24,9 $\pm$ 4,6	30,9 $\pm$ 1,1	0,05
Circonferenza vita (cm)	81,3 $\pm$ 6,7	102,5 $\pm$ 5,7	0,01

Tabella 28. Differenze nei parametri antropometrici in relazione allo stato di malattia al T1.

Al T1 si confermava che peso e BMI erano fortemente correlati tra loro ( $\beta= 0,75$   $p= 0,05$ ), ma ancor più forti erano le associazioni riscontrate tra Circonferenza Vita e peso ( $\beta= 0,79$   $p= 0,04$ ) e tra Circonferenza Vita e BMI ( $\beta= 0,81$   $p= 0,03$ ). Non si sono evidenziate correlazioni statisticamente significative tra le misure antropometriche e l'età dei pazienti ( $p= 0,17 - 0,81$ ), né differenze nella loro distribuzione tra le varie classi di severità GH ( $p= 0,13 - 0,63$ ) e severità IGF - 1 ( $p= 0,16$ ).

Mentre si confermavano la mancanza di associazioni significative tra GH/IGFBP - 3 e parametri antropometrici misurati al T1 ( $p= 0,20 - 0,94$ ) e la presenza di forte correlazione tra i livelli di IGF - 1 e BMI al T1 ( $\beta= 0,85$   $p= 0,02$ ), la correlazione tra IGF - 1 e Circonferenza Vita perdeva di significatività ( $p= 0,06$ ).

Si annullavano le correlazioni significative precedentemente evidenziate tra i parametri antropometrici e contenuto calorico e proteico sia in grammi che in % della dieta somministrata da T0 a T1 ( $p= 0,06 - 0,74$ ).

Si confermava l'assenza di correlazioni statisticamente significative tra peso e parametri di compenso glicometabolico analizzati pre - dieta ( $p= 0,09 - 0,77$ ). Persistevano però l'associazione tra maggiore BMI e bassi livelli di HDL ( $\beta= - 0,91 p= 0,01$ ), quelle tra Circonferenza Vita e Glicemia ( $\beta= 0,80 p= 0,03$ ), Circonferenza Vita e Colesterolo Totale ( $\beta= - 0,86 p= 0,03$ ) e Circonferenza Vita ed HDL ( $\beta= - 0,78 p= 0,04$ ).

<b>Parametro</b>	<b>Media <math>\pm</math> DS (range)</b>
<b>Angolo di Fase (<math>^{\circ}</math>)</b>	5,7 $\pm$ 0,7 (5,2 - 7,1)
<b>Na/K scambiabile</b>	1,2 $\pm$ 0,1 (1,0 - 1,3)
<b>Massa Cellulare (Kg)</b>	31,6 $\pm$ 8,0 (24,1 - 44,1)
<b>Massa Cellulare (%)</b>	52,0 $\pm$ 3,3 (49,3 - 58,7)
<b>Massa Grassa (Kg)</b>	18,2 $\pm$ 5,5 (8,8 - 26,8)
<b>Massa Grassa (%)</b>	23,4 $\pm$ 7,2 (14,8 - 33,1)
<b>Massa Grassa (Kg)</b>	61,2 $\pm$ 16,9 (44,7 - 88,4)
<b>Massa Magra (%)</b>	76,6 $\pm$ 7,2 (66,9 - 85,2)
<b>Massa Muscolare (Kg)</b>	39,2 $\pm$ 10,0 (29,6 - 54,9)
<b>Massa Muscolare (%)</b>	49,3 $\pm$ 4,0 (43,7 - 55,4)
<b>Acqua Totale (L)</b>	45,9 $\pm$ 12,2 (32,7 - 64,7)
<b>Acqua Totale (%)</b>	57,5 $\pm$ 4,7 (50,4 - 62,4)
<b>Acqua Extracellulare (L)</b>	21,8 $\pm$ 6,5 (14,9 - 31,9)
<b>Acqua Extracellulare (%)</b>	47,3 $\pm$ 3,0 (41,2 - 49,8)
<b>Metabolismo basale (Kcal)</b>	1667,3 $\pm$ 230,4 (1448,8 - 2028,0)
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,3 $\pm$ 4,2 (20,0 - 32,4)
<b>BCMI</b>	11,2 $\pm$ 1,6 (9,1 - 13,0)

Tabella 29. Parametri BIA T1.

L'analisi del Biavector confermava la presenza di 1 individuo atletico (14 %) e 6 obesi (86 %), mentre il Biagram mostrava uno stato di normoidratazione (ECM/BCM 0,95 - 1,0) in 4 soggetti (57 %) e di iperidratazione (ECM/BCM > 1,0) in 3 soggetti (43 %). Non vi erano differenze statisticamente significative in termini di età, negli indici di malattia e compenso glicometabolico basali e nei parametri antropometrici tra individui con diverso Biavector ( $p= 0,29 - 1,00$ ) e con diverso Biagram ( $p= 0,06 - 1,00$ ) al T1. Si confermava che i dati estrapolati dalla BIA al T1 non differivano significativamente in rapporto a: severità GH ( $p= 0,13 - 0,57$ ), severità IGF - 1 ( $p= 0,14 - 0,77$ ), stato di diabete ( $p= 0,26 - 0,96$ ), classi di peso ottenute con calcolo del BMI ( $p= 0,07 - 0,88$ ) e visivamente con Biavector ( $p= 0,29 - 1,00$ ).

Rispetto a T0, la BIA eseguita a T1 documentava le seguenti differenze di genere: Massa Cellulare ( $p= 0,05$ ), Massa Magra ( $p= 0,02$ ), Massa Muscolare ( $p= 0,04$ ), Metabolismo Basale ( $p= 0,05$ ) superiori nei M. Si confermava una differenza di genere nella quota di Na/K

scambiabile, di Acqua Totale ed Extracellulare (maggiori nei M,  $p= 0,03$ ,  $0,01$  e  $0,01$  rispettivamente), mentre l'Angolo di Fase e la % di Acqua Extracellulare erano diventati sovrapponibili tra M e F ( $p= 0,17$  e  $0,14$ , rispettivamente).

Rispetto ai pazienti con malattia spenta, nei pazienti con malattia attiva si evidenziavano al T1 livelli significativamente superiori di BMI ( $p= 0,05$ ), BCMI ( $p= 0,01$ ), Massa Cellulare ( $p= 0,05$ ), Massa Muscolare ( $p= 0,05$ ), Acqua Totale ( $p= 0,03$ ) e Metabolismo Basale ( $p= 0,05$ ).

Pazienti iperidratati ( $ECM/BMC > 1$ ) e normoidratati ( $ECM/BCM 0,95 - 1,00$ ) differivano al T1 in termini di Na/K scambiabile ( $p= 0,03$ ), Massa Cellulare ( $p= 0,05$ ), Massa Magra ( $p= 0,02$ ), Massa Muscolare ( $p= 0,04$ ), Acqua Totale ( $p= 0,01$ ), Acqua Extracellulare ( $p= 0,01$ ), Metabolismo Basale ( $p= 0,05$ ). Questi parametri erano tutti significativamente più elevati negli iperidratati. Come a T0, la paziente dislipidemica presentava Massa Grassa e BMI significativamente inferiori rispetto agli altri ( $p= 0,05$  e  $0,01$  rispettivamente), ma al T1 risultavano annullate dal punto di vista statistico le differenze di % Massa Muscolare ( $p= 0,10$ ) precedentemente evidenziate. Nessuno dei parametri calcolati dalla BIA correlava significativamente con l'età dei pazienti ( $p= 0,06 - 1,00$ ).

Per quanto riguarda i livelli di IGF - 1 basali, questi persistevano fortemente correlati con BMI T1 ( $\beta= 0,85$   $p= 0,02$ ) e BCMI T1 ( $\beta= 0,87$   $p= 0,01$ ), ma non correlavano più con la Massa Grassa ( $p= 0,09$ ).

I livelli basali di GH avevano perso qualsiasi correlazione statisticamente significativa con i parametri BIA T1 ( $p= 0,06 - 0,98$ ). Rispetto al T0, invece, il BCMI del T1 risultava significativamente correlato con i livelli di IGFBP - 3 ( $\beta= 0,75$   $p= 0,05$ ).

## 7.4 Tempo (T3)

Aderenza alla dieta: 6/7 pazienti (86 %) sono risultati aderenti al regime dietetico proposto, mentre 1 solo paziente (14 %) persisteva non compliant.

Dei 3 pazienti che a T0 avevano un'acromegalia spenta, 2 (67 %) persistevano controllati e 1 aveva perso il controllo di malattia. Il paziente, donna, era diventata aderente alla dieta solo nell'ultimo mese e parzialmente.

A parità di terapia medica praticata, dopo 3 mesi di dieta 1 paziente dei 4 con acromegalia attiva (25 %) risultava controllato.

Non vi erano differenze di genere ( $p=0,86$ ) in rapporto allo stato di malattia, ma i pazienti con acromegalia non controllata avevano un'età media significativamente inferiore rispetto ai controllati/con malattia ancora spenta ( $49 \pm 6$  vs  $62 \pm 6$  anni,  $p=0,04$ ).

Presenza di diabete e dislipidemia non si erano modificati (1 M diabetico e 1 F dislipidemia come a T0), senza differenze di genere come a T0 ( $p=0,25$  e  $0,39$ , rispettivamente per diabete e dislipidemia).

Parametro	Media $\pm$ DS (range)
<b>GH (ng/mL)</b>	2,67 $\pm$ 2,71 (0,49 - 8,63)
<b>IGF - 1 (microg/L)</b>	211 $\pm$ 70 (115 - 297)
<b>IGFBP - 3 (mcg/mL)</b>	5,55 $\pm$ 1,77 (2,88 - 7,65)
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	92 $\pm$ 12 (80 - 113)
<b>HbA1c (mmol/mol)</b>	43 $\pm$ 5 (35 - 49)
<b>Colesterolo Totale (mg/dL)</b>	183 $\pm$ 39 (112 - 244)
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>	56 $\pm$ 21 (34 - 100)
<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>	109 $\pm$ 30 (45 - 136)
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	90 $\pm$ 26 (39 - 117)

Tabella 30. Parametri biochimici T3.

Parametro	Media $\pm$ DS (range)
<b>GH (ng/mL)</b>	2,70 $\pm$ 3,76 (0,53 - 10,30)
<b>IGF - 1 (microg/L)</b>	262 $\pm$ 96 (126 - 405)
<b>IGFBP - 3 (mcg/mL)</b>	6,04 $\pm$ 1,85 (3,2 - 8,3)
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	99 $\pm$ 19 (78 - 127)
<b>HbA1c (mmol/mol)</b>	43 $\pm$ 7 (35 - 55)
<b>Colesterolo Totale (mg/dL)</b>	199 $\pm$ 38 (147 - 265)
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>	66 $\pm$ 24 (48 - 113)
<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>	114 $\pm$ 26 (65 - 142)
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	98 $\pm$ 36 (50 - 144)

Tabella 31. Parametri biochimici T0.

Stratificando i partecipanti sulla base dei livelli di IGF - 1, i 3 pazienti controllati (42,9 %) avevano - ovviamente - una malattia di grado 0, mentre 2 pazienti (28,6 %) aveva una malattia di grado 1 e 2 pazienti (28,6 %) avevano una malattia di grado 2. Non vi erano più pazienti con malattia di grado 3.

I diversi gruppi di severità IGF - 1 erano sovrapponibili in termini di genere ( $p= 0,92$ ), età media ( $p= 0,20$ ), parametri metabolici analizzati ( $p= 0,11 - 0,91$ ) ed indici di malattia ( $p= 0,11 - 0,57$ ).

Non vi erano associazioni significative tra severità di malattia ed età ( $p= 0,10$ ) o genere ( $p= 0,87$ ), ma una maggior severità IGF - 1 si associava, oltre che a maggiori livelli di IGF - 1 ( $\beta= 0,85$ ,  $p= 0,01$ ) come accadeva in T0, anche a una maggiore HbA1c ( $\beta= 0,76$ ,  $p= 0,05$ ) e a maggiori livelli di Trigliceridi ( $\beta= 0,77$ ,  $p= 0,04$ ). Spariva invece la correlazione evidente al T0 tra IGF - 1 e Glicemia ( $p= 0,77$ ). Come in T0, neanche in T3 vi erano correlazioni statisticamente significative tra grado di severità e GH né tra grado di severità e Colesterolo Totale, HDL, LDL ( $p= 0,25 - 0,63$ ).

Stratificando i partecipanti sulla base dei livelli di GH random, 1 paziente (14,3 %) persisteva con una malattia di grado 0, 5 pazienti (71,4 %) avevano una malattia di grado 1 ed 1 paziente (14,3 %) aveva una malattia di grado 3, migliorata rispetto a T0 in termini di GH, seppure ribadiamo che questo parametro non può essere considerato attendibile in corso di terapia con Pegvisomant e per questo anche in T3 il suddetto paziente non è stato considerato per le analisi inferenziali relative al GH.

Una volta eliminato tale paziente, i diversi gruppi di severità risultavano sovrapponibili in termini di genere ( $p= 0,33$ ), età media ( $p= 0,18$ ), indici di malattia ( $p= 0,07$  per GH,  $0,16$  per IGF - 1,  $0,99$  per IGF - 1), assetto glicemico, HDL e Trigliceridi ( $p= 0,09 - 0,72$ ), mentre differivano per Colesterolo Totale e LDL, entrambi significativamente più elevati nei pazienti con severità GH maggiore ( $p= 0,05$  e  $0,01$ , rispettivamente) e correlati in maniera forte alla severità di malattia GH ( $\beta=0,80$   $p=0,05$  per Colesterolo Totale,  $\beta= 0,93$   $p= 0,01$  per LDL).

Non vi erano associazioni significative tra grado di severità GH e gli altri parametri glicometabolici ( $p= 0,09 - 0,73$ ), l'età ( $p= 0,18$ ), il genere ( $p= 0,10$ ) né i tre indici di malattia ( $p= 0,07 - 0,99$ ).

Parametro	Maschi (Media ± DS)	Femmine (Media ± DS)	P
<b>GH (ng/mL)</b>	0,79 ± 0,42	2,13 ± 0,28	0,13
<b>IGF - 1 (microg/L)</b>	244 ± 47	187 ± 80	0,32
<b>IGFBP - 3 (mcg/mL)</b>	5,50 ± 2,27	5,58 ± 1,68	0,96
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	95 ± 17	91 ± 11	0,68
<b>HbA1c (mmol/mol)</b>	46 ± 5	41 ± 4	0,24
<b>Colesterolo Totale (mg/dL)</b>	162 ± 44	200 ± 30	0,23
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>	49 ± 2	61 ± 28	0,52
<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>	90 ± 40	123 ± 12	0,17
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	103 ± 13	80 ± 30	0,28

Tabella 32. Differenze di genere nei parametri di malattia T3.

Parametro	Maschi (Media ± DS)	Femmine (Media ± DS)	P
<b>GH (ng/mL)</b>	0,86 ± 0,47	1,26 ± 0,59	0,45
<b>IGF - 1 (microg/L)</b>	284 ± 11	216 ± 129	0,41
<b>IGFBP - 3 (mcg/mL)</b>	5,84 ± 2,31	5,55 ± 2,00	0,87
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	108 ± 19	87 ± 15	0,16
<b>HbA1c (mmol/mol)</b>	45 ± 9	39 ± 4	0,25
<b>Colesterolo Totale (mg/dL)</b>	177 ± 27	221 ± 39	0,18
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>	55 ± 9	75 ± 26	0,23
<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>	101 ± 31	127 ± 15	0,27
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	107 ± 42	82 ± 30	0,39

Tabella 33. Differenze di genere nei parametri di malattia T0.

Parametro	Non controllata (Media ± DS)	Controllata (Media ± DS)	P
<b>GH (ng/mL)</b>	1,43 ± 0,80	2,18 ± 0,40	0,53
<b>IGF - 1 (microg/L)</b>	254 ± 40	154 ± 61	0,05
<b>IGFBP - 3 (mcg/mL)</b>	5,90 ± 2,10	5,09 ± 1,49	0,60
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	95 ± 17	89 ± 5	0,57
<b>HbA1c (mmol/mol)</b>	46 ± 3	39 ± 3	0,02
<b>Colesterolo Totale (mg/dL)</b>	166 ± 37	206 ± 33	0,20
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>	52 ± 4	61 ± 35	0,68
<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>	94 ± 33	129 ± 7	0,14
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	105 ± 12	70 ± 28	0,07

Tabella 34. Differenze nei parametri di malattia in relazione allo stato di malattia T3.

Parametro	Remissione (Media ± DS)	Attiva (Media ± DS)	P
<b>GH (ng/mL)</b>	1,05 ± 0,50	1,20 ± 0,68	0,77
<b>IGF - 1 (microg/L)</b>	153 ± 32	315 ± 61	0,01
<b>IGFBP - 3 (mcg/mL)</b>	4,65 ± 1,05	6,44 ± 2,24	0,26
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	79 ± 1	109 ± 15	0,02
<b>HbA1c (mmol/mol)</b>	38 ± 3	45 ± 8	0,19
<b>Colesterolo Totale (mg/dL)</b>	228 ± 53	185 ± 27	0,24
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>	81 ± 29	56 ± 7	0,23
<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>	127 ± 22	108 ± 29	0,47
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	72 ± 28	108 ± 35	0,20

Tabella 35. Differenze nei parametri di malattia in relazione allo stato di malattia T0.

Non si sono evidenziate correlazioni statisticamente significative tra i parametri di malattia e l'età dei pazienti ( $p= 0,33 - 0,74$ ); a T3 spariva la correlazione presente a T0 tra età e glicemia ed età e trigliceridi, mentre si confermava quella tra età e HbA1c ( $\beta= 0,87$   $p= 0,01$ ) e comparivano quelle negative tra età e colesterolo totale ( $\beta= -0,85$   $p= 0,02$ ) e tra età e LDL ( $\beta= - 0,78$   $p= 0,04$ ). Al T3, i livelli di GH correlavano in maniera significativa unicamente con quelli di Colesterolo LDL ( $\beta= 0,84$   $p= 0,04$ ). Persisteva la mancanza di associazioni significative con tutti gli altri parametri glicolipidici ( $p= 0,18 - 0,95$ ), con IGF - 1 ( $p= 0,49$ ) e scompariva la correlazione evidente al T0 con IGFBP - 3 ( $p= 0,54$ ).

IGF - 1 ed IGFBP - 3 ( $p= 0,08$ ) persistevano non statisticamente correlati, così come IGF - 1 e tutti parametri metabolici ( $p= 0,09 - 0,91$ ) tranne i Trigliceridi, che correlavano in modo forte con i livelli di IGF - 1 ( $\beta= 0,85$   $p= 0,02$ ). Anche a T3 i livelli di IGFBP - 3 non erano associati significativamente a nessuno dei parametri metabolici ( $p= 0,34 - 1,00$ ).

A differenza di quanto accadeva in T0, a T3 la glicemia non risultava significativamente associata ad alcun parametro metabolico ( $p= 0,09 - 0,95$ ); si confermava invece l'esistenza di una correlazione significativa e forte tra HbA1c e Trigliceridi ( $\beta= 0,88$   $p= 0,01$ ), HbA1c e Colesterolo Totale ( $\beta= - 0,86$   $p= 0,01$ ) e HbA1c Colesterolo LDL ( $\beta= -0,80$   $p= 0,03$ ). I livelli di HDL non erano più correlati coi livelli di Colesterolo Totale, che invece a T3 mostravano una forte associazione con quelli di LDL ( $\beta= 0,90$   $p= 0,01$ ). Non si riscontravano ulteriori associazioni significative tra parametri metabolici in T3.

<b>Parametro</b>	<b>Media <math>\pm</math> DS (range)</b>
<b>Peso (Kg)</b>	77,7 $\pm$ 17,0 (53,0 - 100,4)
<b>Altezza (cm)</b>	167 $\pm$ 11 (154 - 184)
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,7 $\pm$ 4,1 (19,9 - 31,2)
<b>Circonferenza Vita (cm)</b>	92,4 $\pm$ 13,4 (73,0 - 109,5)

Tabella 36. Parametri antropometrici T3.

Suddividendo i pazienti in gruppi sulla base del BMI, si distinguevano 2 pazienti (28,6 %) Normopeso, 3 pazienti (42,9 %) Sovrappeso e 2 pazienti (28,6 %) obesi, tutti con Obesità di grado 1.

I diversi gruppi BMI erano sovrapponibili in termini di genere ( $p= 0,38$ ), età media ( $p= 0,38$ ), dieta impostata (0,16 - 0,92), parametri metabolici analizzati ( $p= 0,07 - 0,92$ ), misure antropometriche ( $p= 0,07 - 0,25$ ), indici di malattia e suo stato di controllo ( $p= 0,07 - 0,57$ ).



Non vi erano associazioni significative tra presenza di sovrappeso/obesità a T3 ed età ( $p=0,24$ ) o genere ( $p=0,87$ ), ma questi si associavano in maniera forte a maggiori livelli di IGF - 1 sia basali ( $\beta=0,88$ ,  $p=0,01$ ) che - soprattutto - a T3 ( $\beta=0,98$   $p=0,00$ ) e maggiori trigliceridi ( $\beta=0,86$ ,  $p=0,01$ ). Non si rilevavano ulteriori associazioni significative con i parametri glicometabolici, né con GH e IGFBP - 3 ( $p=0,07 - 0,78$ ).

Una maggiore classe BMI al T3 era associata a maggiori BMI e Circonferenza Vita di partenza (rispettivamente,  $\beta=0,88$   $p=0,01$  e  $\beta=0,77$   $p=0,05$ ), mentre a T1, T2 e T3 restava valida la sola associazione con il BMI ( $\beta=0,86$   $p=0,01$  per T1,  $\beta=0,84$   $p=0,02$  per T2,  $\beta=0,86$   $p=0,01$  per T3).

Parametro	Maschi (Media $\pm$ DS)	Femmine (Media $\pm$ DS)	P
Peso (Kg)	92,0 $\pm$ 12,9	66,9 $\pm$ 10,3	0,03
Altezza (cm)	175 $\pm$ 12	161 $\pm$ 6	0,10
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30,0 $\pm$ 0,4	26,0 $\pm$ 4,9	0,21
Circonferenza Vita (cm)	105,2 $\pm$ 3,9	82,8 $\pm$ 7,8	0,01

Tabella 37. Differenze di genere nei parametri antropometrici al T3.

Parametro	Non controllata (Media $\pm$ DS)	Controllata (Media $\pm$ DS)	P
Peso (Kg)	80,3 $\pm$ 13,0	74,1 $\pm$ 24,1	0,68
Altezza (cm)	162 $\pm$ 7	171 $\pm$ 13	0,30
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30,0 $\pm$ 1,1	24,7 $\pm$ 4,9	0,08
Circonferenza Vita (cm)	96,9 $\pm$ 11,2	86,3 $\pm$ 15,9	0,35

Tabella 38. Differenze nei parametri antropometrici in relazione allo stato di malattia al T3.

Si confermava anche a T3 che peso e BMI erano fortemente correlati tra loro ( $\beta=0,75$   $p=0,05$ ), ma ancor più forti erano le associazioni riscontrate tra Circonferenza Vita e peso ( $\beta=0,81$   $p=0,03$ ) e tra Circonferenza Vita e BMI ( $\beta=0,80$   $p=0,03$ ).

Non si sono evidenziate correlazioni statisticamente significative tra le misure antropometriche e l'età dei pazienti ( $p=0,14 - 0,79$ ), né differenze nella loro distribuzione tra le varie classi di severità GH ( $p=0,13 - 0,84$ ) e severità IGF - 1 ( $p=0,11 - 0,56$ ).

Mentre per GH e IGFBP - 3 non si evidenziavano associazioni significative coi parametri antropometrici misurati ( $p=0,06 - 0,89$ ), i livelli di IGF - 1 correlavano in maniera forte con BMI ( $\beta=0,88$   $p=0,01$ ), ma non con peso né Circonferenza Vita ( $p=0,09 - 0,14$ ).

Peso, BMI e Circonferenza Vita misurati a T3 non risultavano significativamente correlati con la dieta praticata in termini di Kcal, grammi né % proteine introdotti.

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra peso e parametri di compenso glicometabolico ( $p=0,06 - 0,85$ ), mentre un maggiore BMI risultava

significativamente associato ed in maniera forte/molto forte a elevata HbA1c ed elevati Trigliceridi (rispettivamente,  $\beta= 0,81$   $p= 0,03$  e  $\beta= 0,95$   $p= 0,00$ ). La Circonferenza Vita era inversamente correlata al colesterolo totale ( $\beta= -0,76$   $p= 0,05$ ).

<b>Parametro</b>	<b>Media <math>\pm</math> DS (range)</b>
<b>Angolo di Fase (<math>^{\circ}</math>)</b>	5,2 $\pm$ 0,6 (4,4 - 6,0)
<b>Na/K scambiabile</b>	1,3 $\pm$ 0,2 (1,0 - 1,5)
<b>Massa Cellulare (Kg)</b>	30,1 $\pm$ 8,9 (22,2 - 46,9)
<b>Massa Cellulare (%)</b>	49,4 $\pm$ 3,3 (44,8 - 54,0)
<b>Massa Grassa (Kg)</b>	16,8 $\pm$ 6,8 (7,4 - 28,9)
<b>Massa Grassa (%)</b>	22,0 $\pm$ 9,1 (13,5 - 37,1)
<b>Massa Magra (Kg)</b>	60,9 $\pm$ 17,0 (45,6 - 86,9)
<b>Massa Magra (%)</b>	78,0 $\pm$ 9,1 (62,9 - 86,5)
<b>Massa Muscolare (Kg)</b>	37,6 $\pm$ 10,9 (27,9 - 57,6)
<b>Massa Muscolare (%)</b>	48,1 $\pm$ 6,1 (41,3 - 57,4)
<b>Acqua Totale (L)</b>	45,6 $\pm$ 12,3 (33,4 - 63,6)
<b>Acqua Totale (%)</b>	58,5 $\pm$ 6,2 (50,0 - 65,2)
<b>Acqua Extracellulare (L)</b>	22,7 $\pm$ 6,2 (16,4 - 32,2)
<b>Acqua Extracellulare (%)</b>	49,8 $\pm$ 3,1 (45,5 - 54,1)
<b>Metabolismo basale (Kcal)</b>	1621,9 $\pm$ 258,5 (1395,2 - 2109,7)
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,7 $\pm$ 4,1 (19,9 - 31,2)
<b>BCMI</b>	10,6 $\pm$ 1,9 (8,6 - 13,8)

Tabella 39. Parametri BIA al T3.

Come già accadeva in T2, il Biavector di T3 evidenziava la presenza di 7/7 soggetti obesi, mentre i risultati del Biagram erano tornati identici a quanto mostrato in T0, con uno stato di normoidratazione (ECM/BCM 0,95 - 1,0) presente in 2 soggetti (29 %) e di iperidratazione (ECM/BCM >1,0) in 5 soggetti (71 %). Non vi erano differenze statisticamente significative in termini di età, negli indici di malattia, di compenso glicometabolico e nei parametri antropometrici tra individui con diverso Biagram ( $p=0,25$  - 0,82).

Anche a T3 i dati estrapolati dalla BIA non differivano significativamente in rapporto a: severità GH ( $p= 0,13$  - 0,95), severità IGF - 1 ( $p= 0,11$  - 0,98), stato di diabete ( $p= 0,28$  - 0,94), classi di BMI ( $p= 0,07$  - 0,82), stato di idratazione valutato mediante ECM/BCM ( $p= 0,16$  - 0,89), mentre si documentavano differenze significative in rapporto al genere:

Parametro	Maschi (Media ± DS)	Femmine (Media ± DS)	P
Angolo di Fase (°)	5,2 ± 0,8	5,2 ± 0,5	0,91
Na/K scambiabile	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,26
Massa Cellulare (Kg)	38,0 ± 8,2	24,1 ± 1,8	0,02
Massa Cellulare (%)	49,3 ± 4,6	49,5 ± 2,8	0,93
Massa Grassa (Kg)	15,0 ± 1,9	18,2 ± 9,2	0,59
Massa Grassa (%)	16,5 ± 2,6	26,1 ± 10,4	0,16
Massa Magra (Kg)	77,0 ± 12,6	48,7 ± 3,9	0,01
Massa Magra (%)	83,5 ± 2,6	73,9 ± 10,4	0,16
Massa Muscolare (Kg)	47,5 ± 9,5	30,1 ± 2,3	0,02
Massa Muscolare (%)	51,5 ± 5,4	45,6 ± 5,8	0,23
Acqua Totale (L)	57,8 ± 6,8	36,5 ± 3,4	0,00
Acqua Totale (%)	63,0 ± 2,4	55,2 ± 6,2	0,10
Acqua Extracellulare (L)	28,8 ± 3,5	18,1 ± 1,9	0,00
Acqua Extracellulare (%)	49,9 ± 4,3	49,7 ± 2,6	0,93
Metabolismo Basale (Kcal)	1853,1 ± 236,4	1448,5 ± 53,2	0,02
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30,0 ± 0,38	26,0 ± 4,9	0,21
BCMI	12,3 ± 1,3	9,3 ± 0,8	0,01

Tabella 40. Parametri BIA in rapporto al genere al T3.

Rispetto a quanto documentato a T0, nessun parametro estrapolato dalla BIA eseguita a T3 differiva in maniera significativa tra pazienti risultati in fase di remissione e non controllati. Come a T0 e T1, la paziente dislipidica presentava BMI significativamente inferiore rispetto agli altri (p= 0,02), ma era diventata sovrapponibile ad essi per quanto riguarda la massa grassa (p= 0,15). Nessuno dei parametri calcolati dalla BIA correlava significativamente con l'età dei pazienti (p= 0,14 - 0,97), così come con IGF - 3 (p= 0,16 - 0,77). I livelli di IGF - 1 correlavano in maniera forte e significativa solo con il BMI ( $\beta$ = 0,88 p= 0,01), mentre quelli di GH erano unicamente correlati inversamente al BCMI ( $\beta$ = - 0,82 p= 0,05).

Parametro	Media ± DS (range)
BMD intero (g/cm <sup>2</sup> )	1,224 ± 0,190 (0,890 - 1,474)
T intero (%)	106 ± 11 (87 - 118)
T Score intero	0,9 ± 1,6 (- 1,9 - +2,7)
Z intero (%)	106 ± 9 (90 - 117)
Z Score intero	1,1 ± 1,2 (- 1,3 - +2,3)
Grasso Androide (%)	38,7 ± 5,8 (26,9 - 44,8)
Grasso Ginoide (%)	36,9 ± 8,9 (25,8 - 48,4)
Grasso A/G	1,0 ± 0,2 (0,8 - 1,4)

Tabella 41. Parametri DEXA al T3.

Nessuno dei pazienti aveva indici densitometrici compatibili con osteoporosi. I dati estrapolati dalla DEXA non differivano significativamente in rapporto a: controllo di malattia (p= 0,10 - 0,96), severità IGF - 1 (p= 0,17 - 0,97), stato di diabete (p= 0,09 - 0,78),

presenza di dislipidemia ( $p= 0,06 - 0,87$ ), classi di peso ( $p= 0,14 - 1,00$ ), mentre in rapporto al genere l'unica differenza significativa rilevata era quella relativa al rapporto tra Grasso Androide e Ginoide, che peraltro non si era modificato in media rispetto a T0 (M  $1,3 \pm 0,2$  vs F  $0,9 \pm 0,1$ ,  $p= 0,01$ ).

Il rapporto tra Grasso Androide e Grasso Ginoide era significativamente differente anche tra diverse classi di severità GH, con prevalenza della quota androide nei pazienti con grado di severità 0 ( $p= 0,03$ ). Nessun'altra differenza significativa DEXA emergeva in rapporto ai gradi di severità GH ( $p= 0,15 - 0,93$ ).

Nessuno dei parametri calcolati dalla DEXA al T3, correlava con l'età dei pazienti. Né i livelli di IGF - 1 né quelli di IGFBP - 3 risultavano significativamente correlati con gli indici DEXA ( $p= 0,19 - 0,67$  per IGF - 1,  $p= 0,10 - 0,97$  per IGFBP - 3), ma i livelli di GH dosati al T3 correlavano in maniera significativa ed inversamente con il rapporto Grasso Androide/Ginoide ( $\beta= - 0,92$   $p= 0,01$ ).

Nonostante il tessuto osseo rientri nella Free Fat Mass, nessuno degli indici densitometrici al T3 era significativamente correlato con la Massa Magra calcolata dalla BIA ( $p= 0,10 - 1,00$ ), né le % Grasso Androide e Ginoide correlavano con la Massa Grassa calcolata dalla BIA ( $p= 0,23 - 0,91$ ).

## 7.5 Dal Tempo 0 al Tempo 3

Parametro	$\Delta T0-T3$ Media $\pm$ DS (range)
GH (ng/mL)	- 0,42 $\pm$ 1,06 (- 1,67 - +1,24)
IGF - 1 (microg/L)	- 50 $\pm$ 56 (- 128 - +7)
IGFBP - 3 (mcg/mL)	- 0,37 $\pm$ 0,39 (- 0,84 - +0,18)
Glicemia (mg/dL)	- 6 $\pm$ 16 (- 27 - +15)
HbA1c (mmol/mol)	3 $\pm$ 2 (0 - 6)
Colesterolo Totale (mg/dL)	- 19 $\pm$ 13 (- 35 - -2)
Colesterolo HDL (mg/dL)	- 8 $\pm$ 7 (- 16 - +3)
Colesterolo LDL (mg/dL)	- 11 $\pm$ 9 (- 20 - 0)
Trigliceridi (mg/dL)	- 5 $\pm$ 27 (- 44 - 31)

Tabella 42. Variazione dei parametri di malattia da T0 a T3.

L'unica differenza di genere si riscontrava in merito alla variazione del GH, che a distanza di 3 mesi risultava sceso nei maschi e salito nelle femmine (- 0,6  $\pm$  0,9 vs + 0,87  $\pm$  0,64 ng/ml, p= 0,05). Come visto nel paragrafo sulla Secrezione di GH le femmine sono più reattive dei maschi alla presenza di stimoli favorenti la liberazione di GH e i picchi di secrezione delle donne sono molto maggiori rispetto agli uomini.

In *Figura 15* e *Figura 16* sono riportati i valori di GH e IGF - 1 da T0 a T3 per i pazienti in studio.

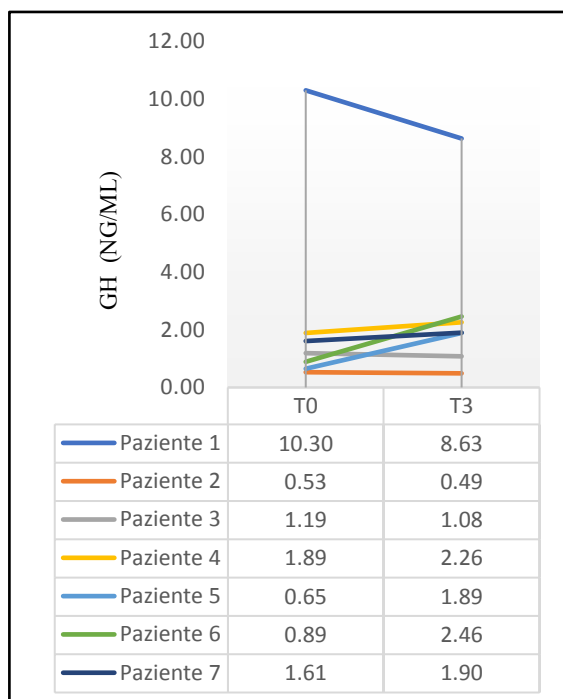


Figura 15. GH da T0 e T3.

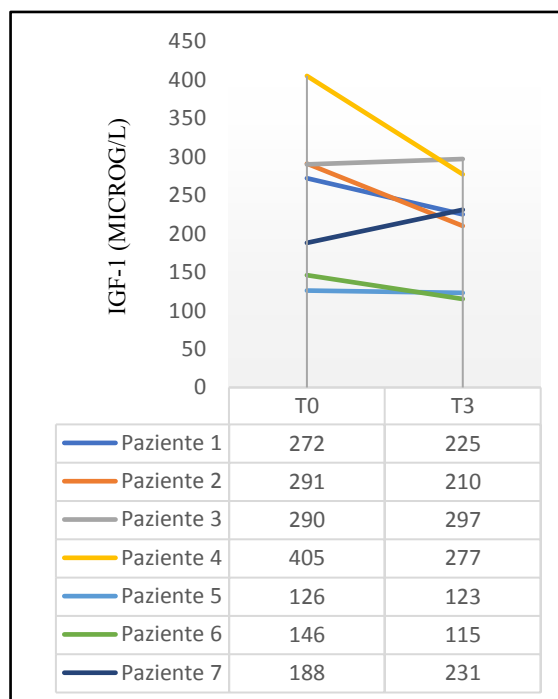
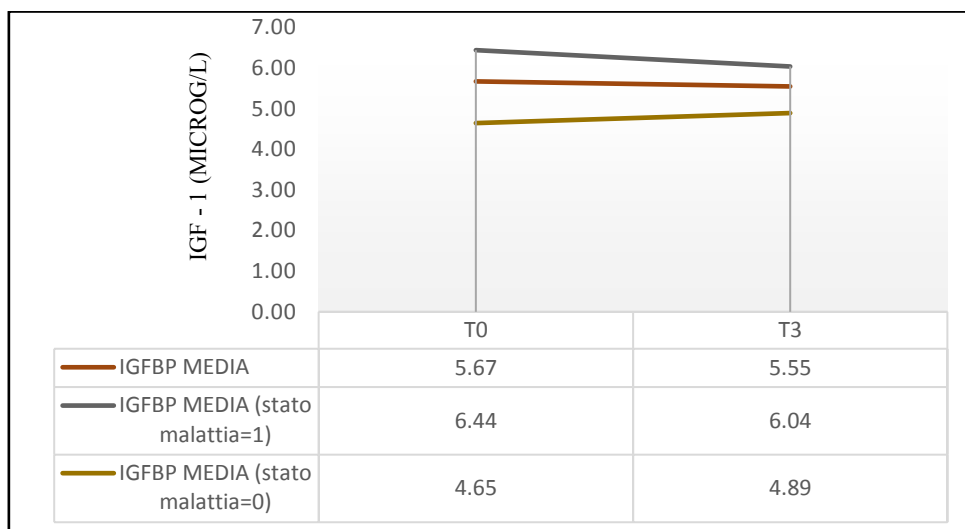


Figura 16. IGF - 1 da T0 e T3.

L'IGF - 1 ha avuto un decremento della sua concentrazione plasmatica con una riduzione media di 50 microg/L. In *Figura 17* l'andamento dell'IGF - 1 in relazione allo stato di malattia.



*Figura 17.* IGF - 1 in relazione allo stato di malattia da T0 a T3.

La variazione nell'arco dei tre mesi degli indici di malattia e di compenso metabolico risultava indipendente dall'età ( $p= 0,11 - 0,92$ ), dallo stato di malattia a T0 ( $p= 0,07 - 0,97$ ), dalla severità IGF - 1 a T0 ( $p= 0,16 - 0,49$ ) e a T3 ( $p= 0,12 - 0,92$ ), dalla severità GH a T0 ( $p= 0,17 - 0,84$ ). Vi era invece una differenza significativa nella variazione dei Trigliceridi in rapporto alla severità GH finale: questa era più spiccata ( $-44$  vs  $-1,4$ ,  $p= 0,03$ ) nei pazienti con grado di severità 0.

Nei pazienti che risultavano controllati a T3 vi era stato un calo significativamente superiore del Colesterolo HDL rispetto ai non controllati ( $- 22 \pm - 13$  vs  $- 3 \pm - 5$  mg/dL,  $p= 0,04$ ) e questo trend si osservava anche nei non aderenti alla dieta del terzo mese rispetto ai pazienti complianti ( $- 37$  vs  $- 6 \pm 7$  mg/dL,  $p= 0,01$ )

I pazienti che nei primi due mesi erano stati aderenti alla dieta sperimentavano un calo dell'IGFBP - 3 dopo 3 mesi rispetto ai non aderenti, in cui questa aumentava ( $- 0,37 \pm 0,39$  vs  $0,50 \pm 0,20$ ,  $p= 0,03$ ); tuttavia, la significatività di questa differenza si annullava considerando come parametro di riferimento la compliance durante il terzo mese di dieta.

Si evidenziavano le seguenti correlazioni significative tra i valori ematochimici dosati nei due tempi, T0 e T3:

GH  $\rho= 0,97$   $p= 0,00$

IGF - 1  $\rho= 0,82$   $p= 0,03$

IGFBP - 3  $\rho= 0,96$   $p= 0,00$

HbA1c  $\rho= 0,87$   $p= 0,01$

Colesterolo Totale  $\rho= 0,94$   $p= 0,01$ ; differenza tra col tot T0 e col tot T3 statisticamente significativa:  $p= 0,05$

Colesterolo HDL  $\rho= 0,81$   $p= 0,03$

Colesterolo LDL  $\rho= 0,95$   $p= 0,00$

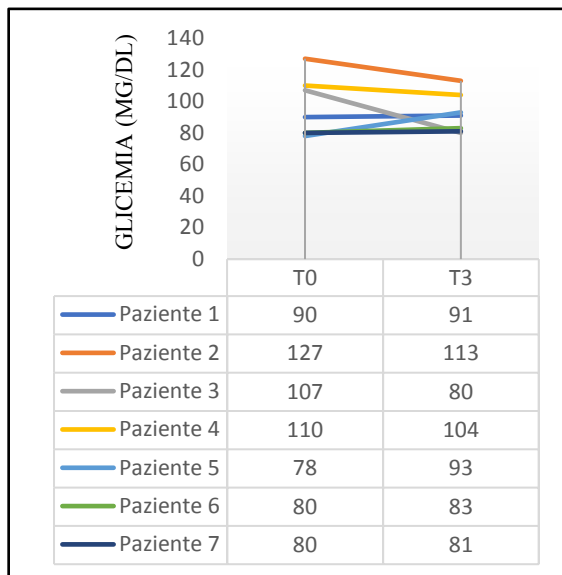


Figura 18. Glicemia da T0 a T3.

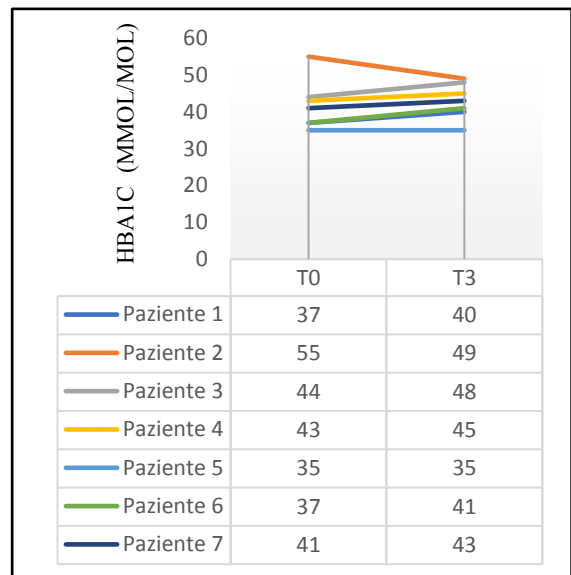


Figura 19. Emoglobina Glicata da T0 a T3.

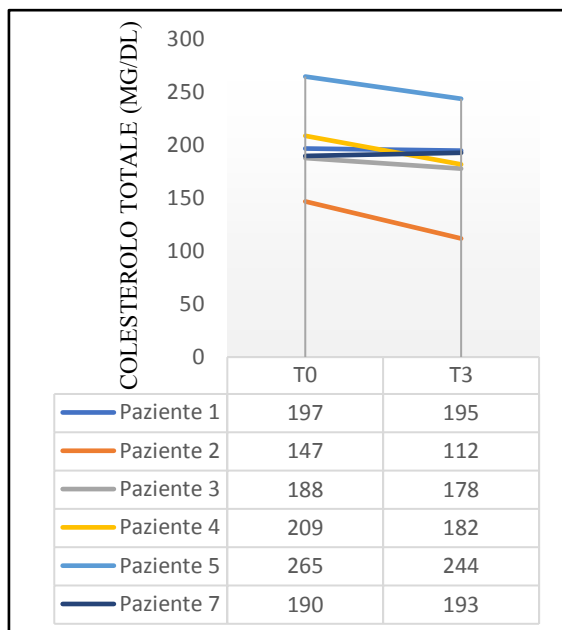


Figura 20. Colesterolo Totale tra T0 e T3.

Parametro	$\Delta T0 - T3$ Media $\pm$ DS (range)
Peso (Kg)	- 4,0 $\pm$ 1,3 (- 6,0 -- - 2,6)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	- 1,4 $\pm$ 0,6 (- 2,4 -- - 0,9)
Circonferenza Vita (cm)	- 4,2 $\pm$ 3,5 (- 10,0 -- - 1,5)

Tabella 43. Variazione dei parametri antropometrici da T0 a T3.

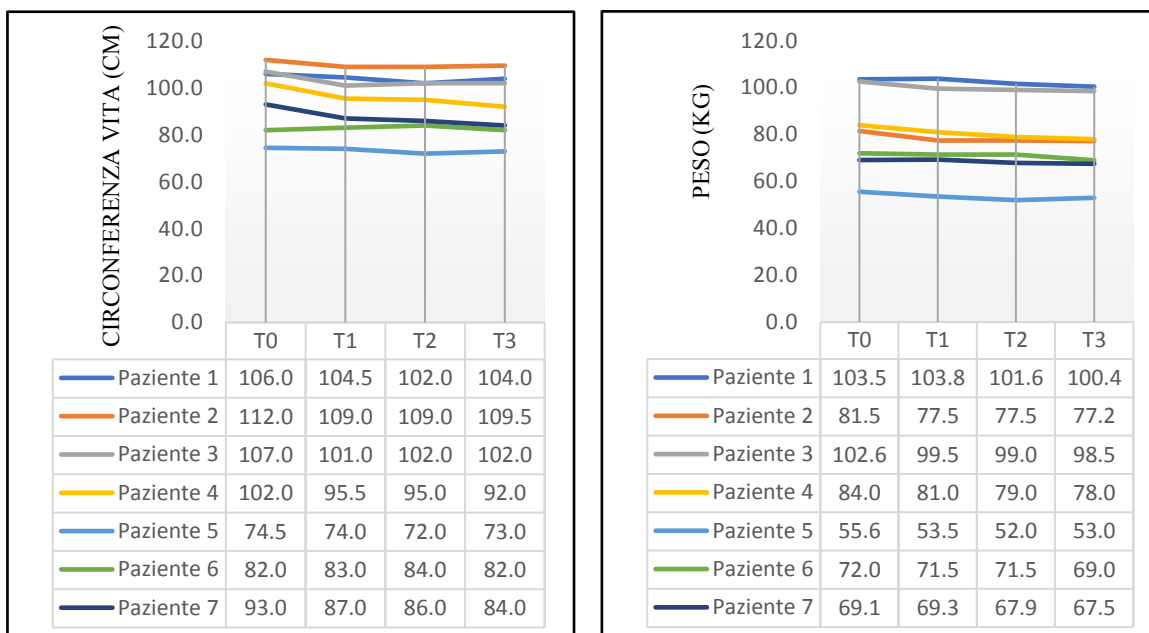


Figura 21. Variazione Circonferenza Vita tra T0 e T3. Figura 22. Variazione Peso tra T0 e T3.

La variazione dei parametri antropometrici era sovrapponibile tra i due generi ( $p=0,51-0,99$ ), indipendente dall'età ( $p=0,09-0,40$ ) e non differiva in relazione a stato di malattia a T0 ( $p=0,06-0,68$ ), grado di severità IGF - 1 prima e dopo l'intervento dietetico ( $p=0,10-0,41$ ), aderenza alla dieta durante l'arco dei 3 mesi ( $p=0,16-0,94$ ), grado di severità GH finale ( $p=0,62-0,69$ ). Nei pazienti che risultavano controllati a T3, la Circonferenza Vita si era ridotta significativamente meno rispetto a quanto si era verificato nei non controllati ( $-6,6 \pm 3,5$  vs  $-1,2 \pm 1,0$  cm,  $p=0,05$ ), ma la Circonferenza Vita risultava significativamente più ridotta nei pazienti con maggior grado di severità GH a T0 ( $-8,0 \pm 2,6$  vs  $-1,3 \pm 1,3$ ,  $p=0,02$ ). Si evidenziavano le seguenti correlazioni significative tra i parametri antropometrici misurati nei due tempi, T0 e T3:

peso  $\rho=1,00$   $p=0,00$ ; differenza peso T0 e peso T3 statisticamente significativa:  $p=0,00$

BMI  $\rho=0,99$   $p=0,00$ ; differenza BMI T0 e BMI T3 statisticamente significativa:  $p=0,00$

CV  $\rho=0,96$   $p=0,00$ ; differenza Circonferenza Vita T0 e Circonferenza Vita T3 statisticamente significativa:  $p=0,03$



Parametro	$\Delta T0 - T3$ Media $\pm$ DS (range)
Angolo di Fase ( $^{\circ}$ )	$0,2 \pm 1,2$ (- 0,8 - +1,8)
Massa Cellulare (Kg)	$2,4 \pm 7,2$ (- 4,3 - +13,3)
Massa Cellulare (%)	$1,8 \pm 6,9$ (- 4,2 - 11,1)
Massa Grassa (Kg)	$- 5,6 \pm 4,2$ (- 11,7 - -1,4)
Massa Grassa (%)	$- 5,4 \pm 4,8$ (- 10,8 - 1,0)
Massa Magra (Kg)	$1,6 \pm 4,9$ (- 4,6 - +8,6)
Massa Magra (%)	$5,4 \pm 4,8$ (- 1,0 - +10,8)
Massa Muscolare (Kg)	$2,6 \pm 8,0$ (- 4,9 - +14,6)
Massa Muscolare (%)	$4,8 \pm 8,2$ (- 2,9 - +15,9)
Acqua Totale (L)	$1,2 \pm 3,8$ (- 3,8 - +6,3)
Acqua Totale (%)	$4,0 \pm 3,7$ (- 0,9 - +7,9)
Acqua Extracellulare (L)	$- 0,6 \pm 1,9$ (- 3,2 - +1,5)
Acqua Extracellulare (%)	$- 1,8 \pm 6,5$ (- 10,4 - +3,9)
Metabolismo Basale (Kcal)	$70,1 \pm 210,2$ (- 123,5 - +385,7)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	$- 1,4 \pm 0,6$ (- 2,4 - - 0,9)
BCMI	$0,7 \pm 2,3$ (- 1,7 - +3,9)

Tabella 44. Variazione dei parametri BIA da T0 a T3.

I parametri BIA la cui variazione da T0 a T3 presentava significative differenze di genere erano l'Angolo di Fase, aumentato nei maschi e ridotto nelle femmine ( $0,87 \pm 1,1$  vs  $-0,6 \pm 0,3^{\circ}$   $p=0,04$ ), e la Massa Grassa, che risultava significativamente più ridotta nei maschi che nelle femmine ( $- 7,8 \pm 4,1$  vs  $- 1,8 \pm 1,8$ ,  $p=0,04$ ). La variazione dei parametri BIA era indipendente dall'età ( $p=0,09 - 0,99$ ) e non differiva in relazione a stato di malattia di partenza ( $p=0,14 - 0,56$ ), stato di controllo dopo tre mesi ( $p=0,26 - 0,89$ ), severità IGF - 1 a T0 ( $p=0,14 - 0,37$ ) e a T3 ( $p=0,24 - 0,78$ ) e aderenza alla dieta nei 3 diversi mesi ( $p=0,16 - 0,88$ ).

Le variazioni nella % di Massa Grassa e nella % di Massa Magra erano le uniche a differire a seconda della severità GH T0, mostrando un andamento opposto l'una rispetto all'altra ( $\Delta$  % Massa Grassa  $- 6,0 \pm 3,0$  vs  $- 0,1 \pm 2,3$  rispettivamente tra grado di severità GH 0 e 1,  $p=0,05$ ;  $\Delta$  % Massa Magra  $+ 6,0 \pm 3,0$  vs  $+ 0,1 \pm 2,3$  rispettivamente tra grado di severità GH 0 e 1,  $p=0,05$ ).

Infine, in base al grado di severità GH T3, si evidenziava una differenza statisticamente significativa nella variazione dei seguenti parametri BIA:

Parametro	Severità GH T3 = 0 $\Delta T0 - T3$ Media	Severità GH T3 = 1 $\Delta T0 - T3$ Media	P
Angolo di Fase (°)	+ 1,1	- 0,5	0,01
Massa Cellulare (Kg)	+ 6,2	- 2,3	0,00
Massa Cellulare (%)	+ 7,3	- 2,9	0,00
Massa Grassa (Kg)	- 8,2	- 2,2	0,03
Massa Grassa (%)	- 9,2	- 1,8	> 0,05
Massa Magra (Kg)	+ 3,9	- 1,3	> 0,05
Massa Magra (%)	+ 9,2	+ 1,8	> 0,05
Massa Muscolare (Kg)	+ 6,8	- 2,4	0,00
Massa Muscolare (%)	+ 11,1	- 1,1	0,00
Acqua Totale (L)	+ 3,2	- 1,0	> 0,05
Acqua Totale (%)	+ 7,3	+ 1,3	> 0,05
Acqua Extracellulare (L)	- 1,6	+ 0,6	> 0,05
Acqua Extracellulare (%)	- 7,0	+ 2,7	0,00
Metabolismo basale (Kcal)	+ 181,6	- 65,0	0,00
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	- 1,6	- 1,3	> 0,05
BCMI	+ 2,4	- 0,8	0,00

Tabella 45. Variazione dei parametri BIA in relazione al grado di severità GH da T0 a T3.

Si evidenziavano le seguenti correlazioni significative tra i parametri BIA misurati nei due tempi, T0 e T3:

Massa Grassa  $\rho = 0,80$   $p = 0,03$ ; differenza M. Grassa T0 e M. Grassa T3 statisticamente significativa:  $p = 0,03$

% Massa Grassa  $\rho = 0,89$   $p = 0,01$

Massa Magra  $\rho = 0,98$   $p = 0,00$

% Massa Magra  $\rho = 0,89$   $p = 0,01$

Massa Muscolare  $\rho = 0,79$   $p = 0,03$

Acqua Totale  $\rho = 0,97$   $p = 0,00$

% Acqua Totale  $\rho = 0,90$   $p = 0,01$

Acqua Extracellulare  $\rho = 0,98$   $p = 0,00$

BMI bia  $\rho = 0,99$   $p = 0,00$ ; differenza BMI bia T0 e BMI bia T3 statisticamente significativa:  $p = 0,00$

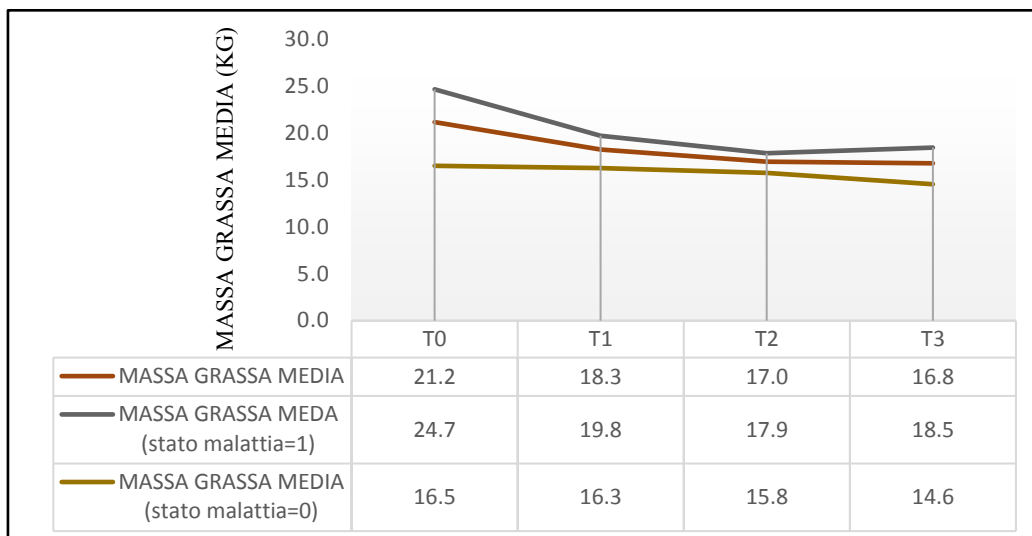


Figura 23. Massa Grassa Media tra T0 e T3.

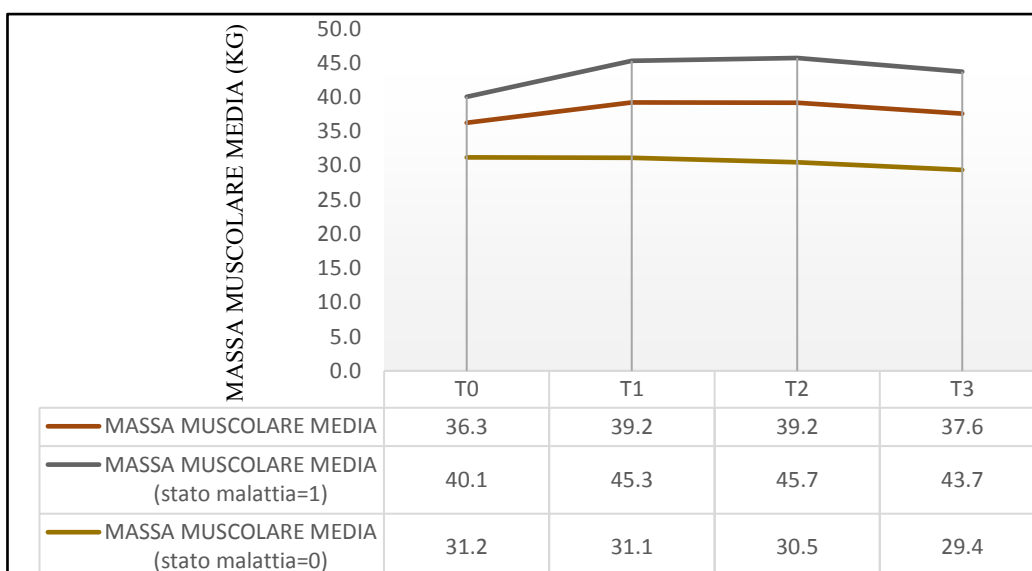


Figura 24. Massa Muscolare Media tra T0 e T3.

Parametro	$\Delta T0 - T3$ Media $\pm$ DS (range)
BMD intero ( $g/cm^2$ )	$-0,001 \pm 0,019$ (-0,029 - 0,023)
T intero (%)	$0 \pm 2$ (-2 - +2)
T Score intero	$-0,0 \pm 0,2$ (-0,3 - +0,2)
Z intero (%)	$1 \pm 1$ (-1 - +3)
Z Score intero	$0,1 \pm 0,2$ (-0,1 - +0,3)
Grasso Androide (%)	$-3,8 \pm 1,9$ (-6,4 - -1,6)
Grasso Ginoide (%)	$-1,1 \pm 1,9$ (-3,9 - +1,1)
Grasso A/G	$-0,1 \pm 0,0$ (-0,1 - +0,0)

Tabella 46. Variazione dei parametri DEXA da T0 a T3.

L'unica differenza di genere nella variazione dei parametri DEXA era quella relativa al T-score, aumentato nei maschi e diminuito nelle femmine, seppur minimamente ( $0,1 \pm 0,1$  vs

-  $0,2 \pm 0,1$   $p= 0,04$ ). La variazione dello Z % intero era l'unica che differiva significativamente in rapporto allo stato di malattia pre - dieta: dopo 3 mesi, risultava aumentato nei soggetti che partivano da uno stato di malattia attiva e ridotto in coloro che avevano in partenza una malattia spenta ( $+ 1,8 \pm 1,0$  vs  $- 0,5 \pm 0,7$   $p= 0,05$ ). Non vi erano invece differenze significative nella variazione dei diversi parametri DEXA in relazione al controllo di malattia a T3. Non vi erano invece correlazioni con l'età ( $p= 0,37 - 0,94$ ) né differenze significative nella variazione dei parametri DEXA tra pazienti con diversa severità IGF - 1 a T0 ( $p= 0,18 - 0,73$ ) e a T3 ( $p= 0,29 - 1,00$ ), diversa severità GH a T0 ( $p= 0,15 - 0,80$ ) e a T3 ( $p= 0,62 - 0,90$ ), né tra pazienti aderenti e non aderenti alla dieta somministrata nei tre mesi di studio ( $p= 0,15 - 1,00$ ). Si evidenziavano le seguenti correlazioni significative tra i parametri DEXA misurati nei due tempi, T0 e T3:

BMD intero  $\rho= 0,92$   $p= 0,00$

T intero %  $\rho= 0,94$   $p= 0,00$

T Score intero  $\rho= 0,94$   $p= 0,00$

Z intero %  $\rho= 0,96$   $p= 0,00$

Z Score intero  $\rho= 0,94$   $p= 0,00$

% Grasso Androide  $\rho= 0,90$   $p= 0,02$ ; differenza g Androide T0 e g Androide T3 statisticamente significativa:  $p=0,02$

% Grasso Ginoide  $\rho= 0,98$   $p= 0,00$

A/G  $\rho= 0,99$   $p= 0,00$ ; differenza A/G T0 e A/G T3 statisticamente significativa:  $p= 0,02$ .

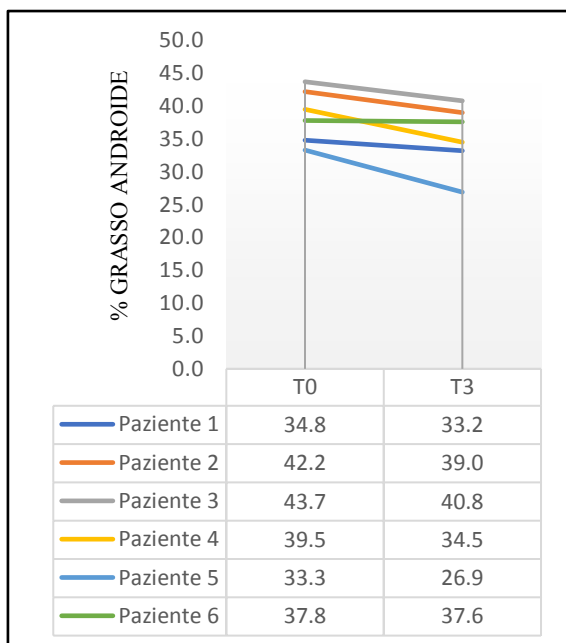


Figura 25. % Grasso Androide da T0 a T3.

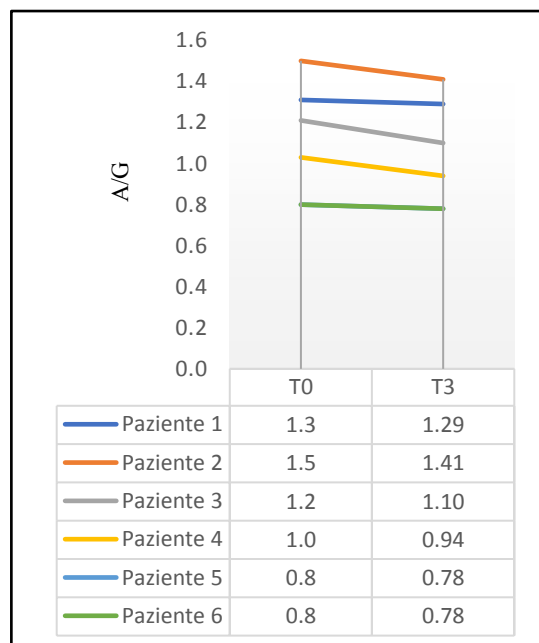
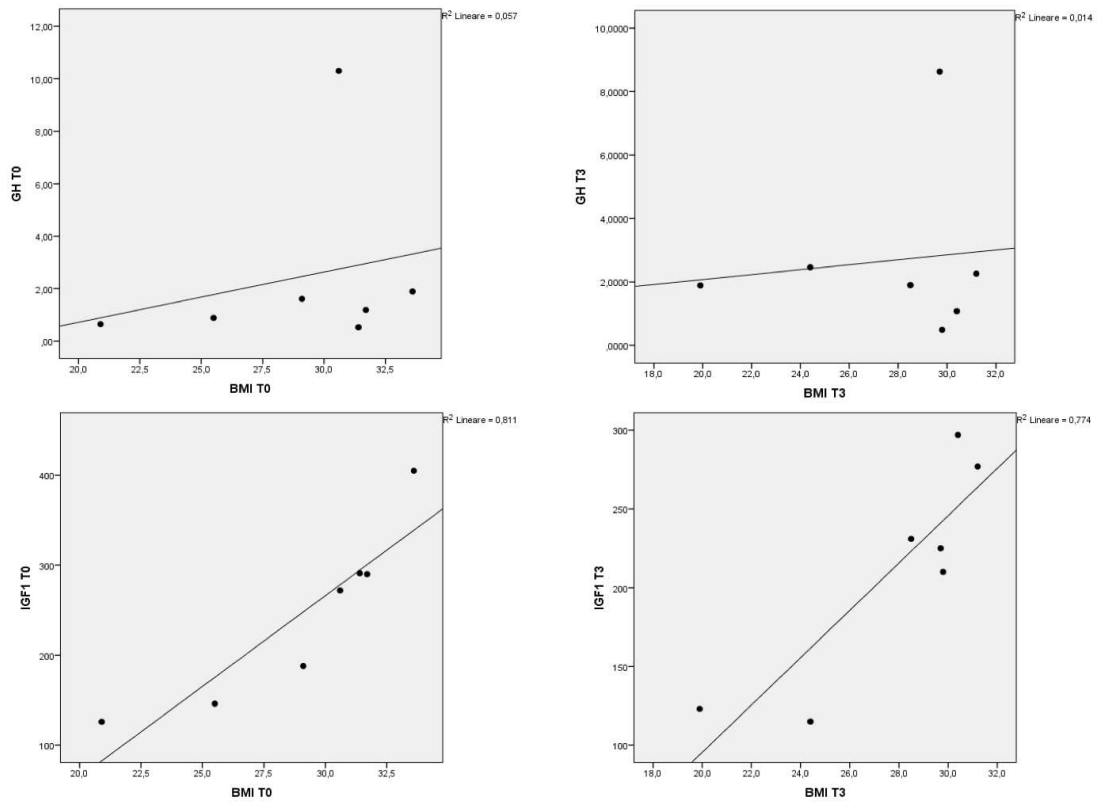


Figura 26. Rapporto Androide/Ginoide da T0 a T3.

## Correlazione BMI e GH/IGF- 1

Contrariamente a quanto accade nei sani/obesi, nell'Acromegalia non c'è correlazione inversa tra BMI e GH/IGF - 1, quindi mentre generalmente all'aumentare del BMI il GH/IGF - 1 diminuisce in questo caso no, anzi come si può osservare in *Figura 27* si assiste ad una correlazione lineare, all'aumentare di uno l'altro aumenta in modo proporzionale.



*Figura 27.* Correlazione BMI il GH/IGF - 1 da T0 a T3.

## **8. MONITORAGGIO**

Il monitoraggio è stata la fase di osservazione a scopo di controllo e di intervento attivo sulle eventuali esigenze dei pazienti nel corso delle 12 settimane di studio. I controlli ambulatoriali effettuati in questo arco di tempo hanno permesso la valutazione dei parametri biochimici ed antropometrici. In considerazione del fatto che essendo il regime alimentare isocalorico con una composizione bromatologica non drasticamente differente rispetto all'abitudine non ci sarebbero dovute essere variazioni significative del peso corporeo. Qualora al Tempo 1 (T1) e/o al Tempo 2 (T2) fossero state osservati cambiamenti importanti sono state apportate correzioni al regime alimentare per raggiungere il fabbisogno calorico reale del soggetto e consentire di mantenere il peso corporeo stabile.

### **8.1 Pazienti in Fase Attiva**

I soggetti arruolati ed inseriti nel gruppo di pazienti in Fase Attiva sono stati tutti coloro che al Tempo 0 presentavano un valore di IGF - 1, corretto per età e sesso superiore al range di valore ideali. Al Tempo 0 sono stati inclusi tra i pazienti in fase attiva 4 soggetti: N.1 di sesso femminile e N.3 di sesso maschile.

Tutti i soggetti arruolati in Fase Attiva sono in terapia farmacologica tranne uno, maschio di 58 anni, che al momento non è ancora in terapia dopo una recidiva post - chirurgica.

### 8.1.1 Paziente 1

#### *Tempo 0*

#### *Quadro clinico*

Il Paziente numero 1 è di sesso maschile ed ha 46 anni, diagnosticata Acromegalia in Fase Attiva ed in trattamento farmacologico con Pegvisomant 10 mg/die. La malattia, al momento, non è controllata con IGF - 1= 272 mcg/L, GH= 10,3 ng/mL e IGFBP - 3= 7,57 mcg/mL. Non presenta comorbilità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 90 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 5,5 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 197 mg/dL, Colesterolo HDL= 65 mg/dL, Colesterolo LDL= 122 mg/L e Trigliceridi= 61 mg/dL.

#### *Valutazione Nutrizionale*

Dall'analisi del diario alimentare risulta un consumo calorico medio di 2900 kcal con circa 108,5 grammi (14,96 %) di proteine. Consumo regolare di latticini e derivati. Stile alimentare particolarmente errato con frequente consumo di pasti fuori casa ipercalorici accompagnati da alcolici di media ed alta gradazione. Ex sportivo agonista si accinge a riiniziare attività fisica intensa dopo un periodo di riposo. Stile di vita attivo e alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 103,5 Kg ed un'altezza di 1,84 m, ciò permette di ricavare un BMI= 30,5 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 106 cm, che indica un alto rischio cardio-metabolico.

Resistenza	411,2 Ohm	Acqua Intracellulare	25,2 L (44,1 %)
Reattanza	30,2 Ohm	Massa Grassa	25,2 Kg (24,3 %)
Angolo di Fase	4,2 °	Massa Magra	78,3 Kg (75,7 %)
Na/K scambiabile	1,4	Massa Muscolare	43,0 Kg (41,5 %)
Massa Cellulare	33,6 Kg (42,9 %)	Metabolismo Basale	1724,0 Kcal
Acqua Totale	57,3 L (55,4 %)	BMI	30,6 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	32,1 L (55,9 %)	BCMI	9,9

Tabella 47. Valutazione della composizione corporea del Paziente 1 attraverso la BIA a T0.

L'esame bioimpedenziometrico ci permette di valutare la composizione corporea del soggetto prima dell'inizio del regime alimentare. Il referto mostra che il paziente presenta una leggera carenza di Massa Magra a favore di una quantità di Massa Grassa superiore ai valori ideali. Da notare l'Angolo di Fase particolarmente basso che è associato ad una bassa Reattanza, ciò indica una condizione di ritenzione idrica evidenziata anche dall'eccesso di Acqua a livello Extracellulare.

L'intervento nutrizionale ha come obiettivo la valutazione degli effetti di un'alimentazione isocalorica, ipoproteica e priva di latticini e derivati sul controllo della malattia acromegalica in Fase Attiva, dei suoi riscontri sulla composizione corporea e di proporre uno stile di vita salutare. Viene consegnato il piano alimentare al paziente e vengono fornite tutte le indicazioni per la sua corretta interpretazione e si rimane a disposizione per chiarimenti.

Il riepilogo della dieta con eventuali correzioni ritenute necessarie nel corso delle 12 settimane è riportato alla fine del paragrafo.



## Tempo 1

A distanza di 4 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al primo controllo ambulatoriale. Il paziente riferisce fin da subito che ad una settimana dall'inizio del regime alimentare è scomparsa la Cefalea che fino a quel momento era costante e rappresentava un elemento fortemente invalidante. Riferisce di aver iniziato attività fisica intensa e di sentirsi in forma. Afferma di seguire le indicazioni fornite, ma spesso mangiando fuori casa ha difficoltà ad approcciarsi ai pasti. Miglioramento nella Facies. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 103,8 Kg ed un'altezza di 1,84 m, ciò permette di ricavare un BMI= 30,6 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 104,5 cm, che indica un alto rischio metabolico.

Resistenza	336 Ohm	Acqua Intracellulare	32,8 L (50,7 %)
Reattanza	31 Ohm	Massa Grassa	15,4 Kg (14,8 %)
Angolo di Fase	5,3 °	Massa Magra	88,4 Kg (85,2 %)
Na/K scambiabile	1,3	Massa Muscolare	54,9 Kg (52,9 %)
Massa Cellulare	44,1 Kg (49,9 %)	Metabolismo Basale	2028,9 Kcal
Acqua Totale	64,7 L (62,4 %)	BMI	30,7 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	31,9 L (49,3 %)	BCMI	13

Tabella 48. Valutazione della composizione corporea del Paziente 1 attraverso la BIA a T1.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è aumentato di 0,3 Kg e la Circonferenza Vita è diminuita di 1,5 cm. Significativo incremento della Massa Magra del 9,5 % con decremento della Massa Grassa. Presenta uno buono stato di idratazione, Acqua Totale aumentata del 7% e riduzione del 6,6 % dell'Acqua Extracellulare che si avvicina ai valori ideali. Positivo aumento dell'Angolo di Fase (+ 1,1°) e del BCMI (+ 3,1). Metabolismo Basale stimato alzato di 304 Kcal rispetto al Tempo 0.

Viene valutata l'aderenza alla dieta ed incoraggiato a seguire il regime alimentare. Si propongono strategie comportamentali per approcciarsi ai pasti fuori casa e si incoraggia l'idratazione. Continua il regime alimentare proposto.

## Tempo 2

A distanza di 8 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al secondo controllo ambulatoriale. Il paziente sta seguendo le indicazioni fornite ed appare compliant. Riferisce di essere molto attivo e praticare attività fisica regolare. La Cefalea non si è più presentata. Ci sono evidenti miglioramenti nella Facies. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 101,6 Kg ed un'altezza di 1,84 m, ciò permette di calcolare un BMI= 30 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 102 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	356 Ohm	Acqua Intracellulare	34 L (54,7 %)
Reattanza	38 Ohm	Massa Grassa	16,8 Kg (16,5 %)
Angolo di Fase	6,1 °	Massa Magra	84,8 Kg (83,5 %)
Na/K scambiabile	1,2	Massa Muscolare	56,5 Kg (55,6 %)
Massa Cellulare	46,0 Kg (54,2 %)	Metabolismo Basale	2083,9 Kcal
Acqua Totale	62,1 L (61,1 %)	BMI	30,0 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	28,1 L (45,3 %)	BCMI	13,6

Tabella 49. Valutazione della composizione corporea del Paziente 1 attraverso la BIA a T2.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 2,2 Kg e la Circonferenza Vita è diminuita di 2,5 cm. Incremento dell'1,7 % della Massa Grassa a scapito della Massa Magra. Buona composizione di corporea. Normo idratato con Acqua Totale diminuita del 1,3 % e ripristino del valore dell'Acqua Extracellulare nel range di valori ideali (- 4 %). Angolo di Fase vicino al limite superiore (+ 0,8°). Ulteriore incremento del BCMI (+ 0,6). Metabolismo Basale stimato alzato di 55,9 Kcal rispetto al Tempo 1.

Viene valutata l'aderenza alla dieta e sono chiariti alcuni dubbi. Si motiva il paziente a seguire il regime alimentare proposto.

### Tempo 3

A distanza di 12 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al terzo controllo ambulatoriale. Il paziente si mostra con miglioramenti della Facies. Riferisce di essere pienamente compliant al regime alimentare. Alvo regolare. La Cefalea non si è più presentata. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 100,4 Kg ed un'altezza di 1,84 m, ciò permette di ricavare un BMI= 29,7 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 104 cm.

Resistenza	340 Ohm	Acqua Intracellulare	34,7 L (54,5 %)
Reattanza	36 Ohm	Massa Grassa	13,5 Kg (13,5 %)
Angolo di Fase	6,0 °	Massa Magra	86,9 Kg (86,5 %)
Na/K scambiabile	1,2	Massa Muscolare	57,6 Kg (5,4 %)
Massa Cellulare	46,9 Kg (54,0 %)	Metabolismo Basale	2109,7 Kcal
Acqua Totale	63,6 L (63,3 %)	BMI	29,7 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	28,9 L (45,5 %)	BCMI	13,8

Tabella 50. Valutazione della composizione corporea del Paziente 1 attraverso la BIA a T3.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 1,2 Kg e la Circonferenza Vita è aumentata di 2 cm. Incremento del 3 % della Massa Magra a scapito della Massa Grassa. Normo idratato con Acqua Totale aumentata del 2,2 % e soltanto lo 0,2 % a livello Extracellulare. Angolo di Fase nella norma (- 0,1°). Ulteriore incremento del BCMI (+ 0,2). Metabolismo Basale stimato alzato di 25,8 Kcal rispetto al Tempo 2.

### Quadro Clinico

Il paziente numero 1 è di sesso maschile ed ha 46 anni, diagnosticata acromegalia in Fase Attiva ed è in trattamento farmacologico con Pegvisomant 10 mg/die. La malattia, al momento, è controllata con IGF - 1 pari a 225 mcg/L e IGFBP= 6,73 mcg/mL. Non attendibile il livello di GH perché in trattamento con pegvisomant. Non presenta comorbilità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 91 mg/dL ed una Emoglobina glicata del 5,8 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 195 mg/dL, Colesterolo HDL= 49 mg/dL, Colesterolo LDL= 122 mg/L e Trigliceridi= 92 mg /dL.

Giornata tipo del regime alimentare seguito:

**Colazione**      *Fette Biscottate con Marmellata + Spremuta di Arancia + Noci*

---

**Spuntino**      *Cracker non salati + Frutta Fresca*

---

**Pranzo**      *Pasta Integrale con Pomodoro + Verdure a piacere + Pane*

---

**Spuntino**      *Galette + Frutta Fresca*

---

**Cena**      *Petto di Pollo + Verdure a piacere + Pane*

*Olio Extra Vergine di Oliva: 50 grammi da utilizzare a crudo durante la giornata*

*Vino Rosso: un bicchiere al giorno*

Riepilogo della dieta:

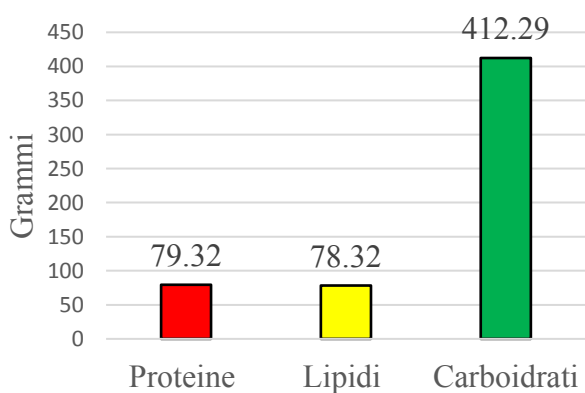


Figura 28. Composizione bromatologica dieta in g.

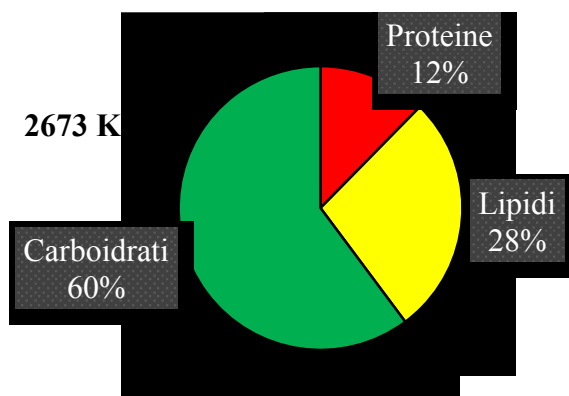


Figura 29. Composizione bromatologica media in %.

## 8.1.2 Paziente 2

### *Tempo 0*

#### *Quadro clinico*

Il Paziente numero 2 è di sesso maschile ed ha 69 anni, diagnosticata acromegalia in Fase Attiva ed in trattamento farmacologico con Ocreotide Lar 20 mg/mese e Pegvisomant 15 mg/die. La malattia, al momento, non è controllata con IGF - 1= 291 mcg/L, GH= 0,53 ng/mL e IGFBP - 3 = 3,22 mcg/mL. Presenta come comorbidità il diabete mellito tipo 2 in trattamento con insulina. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 127 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 7,2 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 147 mg/dL, Colesterolo HDL= 53 mg/dL, Colesterolo LDL= 65 mg/L e Trigliceridi= 144 mg /dL.

#### *Valutazione Nutrizionale*

Dall'analisi del suo diario alimentare risulta un consumo calorico medio di 1911 Kcal con circa 79 grammi (16,5 %) di proteine. Consumo regolare di latticini e derivati. Stile alimentare vario e bilanciato, ma con un elevato introito di frutta. Non pratica attività fisica ed ha uno stile di vita sedentario. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 81,5 Kg ed un'altezza di 1,61 m, ciò permette di ricavare un BMI= 31,4 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 112 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	384,6 Ohm	Acqua Intracellulare	20,3 L (42,9 %)
Reattanza	26,7 Ohm	Massa Grassa	22,5 Kg (27,7 %)
Angolo di Fase	4 °	Massa Magra	59,0 Kg (72,3 %)
Na/K scambiabile	1,5	Massa Muscolare	32,0 Kg (39,2 %)
Massa Cellulare	24,6 Kg (41,7 %)	Metabolismo Basale	1462,5 Kcal
Acqua Totale	47,2 L (57,9 %)	BMI	31,4 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	26,9 L (57,1 %)	BCMI	9,5

*Tabella 51.* Valutazione della composizione corporea del Paziente 2 attraverso la BIA a T0.

L'esame bioimpedenziometrico ci permette di valutare la composizione corporea del soggetto prima dell'inizio del regime alimentare. Il referto mostra che il paziente presenta una lieve riduzione Massa Magra a favore della Massa Grassa. Da notare l'Angolo di Fase particolarmente basso che è associato ad una bassa Reattanza ciò indica una condizione di ritenzione idrica evidenziato anche dall'eccesso di Acqua a livello Extracellulare.

L'intervento nutrizionale ha come obiettivo la valutazione degli effetti di un'alimentazione isocalorica, ipoproteica e priva di latticini e derivati sul controllo della malattia acromegalica in Fase Attiva, dei suoi riscontri sulla composizione corporea e di proporre uno stile di vita salutare. Viene consegnato il piano alimentare al paziente e vengono fornite tutte le indicazioni per la sua corretta interpretazione. Si rimane a disposizione per chiarimenti.

Il riepilogo della dieta con eventuali correzioni ritenute necessarie nel corso delle 12 settimane è riportato alla fine del paragrafo.

### *Tempo 1*

A distanza di 4 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al primo controllo ambulatoriale. Il paziente riferisce che sta seguendo le indicazioni fornite e di sentire di aver perso peso. Miglioramenti nella Facies. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 77,5 Kg ed un'altezza di 1,61 m, ciò permette di ricavare un BMI= 29,8 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 109 cm, che indica un alto rischio cardio-metabolico.

Resistenza	375 Ohm	Acqua Intracellulare	23,6 L (50,2 %)
Reattanza	34 Ohm	Massa Grassa	18,6 Kg (24,0 %)
Angolo di Fase	5,2 °	Massa Magra	58,9 Kg (76,0 %)
Na/K scambiabile	1,3	Massa Muscolare	36,6 Kg (47,2 %)
Massa Cellulare	29,1 Kg (49,3 %)	Metabolismo Basale	1593,3 Kcal
Acqua Totale	47,1 L (60,8 %)	BMI	29,9 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	23,5 L (49,8 %)	BCMI	11,2

*Tabella 52.* valutazione della composizione corporea del Paziente 2 attraverso la BIA a T1.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 4 Kg e la Circonferenza Vita di 3 cm, passando da una condizione di Obesità di grado 1 a Sovrappeso. Aumento della Massa Magra del 3,7 % con decremento della Massa Grassa. Ripristino di una condizione di normo idratazione, con Acqua Totale aumentata del 2,9 %. Angolo di Fase rientrato nella norma (+ 1,2°) e BCMI aumentato (+ 1,7). Metabolismo Basale stimato alzato di 130,8 Kcal rispetto al Tempo 0.

Viene valutata l'aderenza alla dieta ed aumentato l'introito per mantenere stabile il peso in particolare si aggiunge un alimento cadauno spuntino e si aumentano 10 g di olio extra vergine di oliva. Si incoraggia a seguire il regime alimentare ed aumentare l'idratazione.

## Tempo 2

A distanza di 8 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al secondo controllo ambulatoriale. Il paziente sta seguendo le indicazioni fornite ed appare compliant. Riferisce, inoltre di aver ridotto l'insulina e di avere un migliore controllo dal punto di vista glicemico. Ci sono evidenti miglioramenti nella Facies. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 77,5 Kg ed un'altezza di 1,58 m, ciò permette di ricavare un BMI= 29,8 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 109 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	338 Ohm	Acqua Intracellulare	25,4 L (50,5 %)
Reattanza	31 Ohm	Massa Grassa	14,8 Kg (19,1 %)
Angolo di Fase	5,2 °	Massa Magra	62,7 Kg (80,9 %)
Na/K scambiabile	1,4	Massa Muscolare	39,1 Kg (50,5 %)
Massa Cellulare	31,2 Kg (49,7 %)	Metabolismo Basale	1653,4 Kcal
Acqua Totale	50,2 L (64,7 %)	BMI	29,9 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	24,8 L (49,5 %)	BCMI	12

Tabella 53. Valutazione della composizione corporea del Paziente 2 attraverso la BIA a T2.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso e la Circonferenza Vita sono rimasti stabili. Aumento del 4,9 % della Massa Magra con decremento della Massa Grassa. Normo idratazione con Acqua Totale aumentata del 3,9 % ed Acqua Extracellulare ridotta del 0,3 %. Angolo di Fase nella norma ed invariato. Aumento BCMI (+ 0,8). Metabolismo Basale stimato alzato di 60,1 Kcal rispetto al Tempo 1.

Viene valutata l'aderenza alla dieta e sono chiariti alcuni dubbi sugli alimenti. Si incoraggia il paziente a seguire il regime alimentare proposto.



### Tempo 3

A distanza di 12 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al terzo controllo ambulatoriale. Il paziente risulta compliant al regime alimentare e felice del suo miglioramento fisico. Miglioramento nella Facies. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 77,2 Kg ed un'altezza di 1,61 m, ciò permette di ricavare un BMI= 29,8 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 109,5 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	335 Ohm	Acqua Intracellulare	25,1 L (49,9 %)
Reattanza	30 Ohm	Massa Grassa	14,3 Kg (18,5 %)
Angolo di Fase	5,1 °	Massa Magra	62,9 Kg (81,5 %)
Na/K scambiabile	1,4	Massa Muscolare	38,8 Kg (50,3 %)
Massa Cellulare	30,8 Kg (49,0 %)	Metabolismo Basale	1644,1 Kcal
Acqua Totale	50,4 L (65,2 %)	BMI	29,8 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	25,3 L (50,1 %)	BCMI	11,9

Tabella 54. valutazione della composizione corporea del Paziente 2 attraverso la BIA a T3.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 0,3 Kg e la Circonferenza Vita aumentata di 0,5 cm. Incremento della Massa Magra dello 0,6 % con decremento della Massa Grassa. Normo idratato con Acqua Totale aumentata dello 0,5 % ed Acqua Extracellulare dello 0,6 %. Angolo di Fase nella norma (- 0,1°) e BCMI diminuito (- 0,1). Metabolismo Basale stimato sceso di 9,3 Kcal rispetto al Tempo 2.

### Quadro Clinico

Il paziente numero 2 è di sesso maschile ed ha 69 anni, diagnosticata acromegalia in Fase Attiva ed in trattamento farmacologico con Ocreotide Lar 20 mg/mese e Pegvisomant 15 mg/die. La malattia, al momento, non è controllata con IGF - 1= 210 mcg/L, GH= 0,49 ng/mL e IGFBP - 3= 2,88 mcg/mL. Presenta come comorbilità il diabete in trattamento con insulina. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 113 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 6,7 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 112 mg/dL, Colesterolo HDL= 47 mg/dL, Colesterolo LDL= 45 mg/L e Trigliceridi= 100 mg /dL.

Giornata tipo del regime alimentare seguito:

**Colazione** *Pane tostato + Thè + Mandorle*

---

**Spuntino** *Focaccia + Frutta Fresca*

---

**Pranzo** *Pasta Integrale con Pomodoro + Verdure a piacere + Pane Integrale*

---

**Spuntino** *Cracker non salati + Frutta Fresca*

---

**Cena** *Ceci + Verdure a piacere + Pane Integrale*

---

*Olio Extra Vergine di Oliva: 40 grammi da utilizzare a crudo durante la giornata*

Riepilogo della dieta:

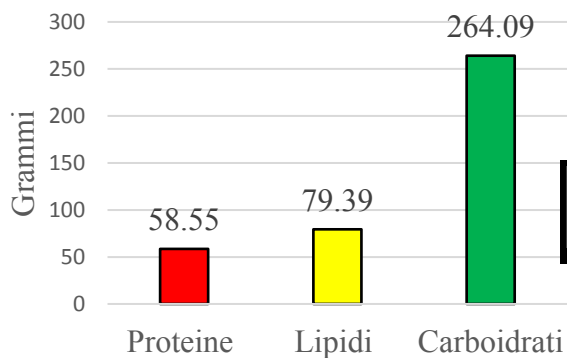


Figura 30. Composizione bromatologica dieta in g.

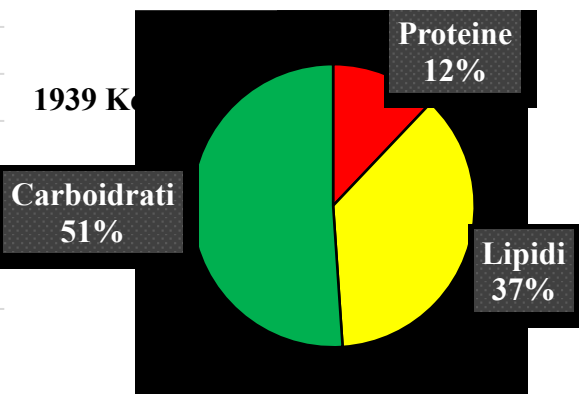


Figura 31. Composizione bromatologica media in %.

### 8.1.3 Paziente 3

#### *Tempo 0*

#### *Quadro clinico*

Il Paziente numero 3 è di sesso maschile ed ha 58 anni, diagnosticata acromegalia in Fase Attiva. Non sta seguendo una terapia farmacologica poiché è stato sottoposto ad un intervento chirurgico a settembre 2018 per l'asportazione di un adenoma ipofisario. La malattia, al momento, è nuovamente attiva per una recidiva post - chirurgica con IGF - 1= 290 mcg/L, GH= 1,19 ng/mL e IGFBP - 3= 6,72 mcg/mL. Non presenta comorbidità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 107 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 6,2 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 188 mg/dL, Colesterolo HDL= 48 mg/dL, Colesterolo LDL= 116 mg/L e Trigliceridi= 117 mg /dL.

#### *Valutazione Nutrizionale*

Dall'analisi del suo diario alimentare risulta un consumo calorico medio di 1649,3 Kcal con circa 66 grammi (16,07 %) di proteine. Consumo regolare di latticini e derivati. Stile alimentare vario e bilanciato, ma spesso mangia soltanto a colazione ed ai pasti principali. Alvo regolare. Non pratica attività sportive, ma ha uno stile di vita attivo. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 102,6 Kg ed un'altezza di 1,80 m, ciò permette di ricavare un BMI= 31,6 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 107 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	364 Ohm	Acqua Intracellulare	28,5 L (47,5 %)
Reattanza	30 Ohm	Massa Grassa	20,8 Kg (20,2 %)
Angolo di Fase	4,7 °	Massa Magra	81,8 Kg (79,8 %)
Na/K scambiabile	1,4	Massa Muscolare	48,0 Kg (46,7 %)
Massa Cellulare	38,1 Kg (46,5 %)	Metabolismo Basale	1853,7 Kcal
Acqua Totale	59,9 L (58,4 %)	BMI	31,7 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	31,4 L (52,5 %)	BCMI	11,7

Tabella 55. Valutazione della composizione corporea del Paziente 3 attraverso la BIA a T0.

L'esame bioimpedenziometrico ci permette di valutare la composizione corporea del soggetto prima dell'inizio del regime alimentare. Il referto mostra che il paziente presenta una buona composizione. Con valori di Massa Magra e Massa Grassa nei range di valori ideali. Normo idratato, ma da notare l'Angolo di Fase particolarmente basso che è associato ad una bassa Reattanza ciò indica una condizione di ritenzione idrica evidenziato anche dall'eccesso di Acqua a livello Extracellulare.

L'intervento nutrizionale ha come obiettivo la valutazione degli effetti di un'alimentazione isocalorica, ipoproteica e priva di latticini e derivati sul controllo della malattia acromegalica in Fase Attiva, dei suoi riscontri sulla composizione corporea e di proporre uno stile di vita salutare. Viene consegnato il piano alimentare al paziente e vengono fornite tutte le indicazioni per la sua corretta interpretazione. Si rimane a disposizione per chiarimenti.

Il riepilogo della dieta con eventuali correzioni ritenute necessarie nel corso delle 12 settimane è riportato alla fine del paragrafo.

## Tempo 1

A distanza di 4 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al primo controllo ambulatoriale. Il paziente riferisce che sta seguendo le indicazioni fornite e di rispettarle nei minimi particolari. Riferisce di sentire di aver perso peso e di non avere più la Cefalea che fino a quel momento era costante. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 99,5 Kg ed un'altezza di 1,80 m, ciò permette di ricavare un BMI= 30,7 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 101 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	362 Ohm	Acqua Intracellulare	30,5 L (51,2 %)
Reattanza	34 Ohm	Massa Grassa	18,2 Kg (18,3 %)
Angolo di Fase	5,4 °	Massa Magra	81,3 Kg (81,7 %)
Na/K scambiabile	1,2	Massa Muscolare	50,9 Kg (51,2 %)
Massa Cellulare	41,0 Kg (50,4 %)	Metabolismo Basale	1938,3 Kcal
Acqua Totale	59,5 L (59,8 %)	BMI	30,7 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	29,0 L (48,8 %)	BCMI	12,6

Tabella 56. Valutazione della composizione corporea del Paziente 3 attraverso la BIA a T1.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 3,1 Kg e la Circonferenza Vita è di 3 cm permettendo di abbassare il rischio cardio - metabolico. Aumento della Massa Magra del 1,9 % con decremento della Massa Grassa. Normo idratato con Acqua Totale aumentata del 1,4 %. Angolo di Fase migliorato (+ 0,7°). BCMI aumentato (+ 0,9). Metabolismo Basale stimato alzato di 84,6 Kcal rispetto al Tempo 0.

Viene valutata l'aderenza alla dieta e sono chiariti alcuni dubbi. Aumentato l'introito calorico per mantenere stabile il peso, in particolare si aggiunge un alimento cadauno spuntino e si aumentano di 10 g di olio extra vergine di oliva. Si incoraggia a seguire il regime alimentare proposto.

## Tempo 2

A distanza di 8 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al secondo controllo ambulatoriale. Il paziente sta seguendo le indicazioni fornite ed appare compliant. Non vengono riferite particolari situazioni. Ci sono evidenti miglioramenti nella Facies. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 99 Kg ed un'altezza di 1,80 m, ciò permette di ricavare un BMI= 30,5 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di grado 1. Circonferenza Vita= 102 cm, che rappresenta il cut - off per un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	341 Ohm	Acqua Intracellulare	30,4 L (49,4 %)
Reattanza	30 Ohm	Massa Grassa	14,9 Kg (15 %)
Angolo di Fase	5,0 °	Massa Magra	84,1 Kg (85 %)
Na/K scambiabile	1,4	Massa Muscolare	51,0 Kg (51,5 %)
Massa Cellulare	40,8 Kg (48,4 %)	Metabolismo Basale	1931,9 Kcal
Acqua Totale	61,6 L (62,2 %)	BMI	30,6 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	31,2 L (50,6 %)	BCMI	12,6

Tabella 57. Valutazione della composizione corporea del Paziente 3 attraverso la BIA a T2.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 0,5 Kg e la Circonferenza Vita è aumentata di 1 cm. Incremento della Massa Magra del 3,3 % con riduzione della Massa Grassa. Normo idratato, con aumento dell'Acqua Totale del 2,4 %, ma da notare l'Angolo di Fase basso (- 0,4°) che è associato ad una bassa Reattanza, ciò indica una condizione di ritenzione idrica evidenziata anche dall'eccesso di Acqua a livello Extracellulare, ulteriormente aumentata del 1,8 %. BCMI invariato. Metabolismo Basale stimato sceso di 6,4 Kcal rispetto al Tempo 1.

Viene valutata l'aderenza alla dieta e sono chiariti dubbi attinenti alcuni alimenti. Si incoraggia a seguire il regime alimentare proposto e si raccomanda di prestare attenzione all'idratazione.

### Tempo 3

A distanza di 12 settimane dall'inizio dello studio il paziente si reca al terzo controllo ambulatoriale. Il paziente si mostra con evidenti miglioramenti nella Facies. Risulta compliant al regime alimentare. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 98,5 Kg ed un'altezza di 1,80 m, ciò permette di ricavare un BMI= 30,4 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 102 cm, che rappresenta il cut - off per un alto rischio cardio metabolico.

Resistenza	360 Ohm	Acqua Intracellulare	27,3 L (45,9 %)
Reattanza	28 Ohm	Massa Grassa	17,2 Kg (17,5 %)
Angolo di Fase	5,1 °	Massa Magra	81,3 Kg (82,5 %)
Na/K scambiabile	1,4	Massa Muscolare	46,2 Kg (46,9 %)
Massa Cellulare	36,4 Kg (44,8 %)	Metabolismo Basale	1805,6 Kcal
Acqua Totale	59,5 L (60,4 %)	BMI	30,4 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	32,2 L (54,1 %)	BCMI	11,2

Tabella 58. Valutazione della composizione corporea del Paziente 3 attraverso la BIA a T3.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 0,5 Kg e la Circonferenza Vita è rimasta invariata. Incremento della Massa Grassa del 2,5 % e decremento della Massa Magra, ma presenta una buona composizione corporea. Normo idratato anche se l'Acqua Totale è diminuita del 1,8 %, ma da notare l'Angolo di Fase particolarmente basso (- 0,6°) che è associato a una bassa Reattanza, ciò indica una condizione di ritenzione idrica evidenziato anche dall'eccesso di Acqua a livello Extracellulare aumentata del 3,5 %. BCMI diminuito (- 1,4). Metabolismo Basale stimato sceso di 126,3 Kcal rispetto al Tempo 2.

### Quadro Clinico

Il Paziente numero 3 è di sesso maschile ed ha 58 anni, acromegalia in Fase Attiva per una recidiva. Non sta seguendo una terapia farmacologica poiché è stato sottoposto ad un intervento chirurgico a settembre 2018 per l'asportazione di un adenoma ipofisario. La malattia, al momento, presenta una recidiva con IGF - 1= 297 mcg/L, GH= 1,08 ng/mL e IGFBP - 3 = 6,90 mcg/mL. Non presenta comorbilità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 80 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 6,5 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 178 mg/dL, Colesterolo HDL= 51 mg/dL, Colesterolo LDL= 104 mg/L e Trigliceridi= 117 mg /dL.

Giornata tipo del regime alimentare seguito:

**Colazione**      *Fette Biscottate + Spremuta di Arancia + Mandorle*

---

**Spuntino**      *Galette + Frutta Fresca*

---

**Pranzo**      *Riso + Verdure a piacere + Pane*

---

**Spuntino**      *Cracker non salati + Frutta Fresca*

---

**Cena**      *Petto di Tacchino + Verdure a piacere + Pane*

---

*Olio Extra Vergine di Oliva: 40 grammi da utilizzare a crudo durante la giornata.*

Riepilogo della dieta:

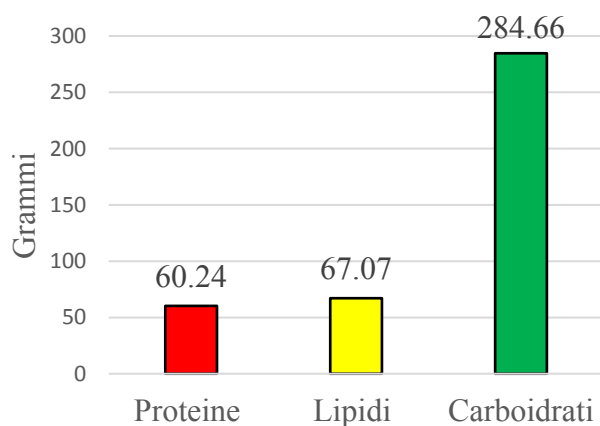


Figura 32. Composizione bromatologica dieta in g.

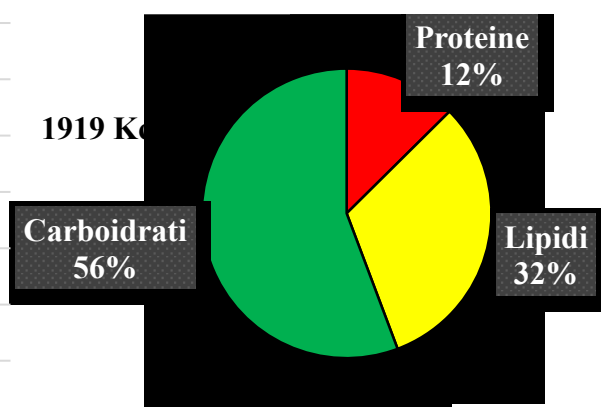


Figura 33. Composizione bromatologica media in %.



## 8.1.4 Paziente 4

### *Tempo 0*

#### *Quadro clinico*

La Paziente numero 4 è di sesso femminile ed ha 65 anni, diagnosticata acromegalia in Fase Attiva ed in trattamento farmacologico con Ocreotide Lar 30 mg/mese e Cabergolina 3,5 mg/mese. La malattia, al momento, non è controllata con IGF - 1= 405 mcg/L, GH= 1,89 ng/mL e IGFBP - 3 = 8,26 mcg/mL. Non presenta comorbilità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 110 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 6,1 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 209 mg/dL, Colesterolo HDL= 59 mg/dL, Colesterolo LDL= 127 mg/L e Trigliceridi= 111mg /dL.

#### *Valutazione Nutrizionale*

Dall'analisi del suo diario alimentare risulta un consumo calorico medio di 1213,78 Kcal con circa 52 grammi (17,08 %) di proteine. Consumo regolare di latticini e derivati. Stile alimentare vario e bilanciato, ma spesso mangia soltanto ai pasti principali. I valori rilevati non sembrano rispecchiare la composizione corporea, ciò è evidenziato anche da un'anamnesi orale in cui viene riferito un elevato consumo di carni grasse e formaggi. Consumo di vino. Alvo regolare. Non pratica attività fisica, ma ha uno stile di vita molto attivo. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 84 Kg ed un'altezza di 1,58 m, ciò permette di ricavare un BMI= 33,6 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 102 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	374 Ohm	Acqua Intracellulare	24,4 L (56,8 %)
Reattanza	43 Ohm	Massa Grassa	30,3 Kg (36,1 %)
Angolo di Fase	6,6 °	Massa Magra	53,7 Kg (63,9 %)
Na/K scambiabile	1,0	Massa Muscolare	37,2 Kg (44,3 %)
Massa Cellulare	30,3 Kg (56,4 %)	Metabolismo Basale	1628,8 Kcal
Acqua Totale	43,0 L (51,2 %)	BMI	33,6 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	18,6 L (43,2 %)	BCMI	12,1

Tabella 59. Valutazione della composizione corporea della Paziente 4 attraverso la BIA a T0.

L'esame bioimpedenziometrico ci permette di valutare la composizione corporea del soggetto prima dell'inizio del regime alimentare. Il referto mostra che la paziente presenta una ridotta Massa Magra a favore della Massa Grassa ed una ridotta quantità di liquidi rispetto al range di valori ideali corretto per sesso ed età. Angolo di Fase alto che riflette lo stato di disidratazione.

L'intervento nutrizionale ha come obiettivo la valutazione degli effetti di un'alimentazione isocalorica, ipoproteica e priva di latticini e derivati sul controllo della malattia acromegalica in Fase Attiva, dei suoi riscontri sulla composizione corporea e di proporre uno stile di vita salutare. Viene consegnato il piano alimentare alla paziente e vengono fornite tutte le indicazioni per la sua corretta interpretazione. Si rimane a disposizione per chiarimenti.

Il riepilogo della dieta con eventuali correzioni ritenute necessarie nel corso delle 12 settimane è riportato alla fine del paragrafo.

## Tempo 1

A distanza di 4 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al primo controllo ambulatoriale. La paziente riferisce che sta seguendo le indicazioni fornite ed è compliant. Riferisce di sentirsi più sgonfia ed in generale più in forma. Miglioramento nella Facies e del tono dell'umore. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 81 Kg ed un'altezza di 1,58 m, ciò permette di ricavare un BMI= 32,4 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 95,5 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	363 Ohm	Acqua Intracellulare	25,4 L (58,8 %)
Reattanza	45 Ohm	Massa Grassa	26,8 Kg (33,1 %)
Angolo di Fase	7,1 °	Massa Magra	54,2 Kg (66,9 %)
Na/K scambiabile	1,0	Massa Muscolare	38,8 Kg (47,9 %)
Massa Cellulare	31,8 Kg (58,7 %)	Metabolismo Basale	1671,6 Kcal
Acqua Totale	43,3 L (53,5 %)	BMI	32,4 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	17,9 L (41,2 %)	BCMI	12,7

Tabella 60. Valutazione della composizione corporea della Paziente 4 attraverso la BIA a T1.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 3 Kg e la Circonferenza Vita di 6 cm. Aumento della Massa Magra del 3 % con decremento della Massa Grassa. Aumento del 2,3 % dell'Acqua Totale, ma persiste una condizione di disidratazione evidenziata dall'Angolo di Fase alto ed ulteriormente incrementato (+ 0,5°). BCMI aumentato (+ 0,6). Metabolismo Basale stimato salito di 42,8 Kcal rispetto al Tempo 0.

Viene valutata l'aderenza alla dieta e rimarcata l'importanza dell'astensione dal consumo dei latticini e derivati proponendo alternative per modificare positivamente le abitudini, inoltre si incoraggia una maggiore idratazione. Alcuni errori di interpretazione della dieta da parte della paziente hanno fatto sì che consumasse meno di quanto le era stato indicato. Prosegue il regime alimentare indicato in origine.

## Tempo 2

A distanza di 8 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al secondo controllo ambulatoriale. La paziente riferisce di seguire le indicazioni fornite. Appare compliante e particolarmente soddisfatta del suo cambiamento che si manifesta positivamente non solo a livello fisico, affermando di sentirsi molto più forte e tonica, ma anche del tono dell'umore. Tuttavia, sostiene di aver ridotto oltre le indicazioni il consumo di fonti proteiche. Miglioramenti nella Facies. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 79 Kg ed un'altezza di 1,58 m, ciò permette di ricavare un BMI= 31,6 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 95 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	362 Ohm	Acqua Intracellulare	23,8 L (55,0 %)
Reattanza	39 Ohm	Massa Grassa	25,0 Kg (31,7 %)
Angolo di Fase	6,1 °	Massa Magra	54,0 Kg (68,3 %)
Na/K scambiabile	1,1	Massa Muscolare	36,3 Kg (46 %)
Massa Cellulare	29,4 Kg (54,5 %)	Metabolismo Basale	1602 Kcal
Acqua Totale	43,2 L (54,6 %)	BMI	31,6 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	19,4 L (45,0 %)	BCMI	11,8

Tabella 61. Valutazione della composizione corporea della Paziente 4 attraverso la BIA a T2.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 2 Kg e la Circonferenza Vita di 0,5 cm. Aumento della Massa Magra del 1,4 % con decremento della Massa Grassa. Normo idratata con aumento del 1,1 % dell'Acqua Totale e del 3,8 % a livello Extracellulare. Angolo di Fase migliorato (- 1°). BCMI diminuito (- 0,9). Metabolismo Basale stimato sceso di 68,9 Kcal rispetto al Tempo 2.

Viene valuta l'aderenza alla dieta e ribadita l'importanza delle fonti proteiche nell'alimentazione, quindi incoraggiata a seguire il regime alimentare proposto e si raccomanda una maggiore idratazione.

### Tempo 3

A distanza di 12 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al terzo controllo ambulatoriale. La paziente si mostra fin da subito molto più allegra e solare, miglioramenti evidenti nella Facies. Riferisce che il cardiologo le ha ridotto la terapia per il controllo dell'ipertensione. Risulta complianta alla dieta, ma persiste nel consumo delle fonti proteiche inferiore al raccomandato. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 78 Kg ed un'altezza di 1,58 m, ciò permette di ricavare un BMI= 31,2 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Obesità di Grado 1. Circonferenza Vita= 92 cm, che indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	428 Ohm	Acqua Intracellulare	21 L (53,7 %)
Reattanza	44 Ohm	Massa Grassa	28,9 Kg (37,1 %)
Angolo di Fase	5,9 °	Massa Magra	49,1 Kg (62,9 %)
Na/K scambiabile	1,0	Massa Muscolare	32,3 Kg (41,4 %)
Massa Cellulare	26,0 Kg (53,1 %)	Metabolismo Basale	1505,3 Kcal
Acqua Totale	39,2 L (50,3 %)	BMI	31,2 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	18,2 L (46,3 %)	BCMI	10,4

Tabella 62. Valutazione della composizione corporea della Paziente 4 attraverso la BIA a T3.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 1 Kg e la Circonferenza Vita è diminuita di 3 cm. Incremento della Massa Grassa del 5,4 % e decremento della Massa Magra. Riduzione del 4,3 % dell'Acqua Totale che determina una condizione di disidratazione. Ridotta anche l'Acqua a livello Extracellulare del 1,2 %. Angolo di Fase migliorato (- 0,2°). Riduzione importante BCMI (- 1,4). Metabolismo Basale stimato sceso di 97,4 Kcal rispetto al Tempo 2. È evidente che il consumo proteico inferiore al raccomandato abbia portato nell'ultimo mese ad un'importante riduzione della Massa Magra.

### Quadro Clinico

La Paziente numero 4 è di sesso femminile ed ha 65 anni, acromegalia in Fase Attiva ed in trattamento farmacologico con Ocreotide Lar 30 mg/mese e Cabergolina 3,5 mg/mese. La malattia, al momento, non è controllata con IGF - 1= 277 mcg/L, GH= 2,26 ng/mL e IGFBP - 3= 7,65 mcg/mL. Non presenta comorbilità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 104 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 62 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 182 mg/dL, Colesterolo HDL= 51 mg/dL, Colesterolo LDL= 109 mg/L e Trigliceridi= 111 mg/dL.

Giornata tipo del regime alimentare seguito:

**Colazione**      *Fette Biscottate con Marmellata + Caffè + Noci*

---

**Spuntino**      *Cracker non salati + Frutta Fresca*

---

**Pranzo**      *Pasta + Verdure a piacere + Pane Integrale + Frutta Fresca*

---

**Spuntino**      *Frutta Fresca*

---

**Cena**      *Petto di Tacchino + Verdure a piacere + Pane Integrale*

---

*Olio Extra Vergine di Oliva: 40 grammi da utilizzare a crudo durante la giornata*

---

Riepilogo della dieta:

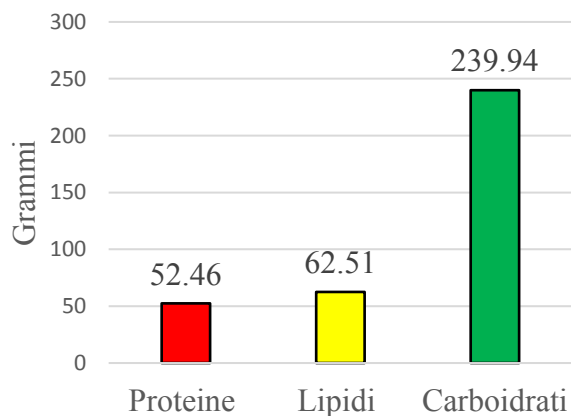


Figura 34. Composizione bromatologica dieta in g.

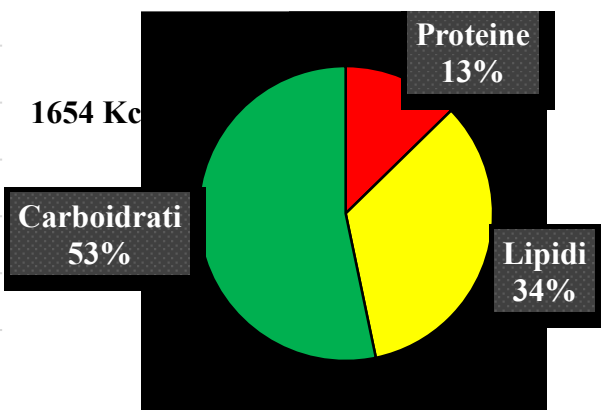


Figura 35. Composizione bromatologica media in %.

## 8.2 Pazienti in Fase di Remissione

I soggetti arruolati ed inseriti nel gruppo di pazienti in Fase di Remissione sono stati tutti coloro che presentavano un valore di IGF - 1, corretto per età e sesso nel range di valore ideali. Al Tempo 0 sono stati inclusi tra i pazienti in Fase di Remissione N.3 soggetti, tutti di sesso femminile e non in terapia farmacologica per l'acromegalia.

### 8.2.1 Paziente 5

#### *Tempo 0*

#### *Quadro Clinico*

La Paziente numero 5 è di sesso femminile ed ha 44 anni, diagnosticata acromegalia in Fase di Remissione e non in trattamento farmacologico. La malattia, al momento, è controllata, con IGF - 1= 126 mcg/L, GH= 0,65 ng/mL e IGFBP - 3 = 4,95 mcg/mL. Presenta una condizione di dislipidemia per la quale le è stata prescritta una terapia a base di statine, che riferisce non seguire al momento. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 78 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 5,3 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 265 mg/dL, Colesterolo HDL= 113 mg/dL, Colesterolo LDL= 142 mg/L e Trigliceridi= 50 mg /dL.

#### *Valutazione Nutrizionale*

Dall'analisi del suo diario alimentare risulta un consumo calorico medio di 1039 Kcal con circa 60 grammi (23,15 %) di proteine. Consumo regolare di latticini e derivati. Stile alimentare particolarmente restrittivo con esclusione quasi completa dei carboidrati ed ampio spazio alle fonti proteiche. Mangia soltanto a colazione ed ai pasti principali ai quali spesso accompagna bevande alcoliche come birra o vino. Regime alimentare iperproteico ed ipocalorico che va corretto per garantire una condizione di benessere. Ex sportiva, attualmente ha uno stile di vita molto attivo. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 55,6 Kg ed un'altezza di 1,63 m, ciò permette di ricavare un BMI= 20,9 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Normopeso. Circonferenza Vita= 74,5 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	552 Ohm	Acqua Intracellulare	18 L (54,8 %)
Reattanza	59 Ohm	Massa Grassa	10,7 Kg (19,2 %)
Angolo di Fase	6,1 °	Massa Magra	44,9 Kg (80,8 %)
Na/K scambiabile	1,1	Massa Muscolare	29,9 Kg (53,8 %)
Massa Cellulare	24,4 Kg (54,3 %)	Metabolismo Basale	1457,0 Kcal
Acqua Totale	32,9 L (59,2 %)	BMI	20,9 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	14,9 L (45,2 %)	BCMI	9,2

Tabella 63. Valutazione della composizione corporea della Paziente 5 attraverso la BIA a T0.

L'esame bioimpedenziometrico ci permette di valutare la composizione corporea del soggetto prima dell'inizio del regime alimentare. Il referto mostra che la paziente presenta una buona composizione corporea, ma una quantità di Massa Grassa al di sotto dei valori ideali. Normo idratata. Angolo di Fase leggermente alto.

Si consiglia alla paziente l'assunzione di 1 compressa al giorno di un integratore alimentare, dietro parere medico, per il controllo del profilo lipidico nel sangue. Il prodotto contiene:

- 500 mg di berberina da estratto secco standardizzato di Berberis Aristata DC. che contribuisce alla regolare funzionalità dell'apparato cardiovascolare.
- 105 mg di silimarina da estratto secco di Silybum marianum L. (cardo mariano), dotata di azione depurativa e antiossidante, che favorisce la funzionalità epatica.
- 10 mg di monacolina K da riso rosso fermentato (*Monascus purpureus*) che contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue.

L'intervento nutrizionale ha come obiettivo la valutazione degli effetti di un'alimentazione isocalorica, ipoproteica e priva di latticini e derivati sul controllo della malattia acromegalica in Fase di Remissione, dei suoi riscontri sulla composizione corporea e di proporre uno stile di vita salutare. Viene consegnato il piano alimentare alla paziente e vengono fornite tutte le indicazioni per la sua corretta interpretazione. Si rimane a disposizione per chiarimenti.

Il riepilogo della dieta con eventuali correzioni ritenute necessarie nel corso delle 12 settimane è riportata alla fine del paragrafo.



## Tempo 1

A distanza di 4 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al primo controllo ambulatoriale. Fin da subito si riscontra un tono dell'umore nettamente migliorato, inoltre riferisce di non avere più la Cefalea che rappresentava un elemento particolarmente invalidante. Afferma di avere sentito il senso di fame per le due prime settimane nonostante mangiasse molto di più rispetto a prima, ma che al momento si trova bene. Compiante all'alimentazione proposta. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 53,5 Kg ed un'altezza di 1,63 m, ciò permette di ricavare un BMI= 20,1 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Normopeso. Circonferenza Vita= 74,5 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	549 Ohm	Acqua Intracellulare	17,8 L (54,5 %)
Reattanza	58 Ohm	Massa Grassa	8,8 Kg (16,4 %)
Angolo di Fase	6,0 °	Massa Magra	44,7 Kg (83,6 %)
Na/K scambiabile	1,1	Massa Muscolare	29,6 Kg (55,4 %)
Massa Cellulare	24,1 Kg (53,9 %)	Metabolismo Basale	1448,8 Kcal
Acqua Totale	32,7 L (61,2 %)	BMI	20,1 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	14,9 L (45,5 %)	BCMI	9,1

Tabella 64. Valutazione della composizione corporea della Paziente 5 attraverso la BIA a T1.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 2,1 Kg e la Circonferenza Vita di 0,5 cm. Incremento della Massa Magra del 2,8 % e decremento della Massa Grassa. Normo idratata con Acqua Totale aumentata del 2% e dello 0,3 % a livello Extracellulare. Angolo di Fase sceso al limite superiore di valori ideali (- 0,1°). BCMI diminuito (- 1). Metabolismo Basale stimato sceso di 8,2 Kcal rispetto al Tempo 0.

Aumentato l'apporto calorico della dieta per mantenere il peso. In particolare, è stato aumentato l'apporto di carboidrati ai pasti principali. Incoraggiata a proseguire il regime alimentare che sembra seguire con molta attenzione e precisione.

## Tempo 2

A distanza di 8 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al secondo controllo ambulatoriale. La paziente appare compliant e particolarmente soddisfatta del suo cambiamento alimentare che si manifesta positivamente non solo a livello fisico, ma soprattutto del tono tumore. Miglioramenti evidenti nella Facies. La Cefalea non si è più presentata. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 52,5 Kg ed un'altezza di 1,63 m, ciò permette di ricavare un BMI= 19,7 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Normopeso. Circonferenza Vita= 72 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	541 Ohm	Acqua Intracellulare	17,8 L (54,4 %)
Reattanza	57 Ohm	Massa Grassa	7,2 Kg (13,9 %)
Angolo di Fase	6,0 °	Massa Magra	44,8 Kg (86,1 %)
Na/K scambiabile	1,2	Massa Muscolare	29,6 Kg (57,0 %)
Massa Cellulare	24,1 Kg (53,8 %)	Metabolismo Basale	1449,1 Kcal
Acqua Totale	32,8 L (63,0 %)	BMI	19,6 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	15,0 L (45,6 %)	BCMI	9,1

Tabella 65. Valutazione della composizione corporea della Paziente 5 attraverso la BIA a T2.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 1,5 Kg e la Circonferenza Vita è di 2 cm. Incremento della Massa Magra del 2,5 % e decremento della Massa Grassa. Normo idratata con Acqua Totale aumentata del 1,8 % e dello 0,1 % a livello Extracellulare. Angolo di Fase e BCMI invariato. Metabolismo Basale stimato aumentato di 0,3 Kcal rispetto al Tempo 1.

Viene, ulteriormente aumentato l'apporto calorico aggiungendo 10 g di olio extra vergine di oliva e vengono aumentate le quantità degli alimenti agli spuntini per mantenere stabile il peso corporeo.

### Tempo 3

A distanza di 12 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al terzo controllo ambulatoriale. La paziente si mostra con un tono dell'umore innalzato, con miglioramenti nella Facies e riferisce l'assenza di Cefalea e di sentirsi in buona forma fisica e di pensare di aver imparato a mangiare. Risulta compliant alla dieta, ma afferma di aver consumato alcolici in occasioni conviviali. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 53 Kg ed un'altezza di 1,63 m, ciò permette di ricavare un BMI= 19,9 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Normopeso. Circonferenza Vita= 73 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	527 Ohm	Acqua Intracellulare	17 L (50,9 %)
Reattanza	49 Ohm	Massa Grassa	7,4 Kg (13,9 %)
Angolo di Fase	5,3 °	Massa Magra	45,6 Kg (86,1 %)
Na/K scambiabile	1,3	Massa Muscolare	28,4 Kg (53,7 %)
Massa Cellulare	22,9 Kg (50,1 %)	Metabolismo Basale	1412,9 Kcal
Acqua Totale	33,4 L (63 %)	BMI	19,9 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	16,4 L (49,1 %)	BCMI	8,6

Tabella 66. Valutazione della composizione corporea della Paziente 5 attraverso la BIA a T3.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è aumentato di 1 Kg e la Circonferenza Vita è diminuita di 1 cm. Massa Magra e Massa Grassa invariate. Normo idratata con Acqua Totale stabile, ma aumentata del 3,5 % a livello Extracellulare. Angolo di Fase migliorato (- 0,7°) e diminuito BCMI (- 0,5). Metabolismo Basale aumentato di 37,1 Kcal rispetto al Tempo 2.

### Quadro Clinico

La Paziente numero 5 è di sesso femminile ed ha 44 anni, diagnosticata acromegalia in Fase di Remissione e non in trattamento farmacologico. La malattia, al momento, è controllata, con IGF - 1= 123 mcg/L, GH= 1,89 ng/mL e IGFBP - 3 = 4,70 mcg/mL. Presenta una condizione di dislipidemia per la quale le è stata prescritta una terapia a base di statine, che riferisce non seguire al momento. Sta assumendo regolarmente l'integratore per il colesterolo consigliato, dietro parere medico, al Tempo 0. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 93 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 5,3 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 244 mg/dL, Colesterolo HDL= 100 mg/dL, Colesterolo LDL= 136 mg/L e Trigliceridi= 39 mg/dL.

Giornata tipo del regime alimentare seguito:

**Colazione**      *Fette Biscottate + Spremuta di Arance + Mandorle*

---

**Spuntino**      *Cioccolata Fondente + Frutta Fresca + Noci*

---

**Pranzo**      *Pasta + Verdure a piacere + Pane + Frutta Fresca*

---

**Spuntino**      *Frutta Fresca + Gallette*

---

**Cena**      *Coda di Rospo + Verdure a Piacere + Pane*

---

*Olio Extra Vergine di Oliva: 40 grammi da utilizzare a crudo durante la giornata*

Riepilogo della dieta:

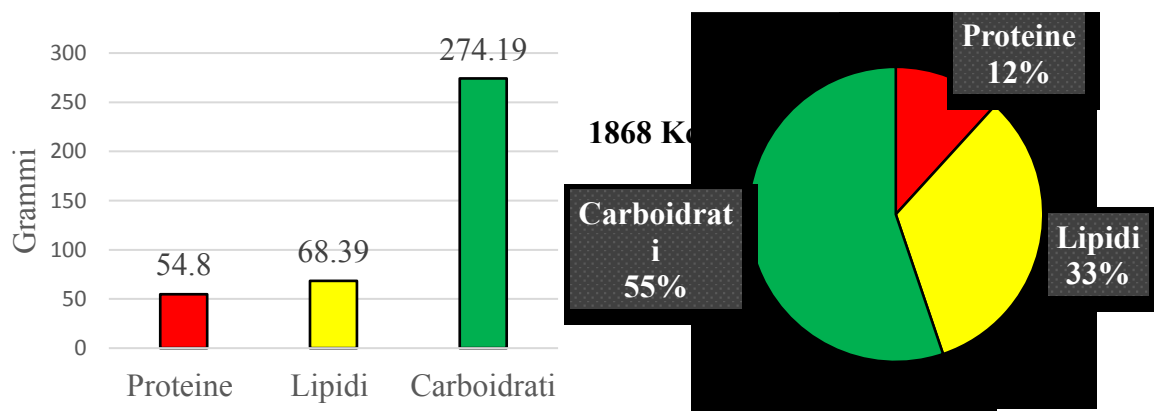


Figura 36. Composizione bromatologica dieta in g.

Figura 37. Composizione bromatologica media in %.

## 8.2.2 Paziente 6

### *Tempo 0*

#### *Quadro Clinico*

La Paziente numero 6 è di sesso femminile ed ha 56 anni, diagnosticata acromegalia in Fase di Remissione e non in trattamento farmacologico. La malattia, al momento, è controllata con IGF - 1= 146 mcg/L, GH= 0,89 ng/mL e IGFBP - 3 = 3,48 mcg/mL. Non presenta comorbidità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 80 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 5,5 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo HDL= 71 mg/dL e Trigliceridi= 63 mg /dL.

#### *Valutazione Nutrizionale*

Dall'analisi del suo diario alimentare risulta un consumo calorico medio di 1651 Kcal con circa 77 grammi (18,63 %) di proteine. Consumo regolare di latticini e derivati. Stile alimentare sbilanciato, ricco di grassi animali, carni processate e di cibi ipercalorici. Non pratica attività sportive e non ha uno stile di vita attivo. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 72 Kg ed un'altezza di 1,68 m, ciò permette di ricavare un BMI= 25,5 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 82 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	468 Ohm	Acqua Intracellulare	20,2 L (51,2 %)
Reattanza	44 Ohm	Massa Grassa	18,0 Kg (25,0 %)
Angolo di Fase	5,4 °	Massa Magra	54,0 Kg (75,0 %)
Na/K scambiabile	1,2	Massa Muscolare	33,8 Kg (47,0 %)
Massa Cellulare	27,2 Kg (50,4 %)	Metabolismo Basale	1539,6 Kcal
Acqua Totale	39,5 L (54,9 %)	BMI	25,5 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	19,3 L (48,8 %)	BCMI	9,6

Tabella 67. Valutazione della composizione corporea della Paziente 6 attraverso la BIA a T0.

La paziente presenta una composizione corporea con una buona quantità di Massa Magra e con una quantità di Massa Grassa inferiore rispetto valori ideali corretti per sesso ed età. Normo idratata. Angolo di Fase leggermente alto.

L'intervento nutrizionale ha come obiettivo la valutazione degli effetti di un'alimentazione isocalorica, ipoproteica e priva di latticini e derivati sul controllo della malattia acromegalica in Fase di Remissione, dei suoi riscontri sulla composizione corporea e di proporre uno stile di vita salutare. Viene consegnato il piano alimentare alla paziente e vengono fornite tutte le indicazioni per la sua corretta interpretazione. Si rimane a disposizione per chiarimenti.

Il riepilogo della dieta con eventuali correzioni ritenute necessarie nel corso delle 12 settimane è riportata alla fine del paragrafo.

## Tempo 1

A distanza di 4 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al primo controllo ambulatoriale. La paziente riferisce di persistere nel consumo di latticini e di non seguire le indicazioni fornite. Riferisce di non aver provato a seguire il regime alimentare proposto e a cambiare le proprie abitudini per pigrizia. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 71,5 Kg ed un'altezza di 1,68 m, ciò permette di ricavare un BMI= 25,3 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 83 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	482 Ohm	Acqua Intracellulare	20 L (51,6 %)
Reattanza	46 Ohm	Massa Grassa	18,5 Kg (25,8 %)
Angolo di Fase	5,5 °	Massa Magra	53,0 Kg (74,2 %)
Na/K scambiabile	1,2	Massa Muscolare	33,5 Kg (46,8 %)
Massa Cellulare	27,0 Kg (50,9 %)	Metabolismo Basale	1532,5 Kcal
Acqua Totale	38,8 L (54,3 %)	BMI	25,3 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	18,8 L (48,4 %)	BCMI	9,6

Tabella 68. Valutazione della composizione corporea della Paziente 6 attraverso la BIA a T1.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 0,5 Kg e la Circonferenza Vita è aumentata di 1 cm. Incremento della Massa Grassa del 0,8 % e decremento della Massa Magra. Normo idratata con Acqua Totale diminuita del 0,6 % e dello 0,4 % a livello Extracellulare. Angolo di Fase aumentato (+ 0,1°) e BCMI invariato. Metabolismo Basale stimato sceso di 7,1 Kcal rispetto al Tempo 0.

Viene rimarcata l'importanza del regime alimentare, dell'astensione dal consumo dei latticini e derivati e proposte idee per modificare positivamente le abitudini, inoltre si incoraggia una maggiore idratazione. Si motiva la paziente sull'importanza dell'alimentazione e di uno stile di vita salutare sul fisico, ma in particolare sulla salute.

## Tempo 2

A distanza di 8 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al secondo controllo ambulatoriale. La paziente riferisce di aver provato a seguire il regime alimentare, ma non del tutto e di non avere eliminato il consumo di latticini e derivati. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 71,5 Kg ed un'altezza di 1,68 m, ciò permette di ricavare un BMI= 25,3 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 84 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	520 Ohm	Acqua Intracellulare	19,1 L (51,3 %)
Reattanza	49 Ohm	Massa Grassa	20,6 Kg (28,9 %)
Angolo di Fase	5,4 °	Massa Magra	50,9 Kg (71,1 %)
Na/K scambiabile	1,1	Massa Muscolare	31,9 Kg (44,6 %)
Massa Cellulare	25,7 Kg (50,5 %)	Metabolismo Basale	1494,8 Kcal
Acqua Totale	37,2 L (52,1 %)	BMI	25,3 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	18,1 L (48,7 %)	BCMI	9,1

Tabella 69. Valutazione della composizione corporea della Paziente 6 attraverso la BIA a T2.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è rimasto invariato e la Circonferenza Vita è aumentata di 1 cm. Incremento della Massa Grassa del 3,1 % e decremento della Massa Magra. Normo idratata con Acqua Totale diminuita del 2,2 % e dello 0,3 % a livello Extracellulare, condizione che riflette anche la perdita di Massa Magra. Diminuito Angolo di Fase (- 0,1°) e BCMI (- 0,5). Metabolismo Basale stimato sceso di 37,7 Kcal rispetto al Tempo 1.

Viene, ulteriormente rimarcata l'importanza del regime alimentare, dell'astensione dal consumo dei latticini e derivati e proposte idee per modificare positivamente le abitudini, inoltre si incoraggia una maggiore idratazione. Si motiva la paziente sull'importanza dell'alimentazione e di uno stile di vita salutare sul fisico, ma in particolare sulla salute.



### Tempo 3

A distanza di 12 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al terzo controllo ambulatoriale. La paziente si mostra non in uno buono stato di salute, poiché ha avuto febbre alta per diversi giorni. Riferisce di aver ridotto il consumo di latticini e derivati e di essere stata più compliant, ma non ha seguito il regime alimentare che le è stato proposto. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 69 Kg ed un'altezza di 1,68 m, ciò permette di ricavare un BMI= 24,4 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Normopeso. Circonferenza Vita= 82 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	459 Ohm	Acqua Intracellulare	18,9 L (47,6 %)
Reattanza	38 Ohm	Massa Grassa	14,9 Kg (21,6 %)
Angolo di Fase	4,7 °	Massa Magra	31,8 Kg (46,0 %)
Na/K scambiabile	1,4	Massa Muscolare	32,3 Kg (41,4 %)
Massa Cellulare	25,2 Kg (46,6 %)	Metabolismo Basale	1481,3 Kcal
Acqua Totale	39,6 L (57,4 %)	BMI	24,4 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	20,7 L (52,4 %)	BCMI	8,9

Tabella 70. Valutazione della composizione corporea della Paziente 6 attraverso la BIA a T3.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è sceso di 2,5 Kg invariato e la Circonferenza Vita di 2 cm. Incremento della Massa Magra del 7,3 % e decremento della Massa Grassa. Normo idratata con Acqua Totale aumentata del 5,3 % e dello 3,7 % a livello Extracellulare, condizione che riflette anche l'aumento di Massa Magra. Diminuito Angolo di fase (- 0,7°) e BCMI (- 0,2). Metabolismo Basale sceso di 13,5 Kcal rispetto al Tempo 2.

### Quadro Clinico

La Paziente numero 6 è di sesso femminile ed ha 56 anni, diagnosticata acromegalia in Fase di Remissione e non in trattamento farmacologico. La malattia, al momento, è controllata con IGF - 1= 115 mcg/L, GH= 2,46 ng/mL e IGFBP - 3= 3,83 mcg/mL. Non presenta comorbilità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 83 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 5,9 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 180 mg/dL, Colesterolo HDL= 34 mg/dL, Colesterolo LDL= 130 mg/L e Trigliceridi= 80 mg /dL.

Giornata tipo del regime alimentare seguito:

**Colazione**      *Fette Biscottate con Marmellata + Caffè + Noci*

---

**Spuntino**      *Cracker non Salati*

---

**Pranzo**      *Pasta + Verdure a piacere + Pane*

---

**Spuntino**      *Frutta Fresca*

---

**Cena**      *Spigola + Verdure a Piacere + Pane*

---

*Olio Extra Vergine di Oliva: 40 grammi da utilizzare a crudo durante la giornata*

Riepilogo della dieta:

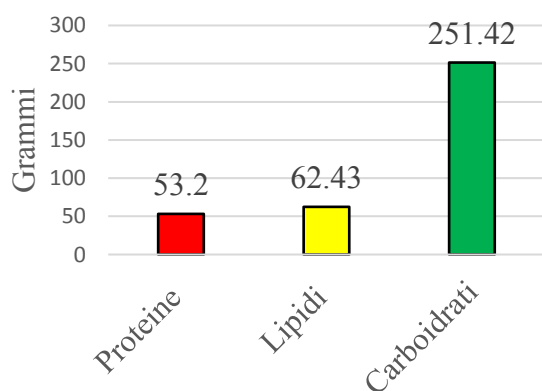


Figura 38. Composizione bromatologica dieta in g.

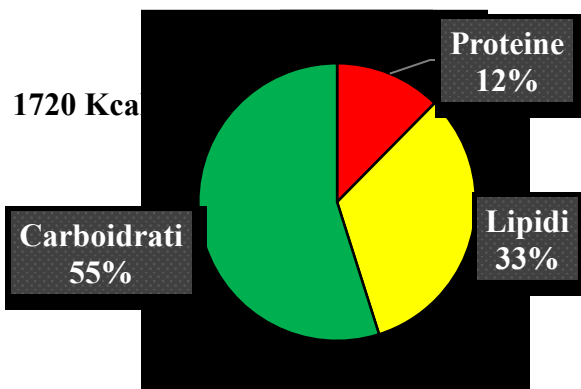


Figura 39. Composizione bromatologica media in %.

### 8.2.3 Paziente 7

#### *Tempo 0*

#### *Quadro Clinico*

La Paziente numero 7 è di sesso femminile ed ha 55 anni, diagnosticata acromegalia in Fase di Remissione e non in trattamento farmacologico. La malattia, al momento, è controllata con IGF - 1= 188 mcg/L, GH= 1,61 ng/mL e IGFBP - 3 = 5,51 mcg/mL. Non presenta comorbilità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 80 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 5,9 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 190 mg/dL, Colesterolo HDL= 58 mg/dL, Colesterolo LDL= 111 mg/L e Trigliceridi= 103 mg /dL.

#### *Valutazione Nutrizionale*

Dall'analisi del suo diario alimentare risulta un consumo calorico medio di 1585 Kcal con circa 68 grammi (17,2 %) di proteine. Consumo regolare di latticini e derivati. Stile alimentare piuttosto bilanciato, ma i valori rilevati non sembrano rispecchiare la composizione corporea della paziente e dall'anamnesi orale risulta un consumo maggiore di grassi animali e dolci. Alvo regolare. Non pratica attività sportive, non ha uno stile di vita attivo. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 69,1 Kg ed un'altezza di 1,54 m, ciò permette di ricavare un BMI= 29,1 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 93 cm, che indica un alto rischio - cardio metabolico.

Resistenza	468 Ohm	Acqua Intracellulare	17,9 L (50,6 %)
Reattanza	43 Ohm	Massa Grassa	20,9 Kg (30,2 %)
Angolo di Fase	5,2 °	Massa Magra	48,2 Kg (69,8 %)
Na/K scambiabile	1,1	Massa Muscolare	29,9 Kg (43,2 %)
Massa Cellulare	24,0 Kg (49,7 %)	Metabolismo Basale	1445,4 Kcal
Acqua Totale	35,3 L (51,1 %)	BMI	29,1 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	17,4 L (49,4 %)	BCMI	10,1

Tabella 71. Valutazione della composizione corporea della Paziente 7 attraverso la BIA a T0.

La paziente presenta una Massa Magra al limite inferiore ed una Massa Grassa al limite superiore rispetto al range di valori ideali corretto per sesso ed età. Disidratata. Angolo di Fase nella norma.

L'intervento nutrizionale ha come obiettivo la valutazione degli effetti di un'alimentazione isocalorica, ipoproteica e priva di latticini e derivati sul controllo della malattia acromegalica in Fase di Remissione, dei suoi riscontri sulla composizione corporea e di proporre uno stile di vita salutare. Alla paziente viene consegnato il piano alimentare e vengono fornite tutte le indicazioni per la sua corretta interpretazione. Si rimane a disposizione per chiarimenti.

Il riepilogo della dieta con eventuali correzioni ritenute necessarie nel corso delle 12 settimane è riportata alla fine del paragrafo.

## Tempo 1

A distanza di 4 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al primo controllo ambulatoriale. La paziente riferisce di persistere nel consumo di latticini e derivati, ma tuttavia di averne diminuito il consumo. Non sta seguendo le indicazioni fornite. Riferisce di avere fame e di sentirsi più sgonfia a livello addominale. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 69,3 Kg ed un'altezza di 1,54 m, ciò permette di ricavare un BMI= 29,2 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 87 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	477 Ohm	Acqua Intracellulare	18,1 L (51,9 %)
Reattanza	46 Ohm	Massa Grassa	21,6 Kg (31,1 %)
Angolo di Fase	5,5 °	Massa Magra	47,7 Kg (68,9 %)
Na/K scambiabile	1,0	Massa Muscolare	30,3 Kg (43,7 %)
Massa Cellulare	24,4 Kg (51,2 %)	Metabolismo Basale	1458,5 Kcal
Acqua Totale	34,9 L (50,4 %)	BMI	29,2 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	16,8 L (48,1 %)	BCMI	10,3

Tabella 72. Valutazione della composizione corporea della Paziente 7 attraverso la BIA a T1.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è aumentato di 0,2 Kg, mentre la Circonferenza Vita è diminuita di 6 cm permettendo di abbassare il rischio cardio - metabolico. Incremento della Massa Grassa dello 0,9 % e decremento della Massa Magra. Disidratata con Acqua Totale diminuita dello 0,7 % e dello 1,3 % a livello Extracellulare. Aumentato l'Angolo di Fase (+ 0,3°) e BCMI (+ 0,2). Metabolismo Basale stimato salito di 13,1 Kcal rispetto al Tempo 0.

Viene rimarcata l'importanza del regime alimentare, dell'astensione dal consumo dei latticini e derivati e proposte idee per modificare positivamente le abitudini, si aumenta l'introito calorico ed inoltre si incoraggia una maggiore idratazione. Si motiva la paziente sull'importanza dell'alimentazione e di uno stile di vita salutare sul fisico, ma in particolare sulla salute.

## Tempo 2

A distanza di 8 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al secondo controllo ambulatoriale. La paziente riferisce di essere stata più compliant al regime alimentare, ma di non avere eliminato ancora il consumo di latticini e derivati. Riferisce un alvo diarroico e che le è stata diagnosticata la presenza dell'*Helicobacter Pylori* per il quale sta seguendo una terapia antibiotica. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 67,9 Kg ed un'altezza di 1,54 m, ciò permette di ricavare un BMI= 28,6 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 86 cm, che non indica un alto rischio cardio metabolico.

Resistenza	461 Ohm	Acqua Intracellulare	17,8 L (50,3 %)
Reattanza	42 Ohm	Massa Grassa	19,5 Kg (28,7 %)
Angolo di Fase	5,2 °	Massa Magra	48,4 Kg (71,3 %)
Na/K scambiabile	1,1	Massa Muscolare	29,9 Kg (44,0 %)
Massa Cellulare	24,0 Kg (49,5 %)	Metabolismo Basale	1445,0 Kcal
Acqua Totale	35,4 L (52,2 %)	BMI	28,6 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	17,6 L (49,7 %)	BCMI	10,1

Tabella 73. Valutazione della composizione corporea della Paziente 7 attraverso la BIA a T2.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 1,4 Kg, e la Circonferenza Vita di 1 cm. Incremento della Massa Magra del 2,4 % e decremento della Massa Grassa. Normo idratata con Acqua Totale aumentata dell'1,8 % e dell'1,6 % a livello Extracellulare. Scesi l'Angolo di Fase (- 0,3°) e BCMI (- 0,2). Metabolismo Basale stimato è diminuito di 13,5 Kcal rispetto al Tempo 1.

Si incoraggia la paziente a seguire l'alimentazione proposta e di eliminare l'apporto di latticini e derivati. Si discute della variazione di alvo e di eventuali disturbi alimentari legati alla presenza dell'*Helicobacter Pylori*. Si incoraggia l'idratazione. Si motiva la paziente sull'importanza dell'alimentazione e di uno stile di vita salutare non solo sugli aspetti fisici, ma anche in termini di Salute. Prosegue il regime alimentare proposto.

### Tempo 3

A distanza di 12 settimane dall'inizio dello studio la paziente si reca al terzo controllo ambulatoriale. La paziente sembra aver capito l'importanza dell'alimentazione e riferisce di aver eliminato il consumo di latticini e derivati e di essere stata compliant. Riferisce tuttavia di aver ridotto il movimento per dei giramenti di testa per i quali si sta facendo seguire da un neurologo. Alvo regolare. Dalla Valutazione Antropometrica è stato rilevato un peso di 67,5 Kg ed un'altezza di 1,54 m, ciò permette di ricavare un BMI= 28,5 Kg/m<sup>2</sup> e definire una condizione di Sovrappeso. Circonferenza Vita= 84 cm, che non indica un alto rischio cardio - metabolico.

Resistenza	503 Ohm	Acqua Intracellulare	16,6 L (49,2 %)
Reattanza	44 Ohm	Massa Grassa	21,4 Kg (31,7 %)
Angolo di Fase	5,0 °	Massa Magra	46,1 Kg (68,3 %)
Na/K scambiabile	1,1	Massa Muscolare	27,9 Kg (41,3 %)
Massa Cellulare	22,2 Kg (48,3 %)	Metabolismo Basale	1395 Kcal
Acqua Totale	33,7 L (50,0 %)	BMI	28,5 Kg/m <sup>2</sup>
Acqua Extracellulare	17,1 L (50,8 %)	BCMI	9,4

Tabella 74. Valutazione della composizione corporea della Paziente 7 attraverso la BIA a T3.

Rispetto al controllo precedente. Il Peso è diminuito di 0,4 Kg e la Circonferenza Vita di 2 cm. Incremento della Massa Grassa del 3 % e decremento della Massa Magra. Disidratata con Acqua Totale aumentata dello 2,2 %, ma diminuita del 1,1 % a livello Extracellulare. Scesi l'Angolo di Fase (- 0,2°) e BCMI (- 0,7). Metabolismo Basale stimato è sceso di 49,8 Kcal rispetto al Tempo 2.

### Quadro Clinico

La paziente numero 7 è di sesso femminile ed ha 55 anni, diagnosticata acromegalia in Fase di Remissione e non in trattamento farmacologico. La malattia, al momento, non è più controllata con IGF - 1 pari a 231 mcg/L, GH= 1,90 ng/mL e IGFBP - 3= 6,15 mcg/mL: la malattia quindi presenta una recidiva. Non presenta comorbilità tali diabete e dislipidemia. Nella valutazione metabolica come indici glucidici consideriamo una Glicemia a digiuno pari 81 mg/dL ed una Emoglobina Glicata del 6,1 %, mentre, come indici lipidici il Colesterolo Totale= 193 mg/dL, Colesterolo HDL= 57 mg/dL, Colesterolo LDL= 118 mg/L e Trigliceridi= 90 mg /dL.

Giornata tipo del regime alimentare seguito:

**Colazione**      *Fette Biscottate con Marmellata + Spremuta + Nocchie*

---

**Spuntino**      *Cracker non salati*

---

**Pranzo**      *Pasta + Verdure a piacere*

---

**Spuntino**      *Frutta Fresca*

---

**Cena**      *Petto di Tacchino + Verdure a Piacere + Pane*

---

*Olio Extra Vergine di Oliva :40 grammi da utilizzare a crudo durante la giornata*

Riepilogo della dieta:

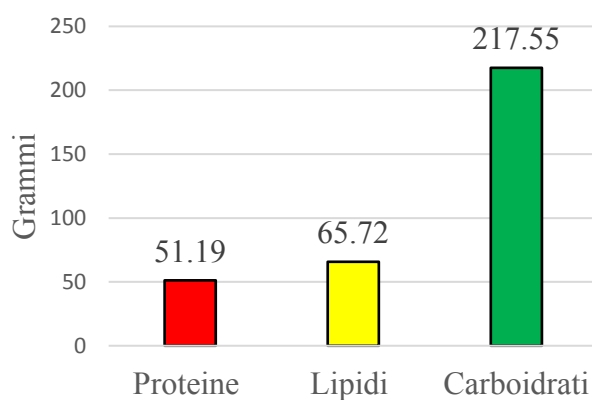


Figura 40. Composizione bromatologica dieta in g.

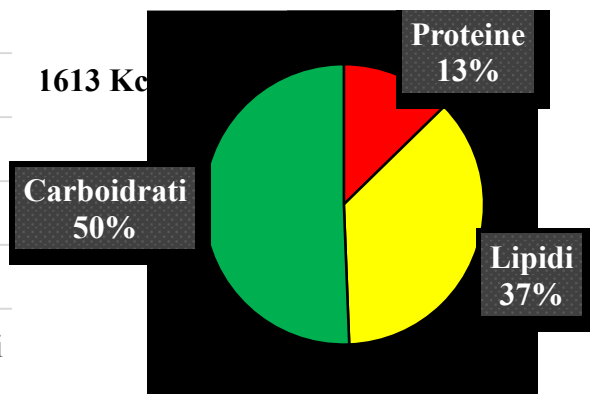


Figura 41. Composizione bromatologica media in %.



## 8. DISCUSSIONE

Allo scadere delle 12 settimane di regime alimentare controllato si è concluso lo studio pilota, che è stato condotto su un gruppo di paziente acromegalici, patologia molto rara ma gravata da importanti complicanze.

La dieta ipoproteica e priva di latticini e derivati ha modificato in questi pazienti i livelli di IGF - 1, che rappresenta il marcatore dello stato di malattia. Si è infatti avuto un decremento della sua concentrazione plasmatica con una riduzione media di 50 microg/L, seppure la significatività statistica non sia raggiunta per la scarsa numerosità del campione in studio. È importante notare, infatti, che tutti i pazienti hanno mostrato un decremento del valore rispetto al basale con l'unica eccezione della Paziente 7 il cui valore è aumentato di 43 microg/L. Questa paziente, però, appartenente ai pazienti in buon controllo, ha avuto durante i mesi di studio una ripresa di malattia che evidentemente ha influenzato i valori ormonali più di quanto potesse fare la dieta.

Il valore di GH, invece, non ha avuto variazioni statisticamente significative al termine dello studio rispetto all'inizio. Va ricordato che la valutazione del GH è avvenuta con prelievo random e non possiamo sapere se la secrezione giornaliera e/o pulsatile del GH sia modificata. A tal proposito, i pazienti in Fase di Remissione sono di sesso femminile ed hanno una secrezione maggiore sia in termini quantitativi che qualitativi, cioè con picchi di ampiezza maggiore rispetto agli uomini.

Analogamente al GH, anche l'IGFBP - 3 al termine delle 12 settimane dello studio non si è modificata in modo significativo.

Gli effetti della dieta, quindi, sembrerebbero agire sull'azione del GH piuttosto che sulla sua secrezione. La tendenza alla riduzione dell'IGF - 1, quindi, è imputabile ad un diverso effetto metabolico del GH in questi pazienti a livello degli organi bersaglio ed in particolare del fegato, principale determinante dei livelli di IGF - 1 circolanti.

Dal punto di vista glicemico non ci sono state variazioni statisticamente significative né sulla Glicemia a digiuno né sull' Emoglobina Glicata. Più interessanti, invece, sono gli effetti della dieta sul profilo lipidico. Infatti, c'è stato un marcato miglioramento con una differenza

statisticamente significativa del Colesterolo Totale, Colesterolo HDL e Colesterolo LDL. Tutti i pazienti del gruppo in Fase Attiva e del gruppo in Fase di Remissione hanno ridotto il valore di Colesterolo Totale, ad eccezione della Paziente 7 che ha avuto un incremento minimo insieme alla ricomparsa della malattia.

Tutti i pazienti del gruppo in Fase Attiva e del gruppo in Fase di Remissione hanno ridotto il valore di Colesterolo LDL, ad eccezione del Paziente 1 in cui non ci sono state variazioni e della paziente 7 che avuto un incremento di 7 mg/dL. Si sottolinea che la Paziente 7 oltre ad una ripresa di malattia ha rispettato il regime alimentare soltanto nelle ultime 4 settimane di studio.

Il peso è diminuito in tutti i pazienti arruolati nello studio, in media di 4 Kg. Tutti i pazienti ad eccezione della Paziente 6 e della Paziente 7 hanno perso peso nelle prime 8 settimane e poi lo hanno mantenuto in seguito al counseling nutrizionale presentando variazioni intorno al Kg all'ultimo controllo che tuttavia possono riflettere diverse condizioni fisiologiche. Mentre la Paziente 6, che non è mai stata compliant, e la Paziente 7, che è stata compliant soltanto nelle ultime 4 settimane, hanno avuto una perdita di peso inferiore e graduale nel tempo.

Anche il BMI è diminuito in tutti i pazienti arruolati nello studio. Nel gruppo in Fase Attiva al Tempo 0 tutti i soggetti presentavano un'Obesità di Grado 1, mentre dopo 12 settimane si osservavano due pazienti in condizione di Sovrappeso e due pazienti in condizione di Obesità sempre di grado 1.

Nel gruppo in Fase di Remissione al Tempo 0 due pazienti presentavano una condizione di Sovrappeso ed una di Normopeso, mentre dopo 12 settimane si osservavano due pazienti in condizione di Normopeso ed una di Sovrappeso, sempre la Paziente 7.

Analogamente al peso ed al BMI, la Circonferenza Vita è diminuita mediamente di 4 cm e risultava significativamente più ridotta nei pazienti con maggiore grado di severità GH al tempo 0 ( $- 8 \pm 2,6$  vs  $1,3 \pm 1,3$ ). Tutti i pazienti arruolanti hanno avuto una diminuzione importante della Circonferenza Vita, tranne la Paziente 6, che non è mai stata compliant.

Nel gruppo di malattia in Fase Attiva tutti i pazienti avevano una misurazione che rappresentava un alto rischio cardio - metabolico, mentre al termine delle 12 settimane tutti

si sono avvicinati al cut - off che fa da discriminante con un basso rischio metabolico ed un paziente lo ha raggiunto.

Nel gruppo in Fase di Remissione due pazienti avevano una misurazione che rappresentava un basso rischio cardio metabolico, mentre una paziente aveva una misurazione che rappresentava un alto rischio cardio - metabolico. Al termine delle 12 settimane tutti sono rientrati in una condizione di basso rischio metabolico. Interessante sottolineare che proprio la Paziente 7 ha perso 9 cm di giro vita, riducendo il rischio cardio - metabolico ed essendo complianta soltanto nelle ultime 4 settimane.

All'analisi della distribuzione corporea con tecnica MOC, tutti i pazienti hanno avuto una importante riduzione statisticamente significativa del Grasso Androide tra il Tempo 0 e il Grasso Androide al Tempo 3. Ciò è particolarmente evidente anche dalla riduzione del rapporto Androide/Ginoide rilevata sia nei pazienti in Fase Attiva che nei pazienti in Fase di Remissione. Questo può essere considerato un marcatore molto importante della riduzione del grasso viscerale.

Degni di nota sono anche i risultati ottenuti dall'analisi bioimpedenziometrica nella nostra popolazione di studio. Tutti i pazienti hanno avuto modificazioni nella composizione corporea, con variazioni importanti nella Massa Grassa, nella Massa Magra e nell'imbibizione.

In tutti i pazienti ad eccezione della Paziente 7, che ricordiamo essere stata complianta soltanto le ultime 4 settimane ed aver presentato una recidiva di malattia durante le 12 settimane di studio, si è registrato un decremento nella Massa Grassa. In particolare, nel gruppo in Fase Attiva c'è stato un decremento medio della Massa Grassa di 6,2 Kg mentre, nel gruppo in Fase di Remissione, c'è stato un decremento medio della Massa Grassa di 1,9 Kg.

Nel gruppo in Fase di malattia Attiva c'è stato un incremento della Massa Muscolare media di 1,3 Kg, mentre in Fase di Remissione c'è stato un decremento della Massa Muscolare in media di 0,8 Kg. Nel gruppo in Fase Attiva la Massa Muscolare inizialmente è aumentata, mentre a partire dall'ottava settimana di dieta si è registrata una diminuzione nella Paziente 4, che sottolineiamo ha ridotto oltre le indicazioni l'apporto proteico. Al termine delle 12 settimane il Paziente 3 e la Paziente 4 presentavano una massa muscolare inferiore al tempo

0. Nel Gruppo in Fase di Remissione la perdita di Massa Muscolare si è registrata in tutti i pazienti fin dal tempo 1, tranne per la Paziente 7, che come abbiamo visto ha presentato una recidiva e scarsa compliance.

Si è visto che mediamente i soggetti acromegalici in Fase Attiva hanno 16 Litri (55,7 %) di acqua in più rispetto ai soggetti in Fase di Remissione (55,06 %). Questo è in linea a quanto atteso dalla ipersecrezione di GH ed IGF-1 tipico della malattia acromegalica. Dopo le 12 settimane di dieta, a livello Extracellulare, assistiamo ad un decremento medio di 0,9 Litri nei soggetti in Fase di malattia Attiva mentre d'altra parte, nei soggetti in Fase di Remissione c'è un incremento medio di 0,9 Litri. Interessante notare che i soggetti in fase di malattia Attiva avessero una quantità media di acqua a livello Extracellulare del 36 % maggiore rispetto all'altro gruppo, differenza che al termine delle 12 settimane si è ridotta al 31 %.

Tutti i pazienti che sono stati aderenti al regime alimentare, anche solo nelle ultime 4 settimane dello studio, hanno avuto benefici non solo a livello fisico, ma soprattutto psicologico.

La riduzione del peso ed il miglioramento nella composizione corporea, nella riduzione della Circonferenza Vita e soprattutto della Facies ha incrementato in modo particolarmente evidente l'autostima dei pazienti ed indotto in loro un miglioramento del tono dell'umore.

Inoltre, la scomparsa della Cefalea nei pazienti che dichiaravano tale sintomo al Tempo 0 ha contribuito alla condizione di benessere del paziente.

## 9. CONCLUSIONI

L'obiettivo dello studio si basava sull'ipotesi che un'alimentazione controllata dal punto di vista calorico - proteico e con esclusione di tutti i latticini e dei prodotti lattiero - caseari potesse influenzare il controllo ormonale dei pazienti con acromegalia e modificare la loro composizione corporea e della qualità di vita.

Nei pazienti con acromegalia, un regime dietetico a basso contenuto di proteine condotto per dodici settimane, ha consentito non solo di ridurre il peso e di modificare la distribuzione corporea ma ha anche ridotto i livelli di IGF - 1. La dieta ipoproteica, quindi, può facilitare il controllo della malattia acromegalica e si pone come un ausilio clinico nella gestione di questa importante malattia. L'acromegalia è una patologia rara e questo rende ragione del limitato numero di pazienti analizzato che rappresenta un limite di questo studio pilota.

Estremamente interessanti sono anche i dati sulla distribuzione corporea. L'Angolo di Fase è basso a testimonianza dell'accumulo di fluidi extracellulari analogamente all'aumento dell'Acqua Extracellulare, condizioni attese nell'acromegalia. Alla valutazione basale, Na/K scambiabile era elevato a testimonianza della perdita di Massa Cellulare della Malattia Attiva. Queste alterazioni sono particolarmente associate al sesso maschile che mostra un particolare aumento anche della Massa Grassa a scapito della Massa Magra. Queste alterazioni presenti all'inizio dello studio sono in parte reversibili grazie all'intervento nutrizionale grazie al quale l'Angolo di Fase e la Massa Magra aumentano e si riduce specialmente nei maschi l'Acqua Extracellulare

Attraverso l'intervento nutrizionale con un'alimentazione isocalorica, ipoproteica e priva di latticini e derivati sul controllo della malattia acromegalica in Fase Attiva e di Remissione si è giunti alla conclusione che la dieta ha influenzato i livelli di IGF - 1 che ricordiamo essere il marker dello stato di malattia in quanto effettore del GH prodotto a livello epatico ed indotto metabolicamente.

Il valore di GH non ha avuto variazioni statisticamente significative al termine dello studio rispetto all'inizio, ciò indica che la variazione nella produzione di IGF - 1 è avvenuta modificando il metabolismo epatico, muscolare e del tessuto adiposo dei pazienti dei pazienti in studio. C'è stato un intervento extra - ipofisario che ha ridotto la secrezione di

IGF - 1 indotto a livello metabolico. Va ricordato che la normalizzazione dell'IGF - 1 è l'obiettivo della cura dell'acromegalia e quando questo non è possibile è l'obiettivo delle terapie farmacologiche.

Alle modificazioni dei valori di IGF - 1 si accompagna il miglioramento dei parametri glicometabolici ed in particolare del quadro lipidico avvenuto nonostante il lieve incremento della quota lipidica nella dieta. La riduzione del Peso, Circonferenza Vita, Massa Grassa, Grasso Viscerale e Massa Muscolare dimostrano l'effettivo cambiamento che si è osservato nei pazienti aderenti al regime alimentare.

## 10. Bibliografia

1. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R et al. (2016). Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 19: 448 - 457.
2. Agrawal M, Maitin N, Rastogi K et al. (2013). Seeing the unseen: diagnosing acromegaly in a dental setup. *Case Reports*.
3. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, et al. (2015). The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population - based study. *Eur J Endocrinol*. 173: 655 - 664.
4. Aimaretti G, Boschetti M, Corneli G et al. (2008). Normal age - dependent values of serum insulin growth factor - 1: Results from a healthy Italian population. *Journal of Endocrinological Investigation*. 31: 445 - 449.
5. Ayuk J. (2006). Growth Hormone and its disorders. *Postgraduate Medical Journal*. 82: 24 - 30.
6. Amar AP and Weiss MH. (2003). Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurgery Clinics of North America*. 14: 11 - 23.
7. Ambrosi G, Cantino D, Castano P et al. (2006). *Anatomia dell'uomo*. 2: 295 - 299.
8. Barba G, Troiano E, Russo P et al. (2006). On Behalf of the Arca Project Study Group. Body mass, fat distribution and blood pressure in Southern Italian children: results of the ARCA project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 16: 239 - 48.
9. Barrea L, Di Somma C, Macchia P et al. (2017). Influence of nutrition on somatotropism: Milk consumption in adult individuals with moderate - severe obesity. *Clin Nutr*. 36: 293 - 301.

10. Baum HBA, Biller BMK, Finkelstein JS et al. (1996). Effects of Physiologic Hormone Therapy on Bone Density and body Composition in Patient with Adult - Onset Growth Hormone Deficiency. *Ann Intern Med.* 125: 883 - 890.
11. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ et al. (1998). Relations of left ventricular mass to fat - free and adipose body mass. *Circulation.* 98: 2538 - 2544.
12. Ben - Shlomo A and Melmed S. (2008). Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 37: 101 - 108.
13. Blake, Glen M, Fogelman Ignac. (2002). Clinical use of instruments that measure peripheral bone mass. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes.* 9: 502 - 511.
14. Brandhorst S, Wei M, Hwang S et al. (2013). Short - term calorie and protein restriction provide partial protection from chemotoxicity but do Not delay glioma progression. *Exp Gerontol.* 48: 1120 - 1128.
15. Caregato L, Favaro A, Santonastaso P et al. (2001). Insulin - like growth factor 1 (IGF - 1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr.* 20: 251 - 257.
16. Clayton RN. (2003). Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr. Rev.* 24: 272 - 277.
17. Clemmons DR, Chihara K, Freda PU et al. (2003). Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 4759 - 4767.
18. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. (2004). Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management *Endocrine Reviews.* 25: 102 - 152.
19. Cooper GM. 2000. *The Cell: A Molecular Approach.* 2nd edition. Sinauer Associates.



20. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R et al. (2005). The cut - off limits of the GH response to GH - releasing hormone-arginine test related to body mass index. *European Journal of Endocrinology*. 153: 257 - 264.
21. Crowe J, Key T, Allen NE. (2009). The Association between Diet and Serum Concentrations of IGF - 1, IGFBP - 1, IGFBP - 2, and IGFBP - 3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 18: 1333 - 1340.
22. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. (2006). High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 91: 4769 - 4775.
23. De Herder WW. (1886). Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie Pituitary. 12: 236 - 244.
24. De Palo T, Messina G, Mariani V et al. Gruppo di studio italiano sulla bioimpedenziometria in nefrologia pediatrica; Definizione degli standard di normalità nella popolazione pediatrica italiana. *Nefrologia pediatrica*. 19 - 23.
25. Devesa J, Almenglo' C, Devesa P. (2016). Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 9: 47 - 71.
26. Donadio C, Lucchesi A, Tramonti G et al. (1997). Creatinine clearance predicted from body cell mass is a good indicator of renal function. *Kidney Int Suppl*. 63: 166 - 168.
27. Dorton AM. (2000). The Pituitary Gland: Embryology, Physiology, and Pathophysiology. *Neonatal Network: The Journal of Neonatal Nursing*. 19: 9 - 17.

28. Drange MR, Fram NR, Herman - Bonert V et al. (2000). Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013: 168 - 174.
29. Eastell R. (1998). Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 338: 736 - 746.
30. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. (2004). The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer.* 101: 613 - 619.
31. Fiaccadori E, Morabito S, Cabassi A et al. (2014). Body cell mass evaluation in critically patients: killing two birds with one stone. *Crit Care.* 18: 139.
32. Fischer H, Lemcke B. (1991). Die anwendung der bioelektrischen impedanzanalyse (bia) zur beurteilung der körperzusammensetzung und des ernährungszustandes. *Innere Medizin Aktuell.* 18: 13 - 16.
33. Flores L, Sleightholm R, Neilsen B et al. (2019). Highly Aggressive and Radiation - Resistant, “Atypical” and Silent Pituitary Corticotrophic Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 12: 139 - 146.
34. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT et al. (2008). Long - term effects of calorie or protein restriction on serum IGF - 1 and IGFBP - 3 concentration in humans. *Aging Cell.* 7: 681–687.
35. Galassetti P, Larson J, Iwanaga K et al. (2006). Effect of a High - Fat Meal on the Growth Hormone Response to Exercise in Children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 19: 777 - 786.
36. Găloiu S and Poiană C (2015). Current therapies and mortality in acromegaly. *J Med Life.* 8: 411 - 415.

37. Gittleman H, Ostrom. QT, Farah PD et al. (2014). Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004 - 2009 J Neurosurg. 121: 527 - 535.
38. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. (2008). Growth hormone, insulin - like growth factors, and the skeleton. Endocrine Reviews. 29: 535 - 559.
39. Gola M, Doga M, Bonadonna S et al. (2006). Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. Pituitary. 9: 221 - 9.
40. Guida B, Pietrobelli A, Trio R et al. (2008). Body mass index and bioelectrical vector distribution in 8 - year - old children. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 18: 133 - 141.
41. Goodman - Gruen D, Barret - Connor E. (1997). Epidemiology of Insulin- like Growth Factor - 1 in elderly men and women. Am. J. Clin. Epidemiol. 145: 970 - 976.
42. Hawkes CP and Grimberg A. (2015). Insulin - Like Growth Factor - 1 is a Marker for the Nutritional State. Pediatr Endocrinol Rev. 13: 499 - 511.
43. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM et al. (1987). Effects of sex and age on the 24 - hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 64: 51 - 58.
44. Holdaway IM and Rajasoorma C. (1999) Epidemiology of acromegaly. Pituitary. 2: 29 - 41.
45. Holmes DM, Pollak M, Willett WC et al. (2002). Dietary Correlates of Plasma Insulin-like Growth Factor 1 and Insulin - like Growth Factor Binding Protein 3 Concentrations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 11: 852- 861.

46. Hoppe C, Mølgaard C, Juul A et al. (2004). High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF - 1 and IGFBP - 3 in eight-year-old boys. *Eur J Nutr.* 58: 1211 - 1216.
47. Hoppe C, Udam RT, Lauritzen L et al. (2004). Animal protein intake, serum insulin - like growth factor 1, and growth in healthy 2.5 - y - old Danish children. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 80: 447 - 452.
48. Hoppe C, Mølgaard C, Dalum C et al. (2009). Differential effects of casein versus whey on fasting plasma levels of insulin, IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3: results from a randomized 7-day supplementation study in prepubertal boys. *Eur J Clin Nutr.* 63: 1076-1083.
49. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. (1999). The Insulin - Like Growth Factor-Binding Protein (IGFBP) Superfamily. *Endocrine Reviews.* 20: 761 - 787.
50. Jesser J, Schlamp K, Bendszus M. (2014). Hypophysentumoren. *Der Radiologe.* 54: 981 - 988.
51. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E et al. (1999). Dietary Fat and Carbohydrates Are Independently Associated with Circulating Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin - Like Growth Factor - Binding Protein 3 Concentrations in Healthy Adults. *J Clin Oncol.* 17: 3291 - 3298.
52. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M et al. (2014). Growth Hormone, Insulin - Like Growth Factor - 1, and the Kidney: Pathophysiological and Clinical Implications. Growth Hormone, Insulin - like Growth Factor - 1, and the kidney: Pathophysiological and Clinical Implication: *Endocrine Reviews.* 35: 234 - 281.
53. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt Pet al. (1997). Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis International.* 7: 390 - 406.

54. Katznelson L, Laws ER, Jr Melmed S et al. (2014). Endocrine Society Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 99: 3933 - 3951.
55. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. (1999). Ghrelin is a growth – hormone - releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 402: 656 - 660.
56. Kojima M and Kangawa K. (2005). Ghrelin: Structure and Function. *Physiological Reviews.* 85: 495 - 522.
57. Kotler DP, Burastero S, Wang J et al. (1996). Prediction of body cell mass, fat free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease. *American Journ. Clin. Nutrition.* 64: 489 - 497.
58. Kumar S, Dutt A, Hemraj S et al. (2012). Phase Angle Measurement in Healthy Human Subjects through Bio - Impedance Analysis. *Iran J Basic Med Sci.* 15: 1180 - 1184.
59. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD. (2004). Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition.* 23: 1226 - 1243.
60. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH and Karavitaki N. (2017). Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 20: 4 - 9.
61. Lean ME, Han TS, Seidell JL. (1998). Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet.* 351: 853 - 856.
62. Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. (2006). *Principi di fisiologia di Berne e Levy.* 4: 664 - 668.
63. Lukasky HC. (1997). A new approach to estimate changes in total body water by bioelectrical impedance analysis. *Nutrition.* 13: 474 - 475.

64. Ma J, Giovannucci E, Pollak M et al. (2001). Milk intake, circulating levels of insulin - like growth factor - 1, and risk of colorectal cancer in man. *J Natl Cancer Inst.* 93: 1330 - 1336.
65. Maggio M, De Vita F, Lauretani F et al. (2013). IGF - 1, the Cross Road of the Nutritional, Inflammatory and Hormonal Pathways to Frailty. *Nutrients.* 5: 4184 - 4205
66. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna et al. (2008). Vertebral Fractures in Men with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 93: 4649 - 4655.
67. Melmed S. (2006). Medical progress: Acromegaly. *New England Journal of Medicine.* 355: 2558 - 2573.
68. Molitch ME. (2017). Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA.* 317: 516.
69. Møller N and Jørgensen JO. (2009). Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr. Rev.* 30: 152 - 177.
70. Müller EE, Locatelli V, Cocchi D. (1999). Neuroendocrine Control of Growth Hormone Secretion. *Physiological Reviews.* 79: 511 - 607.
71. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B et al. (2008). Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. 93: 2035 - 2041.
72. Nindl BC, Hymer WC, Deaver DR et al. (2001). Growth hormone pulsatility profile characteristics following acute heavy resistance exercise. *J Appl Physiol.* 91: 163 - 172.
73. Norat T, Dossus L, Rinaldi S et al. (2006). Diet, serum insulin - like growth factor - 1 and IGF - binding protein - 3 in European women. *European Journal of Clinical Nutrition.* 61: 91 - 98.

74. Norman K, Stobäus N, Pirlich M et al. (2012). Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis e Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical Nutrition*. 31: 854 - 861
75. Ott M, Lemcke H, Fischer R et al. (1993). Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. *American Journ. Clin. Nutrition*. 57: 15 - 19.
76. Piccoli A. (1998) Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioemepedance vector analysis. *Kidney international*. 53: 1036 - 1043.
77. Pineda - Juárez JA, Lozada - Mellado M, Ogata - Medel M et al. (2018). Body composition evaluated by body mass index and bioelectrical impedance vector analysis in women with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 53: 49 - 53.
78. O'Toole TJ and Sharma S. (2019). *Physiology, Somatostatin* StatPearls Publishing.
79. Ranabir S and Reetu K. (2011). Stress and hormones *Indian J Endocrinol Metab*. 15: 18 - 22.
80. Rawindraraj AD, Basit H, Ishwarlal J et al. (2019). *Physiology, Anterior Pituitary* StatPearls Publishing.
81. Ren - Wen Ho, Hsiu - Mei Huang, Jih - Tsun Ho. (2015). The Influence of Pituitary Adenoma Size on Vision and Visual Outcomes after Trans-Sphenoidal Adenectomy: A Report of 78 Cases. *J Korean Neurosurg Soc*. 57: 23 - 31.
82. Ribeiro - Oliveira Jr A and Barkan A. (2012). The changing face of acromegaly - advances in diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 8: 605 - 661.

83. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. (2008). Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 14: 3484 - 3489.
84. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald P et al. (1988). Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: four site cross-validation study. *American Journ. Clin. Nutrition.* 47: 7 - 14.
85. Shin - Hye Kim and Mi-Jung Park. (2017). Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 22: 145 - 152.
86. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A et al. (2015). Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. *Frontiers in Endocrinology* 6.
87. Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR. (1995). Effects of caloric or protein restriction on insulin like growth factor - 1 (IGF - 1) and IGF - binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 80: 443 - 449.
88. Sun SS, Chumlea C, Heymsfield SB et al. (2003). Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *American Journ. Clin. Nutrition.* 77: 331 - 340.
89. Talluri A and Maggia G. (1995). *The Intern. Jour. of Artif. Organs.* 18: 687 - 692.
90. Talluri T. (1998). Qualitative human body composition analysis assessed with bioelectrical impedance. *Akern - R&D - Collegium Antropologicum.* 22: 427 - 432.
91. Talluri A, Liedtke R, Mohamed EI et al. (2003). The application of body cell mass index for studying muscle mass changes in health and disease conditions. *Acta Diabetol.* 40: 286 - 289.



92. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. (1994). Nutritional Regulation of the Insulin - Like Growth Factors. *Endocrine Reviews*. 15: 80 - 101.
93. Van Cauter E and Plat L. (1996). Physiology of growth hormone secretion during sleep. *The Journal of Pediatrics*. 128: 32 - 37.
94. Van Den Berg G, Veldhuis JD, Frölich M et al. (1996). An Amplitude-Specific Divergence in the Pulsatile Mode of Growth Hormone (GH) Secretion Underlies the Gender Difference in Mean GH Concentration in Men and Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 81: 2460.
95. Vehe KL, Brown RO, Moore LW et al. (1991). The efficacy of nutrition support in infected patients with chronic renal failure. *Pharmacotherapy*. 11: 303 - 307.
96. Walter - Kroker A, Kroker A, Mattiucci - Guehlke M et al. (2011). A practical guide to bioelectrical impedance analysis using the example of chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr J*. 10: 35.
97. Weber MM. (2002). Effects of Growth Hormone on Skeletal Muscle. *Hormone Research in Paediatrics*. 58: 43 - 48.
98. Yasumura S and Talluri A. (1998). Correlation between appendicular muscle volumes as determined by bioelectrical impedance analysis (bia) and total body potassium (tbk) in healthy adults. *Annual Meeting of Professional Research Scientists. Experimental Biology 98 San Francisco*. 3618 - 6467.

## **Ringraziamenti**

Vorrei ringraziare anzitutto il mio relatore, Prof. Giorgio Arnaldi, che con la sua dedizione e il suo impegno ha trovato il modo di conciliare il mio percorso di studi con la sua affascinante materia. Oltre ad avermi fornito le sue conoscenze, i mezzi e le possibilità per realizzare questo lavoro, mi ha trasmesso passione ed entusiasmo per l'Endocrinologia.

Un ringraziamento speciale alla Dott.ssa Marianna Martino che è stata indispensabile nella realizzazione di questa Tesi aiutandomi giorno dopo giorno e sostenendomi in ogni mia difficoltà.

Ringrazio la Dott.ssa Rossella Ferroni e tutta la Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo per la disponibilità. Ringrazio la Dott.ssa Marina Brugia del laboratorio analisi degli Ospedali Riuniti di Ancona per la collaborazione.

Ringrazio la mia correlatrice, la Dietista Dott.ssa Milena Catani, i cui preziosi consigli mi hanno guidato in questi mesi ed aiutato a crescere dal punto di vista personale oltre che professionale. Ringrazio tutta la Sod di Dietetica e Nutrizione Clinica che mi ha accompagnato in questi anni di studi.

Saluto e ringrazio tutti i miei compagni di corso, ma un ringraziamento speciale va a Marco Serafini, amico e compagno di avventura con cui ho affrontato tante difficoltà e condiviso momenti indimenticabili.

Ringrazio Sara, per avermi supportato per tutto questo tempo oltre che "sopportato".

Infine, vorrei ringraziare tutte le persone che mi sono state accanto in questi anni, tutte coloro che nei momenti di difficoltà mi hanno strappato un sorriso e spinto a dare il meglio di me.

Ringrazio mio padre Tonino e mia madre Patrizia, che mi hanno permesso di arrivare fin qui non facendomi mancare mai nulla, a loro dedico il mio lavoro.