



## Effetti della terapia medica sul metabolismo glicidico nel paziente acromegalico

Francesco Logoluso

Specialista in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, UO di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AOU Consorziale Policlinico di Bari

L'acromegalia si associa frequentemente ad alterazioni del metabolismo glicidico. Nei pazienti acromegalici, infatti, la prevalenza di ridotta tolleranza glicidica (IGT), alterata glicemia a digiuno (IFG) e diabete mellito (DM) è superiore rispetto alla popolazione generale.

In particolare, la prevalenza di DM varia dal 19 al 56% nelle diverse casistiche mentre quella di IGT e IFG dal 6 al 45% e dal 7 al 22%, rispettivamente (1,2,3). La maggior parte dei pazienti, inoltre, presenta insulino-resistenza epatica o periferica anche in assenza di IGT o DM clinicamente evidenti (4,5) e, diversamente dalla popolazione generale, le donne acromegaliche sono più insulino-resistenti degli uomini (6). La presenza di iperinsulinemia, insulino resistenza, IGT e DM contribuisce alla aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare dei pazienti acromegalici. La presenza di IGT, inoltre, correla con la severità della cardiomiopatia.

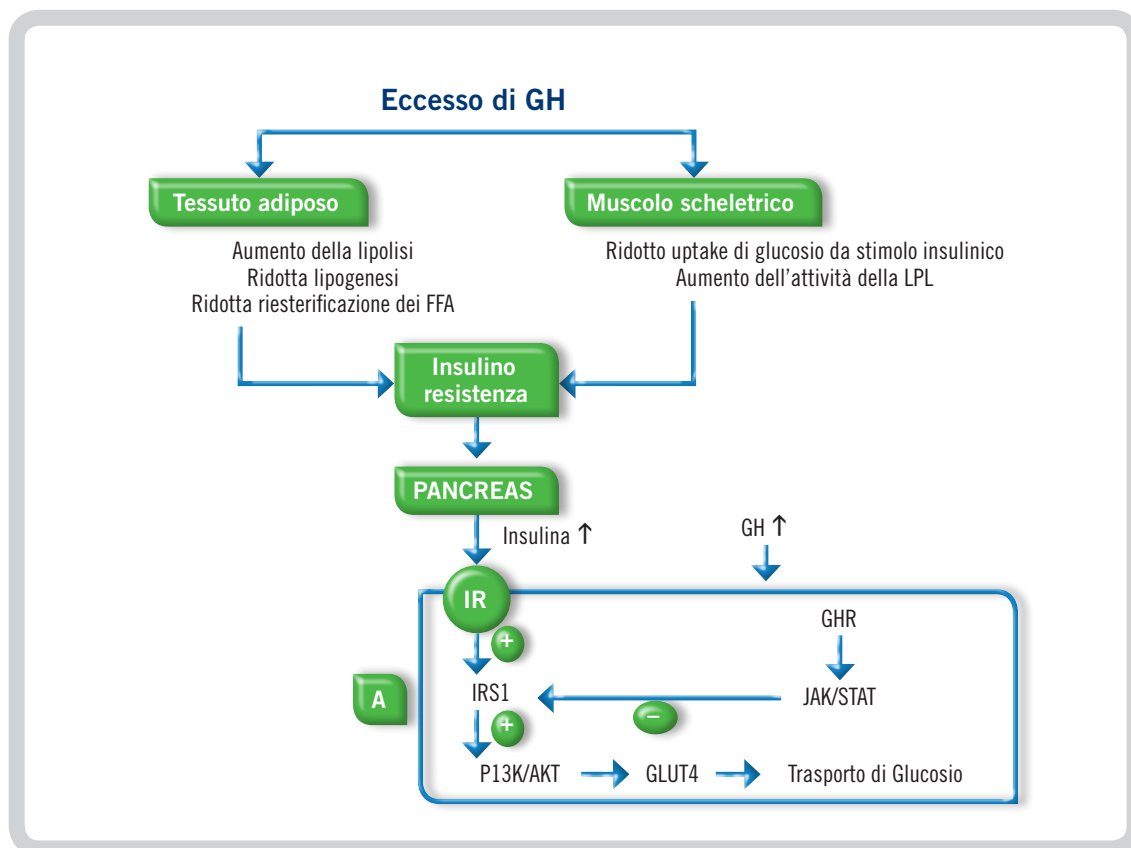
Fattori di rischio per lo sviluppo di alterazioni del metabolismo glicidico nel paziente acromegalico sono la durata di malattia (il DM è tuttavia già presente al momento della diagnosi nel 20% dei casi), livelli più elevati di GH, familiarità di primo o secondo grado per DM, un'età più avanzata e la presenza di ipertensione. Nei pazienti con malattia attiva, i livelli di glicemia a digiuno e un'ora dopo il carico orale di glucosio correlano con i valori di IGF-1 (7).

### Growth Hormone (GH) e metabolismo glicidico

Il GH esercita i suoi effetti metabolici in numerosi tessuti quali fegato, muscolo, tessuto adiposo e pancreas indirettamente attraverso l'IGF-1 (8).

Gli studi che hanno valutato gli effetti del GH sul metabolismo glicidico hanno dimostrato come il GH aumenti la produzione di glucosio da parte del fegato e del rene essenzialmente stimolando la lipolisi nel tessuto adiposo viscerale e rifornendo l'organismo di substrati metabolici quali acidi grassi liberi e glicerolo (9,10,11). Inoltre, il GH interferisce direttamente con la cascata del segnale insulinico riducendo la stimolazione di molecole poste a valle del recettore dell'insulina quali la proteina substrato del recettore dell'insulina (IRS) e la fosfatidil-inositolo3-chinasi (PI3K), il che comporta una riduzione del trasporto del glucosio a livello del muscolo e del tessuto adiposo e una insufficiente inibizione della gluconeogenesi epatica (12) (Figura 1).

Considerati nel loro complesso, questi effetti hanno ripercussioni sull'azione dell'insulina a livello dei tessuti periferici e sono responsabili della condizione di insulino-resistenza descritta nei pazienti acromegalici. L'insulino-resistenza secondaria all'eccesso di GH è inizialmente compensata da un aumento



**Figura 1.** Effetti dell'eccesso di GH sul metabolismo lipidico e dei carboidrati. Tratta da (22).

della secrezione insulinica da parte delle beta cellule pancreatiche. Quando la secrezione insulinica si riduce, tuttavia, possono svilupparsi alterazioni del metabolismo glicidico e DM.

## Terapia medica dell'acromegalia e metabolismo glicidico

Il controllo dell'attività di malattia indotto dalla chirurgia migliora sia la tolleranza glicidica che la prevalenza del DM, mentre la terapia medica ha effetti differenti sul metabolismo glicidico a seconda del farmaco impiegato. In particolare, la sensibilità insulinica migliora dopo l'intervento chirurgico, contestualmente alla riduzione dei livelli di GH ed IGF-1, e

la normalizzazione dell'omeostasi del glucosio è ottenuta nel 23-58% dei pazienti con DM pre-esistente (13). Gli analoghi della somatostatina (SSA) di prima generazione, octreotide e lanreotide, disponibili in formulazioni a lento rilascio, sono comunemente impiegati nella terapia medica dell'acromegalia consentendo di raggiungere un adeguato controllo di malattia nella maggior parte dei pazienti.

Sebbene le più recenti Linee guida (14) suggeriscano che il controllo dell'ipersecrezione di GH è cruciale per il miglioramento del metabolismo del glucosio nei pazienti acromegalici, bisogna considerare potenziali effetti negativi degli SSA sull'omeostasi glicemica soprattutto nei pazienti con IGT e DM già al momento della diagnosi.

Gli SSA inibiscono la secrezione di glucagone e riducono l'assorbimento di glucosio a livello del tratto gastrointestinale migliorando in questo modo la sensibilità insulinica; tuttavia, agiscono anche a livello della beta cellula inibendo la secrezione di insulina con un potenziale effetto negativo sull'omeostasi glicemica (15). Gli studi finora disegnati per valutare l'effetto degli SSA sul controllo glicemico in pazienti acromegalici hanno prodotto risultati discordanti probabilmente per la difficoltà di isolare gli effetti diretti dei farmaci da quelli legati alla riduzione dei livelli di GH ed IGF-1. Comunque, recenti metanalisi (16) suggeriscono che octreotide e lanreotide abbiano un impatto modesto sul metabolismo del glucosio in questi pazienti.

Pasireotide è un SSA di seconda generazione dotato di elevata affinità per il recettore della somatostatina di tipo 5 (SSTR5) e minore affinità per SSTR2, SSTR3 e SSTR1. Il suo utilizzo nella formulazione a lunga durata di azione (PAS-LAR), in alcuni recenti studi, ha permesso il raggiungimento dei livelli desiderati di GH ed IGF-1 in pazienti acromegalici non adeguatamente controllati dopo chirurgia o trattamento con SSA di prima generazione a dosi convenzionali (17,18). L'incidenza di eventi avversi legati all'iperglicemia è tuttavia risultata essere superiore nei pazienti trattati con pasireotide rispetto a quelli trattati con octreotide o lanreotide. Nello studio C2305, che ha arruolato pazienti naïve alla terapia medica, eventi avversi legati all'iperglicemia si sono verificati nel 57.3% dei pazienti trattati con pasireotide contro il 21.7% di quelli trattati con octreotide (17).

Nello studio PAOLA, condotto in pazienti non adeguatamente controllati in corso di terapia con SSA di prima generazione, l'iperglicemia o l'insorgenza di DM si verificavano con frequenza più che raddoppiata nel braccio di intervento rispetto ai pazienti che continuavano la terapia convenzionale (18). Il livello di

glicemia a digiuno e di emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) aiutano ad identificare i pazienti che con maggiore probabilità svilupperanno il DM. Fra i pazienti arruolati nello studio PAOLA, chi aveva una glicemia a digiuno  $\leq 100$  mg/dl sviluppava l'iperglicemia ( $\geq 126$  mg/dl) nel 30 e 48% dei casi se in trattamento con PAS-LAR a dosi, rispettivamente, di 40 e 60 mg ogni 28 giorni. La prevalenza di iperglicemia aumentava, rispettivamente, al 52 e 71% nei pazienti che avevano una glicemia a digiuno  $> 100$  mg/dl all'inizio del trattamento (19). La diversa espressione di SSTR2 e SSTR5, rispettivamente, sulle alfa e beta cellule si ritiene comporti una maggiore soppressione della secrezione insulinica e una minore inibizione del glucagone con PAS-LAR rispetto agli SSA di prima generazione. Studi meccanicistici condotti su volontari sani suggeriscono che l'iperglicemia indotta da PAS-LAR è anche legata ad una marcata inibizione della secrezione incretinica (sia GLP-1 che GIP), mentre la sensibilità epatica e periferica all'insulina non sono alterate (20). Il pegvisomant (PEG) è una molecola geneticamente ingegnerizzata che blocca gli effetti sistemici del GH agendo direttamente a livello del suo recettore, di cui impedisce la dimerizzazione e l'internalizzazione. Numerosi studi hanno dimostrato che il PEG, usato in monoterapia, induce una significativa riduzione nei livelli di glicemia a digiuno e di HbA<sub>1c</sub> anche nei pazienti con diagnosi di DM e IGT. È stato anche dimostrato un effetto favorevole sulla sensibilità insulinica valutata con il test di tolleranza all'insulina (ITT) o con il clamp euglicemico iperinsulinemico.

È tuttavia importante sottolineare che una quota significativa dei pazienti arruolati in questi studi era completamente o parzialmente resistente agli SSA, perciò il miglioramento dell'omeostasi glicemica osservato potrebbe essere spiegato da un migliore controllo biochimico della malattia e dal venir meno dell'effetto inibitorio degli SSA sulla secrezione insulinica (21).

## Come correggere le alterazioni glicemiche nel paziente acromegalico

In mancanza di Linee guida specifiche e di studi clinici che abbiano valutato l'efficacia delle diverse classi di farmaci antidiabetici in un numero sufficientemente ampio di pazienti, il trattamento dell'iperglicemia nel paziente acromegalico deve seguire gli schemi propri del diabete tipo 2 (22). La metformina è, dunque, il primo farmaco da utilizzare, salvo controindicazioni o intolleranza, in aggiunta alle modifiche dello stile di vita quando queste non hanno permesso da sole il raggiungi-

mento di un adeguato controllo metabolico (23). L'impiego della metformina nel paziente acromegalico ha un razionale fisiopatologico in quanto agisce inibendo la gluconeogenesi epatica e migliorando la sensibilità dei tessuti periferici all'azione dell'insulina, che rappresentano due momenti chiave nello sviluppo dell'intolleranza glicidica (Figura 2). Quando la metformina in monoterapia non riesce a raggiungere o mantenere gli obiettivi di cura, occorre aggiungere un secondo ipoglicemizzante. Le evidenze a supporto della scelta di un farmaco di seconda linea sono tuttavia scarse. Il pioglitazone è un potente insulino sensibilizzante, ma la sua efficacia nel pazien-

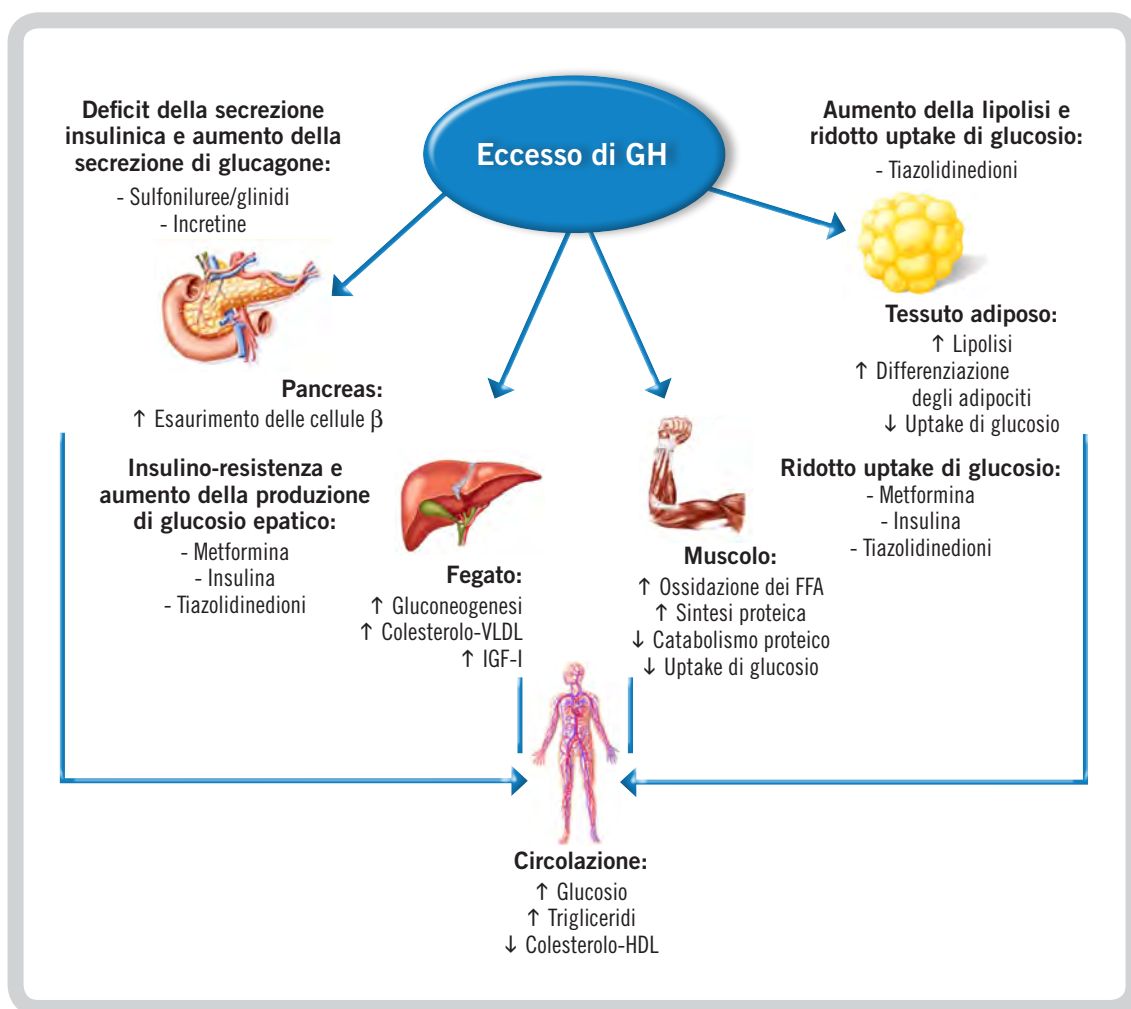


Figura 2. Target terapeutici dei farmaci antidiabetici nell'acromegalia. Tratta da (24)

te acromegalico non è stata provata. Recentemente è stato riportato un caso di chetoacidosi insorto due giorni dopo la prescrizione di empagliflozin (un inibitore di SGLT-2) in un paziente con diabete mellito scompensato e acromegalia misconosciuta (24).

L'insorgenza della chetoacidosi troverebbe giustificazione negli effetti additivi di entrambe le condizioni (acromegalia non controllata e inibizione di SGLT-2) sul metabolismo degli acidi grassi e dei corpi chetonici in un contesto di insulino deficienza legata agli effetti negativi dell'iperglicemia cronica sulla beta cellula (25). Menzione a parte va fatta per l'iperglicemia indotta da pasireotide: se, infatti,

quest'ultima è almeno in parte precipitata dall'inibizione della secrezione insulinica e del GLP-1, appare fondato l'impiego di farmaci che agiscano sul sistema incretinico e stimolino la secrezione insulinica (Figura 3).

La superiorità di vildagliptin (un DPP4-inibitore) e di liraglutide (un agonista del recettore del GLP-1) sulla nateglinide e sulla metformina nel trattamento dell'iperglicemia indotta da pasireotide è stata dimostrata in un gruppo di volontari sani (26). La terapia insulinica è invece riservata ai pazienti che non raggiungano un soddisfacente controllo metabolico con farmaci antidiabetici non insulinici.

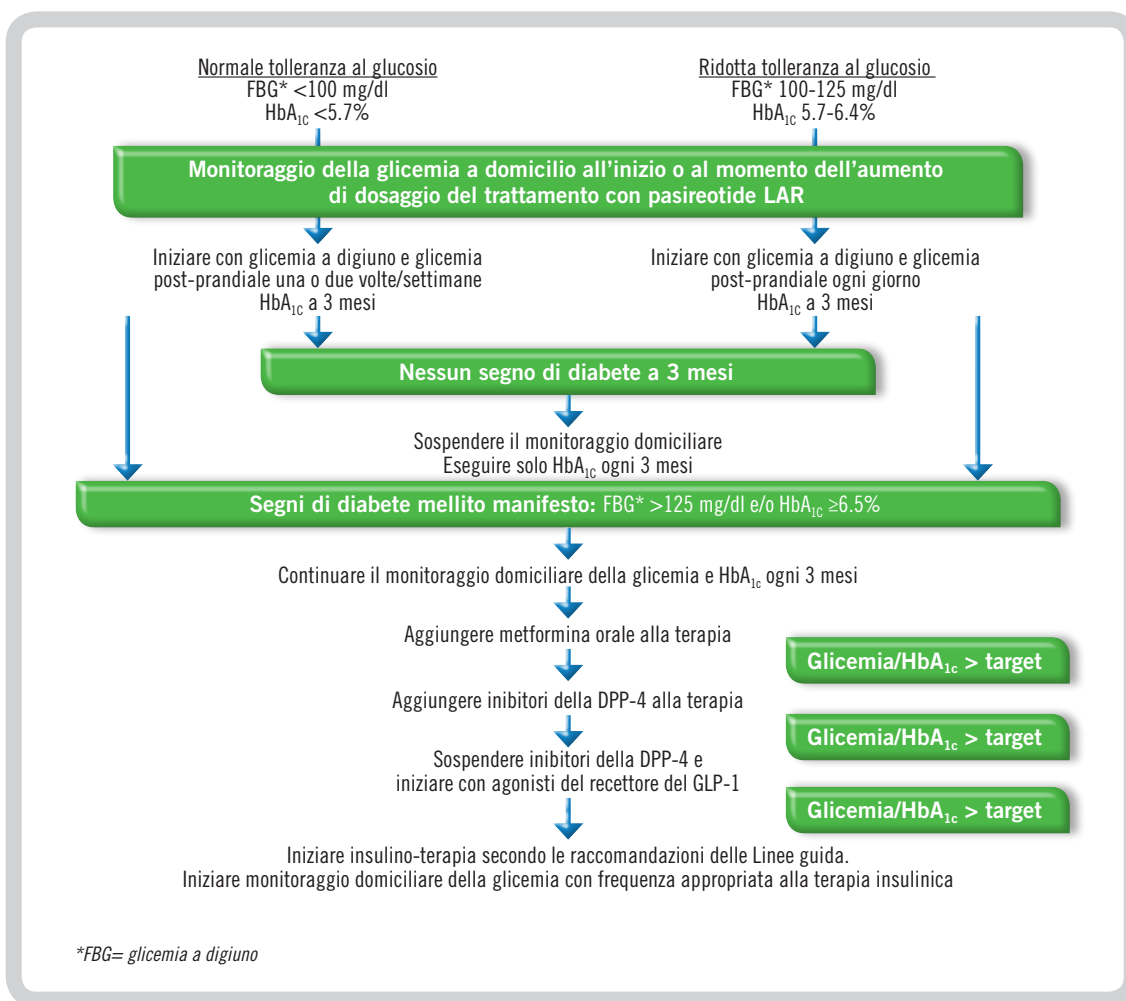


Figura 3. Monitoraggio della glicemia in corso di trattamento dell'acromegalia. Tratta da (26)



## Conclusioni

Le alterazioni del metabolismo glicidico (IGT, IFG, DM) sono frequenti nel paziente acromegaliano e sono la conseguenza dell'eccesso cronico del GH ovvero di alcuni farmaci impiegati nel trattamento della malattia.

La conoscenza degli effetti della terapia medica dell'acromegalia sul metabolismo glicidico permette una scelta più accurata del farmaco da utilizzare in base alle caratteristiche del paziente.

## Bibliografia

- Espinosa-de-los-Monteros AL et al. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary* 2011; 14:231-235.
- Arosio M et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167:189-198.
- Dreval AV et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr. Connect.* 2014; 3:93-98.
- Colao A et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102-152.
- Kasayama S et al. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clinical Endocrinology* 2000; 52:549-555.
- Ciresi A et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:E51-E59.
- Clemmons DR et al. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *New England Journal of Medicine* 1979; 301:1138-1142.
- Kim SH. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2017; 22(3):145-152.
- Vijayakumar A et al. The intricate role of growth hormone in metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2:3.
- Bramnert M et al. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1455-1463.
- Nielsen S et al. Pharmacological antilipolysis restores insulin sensitivity during growth hormone exposure. *Diabetes* 2001; 50:2301-2308.
- Dominici FP et al. Loss of sensitivity to insulin at early events of the insulin signaling pathway in the liver of growth hormone transgenic mice. *J Endocrinol* 1999; 161:383-392.
- Kinoshita Y et al. Impaired glucose metabolism in Japanese patients with acromegaly is restored after successful pituitary surgery if pancreatic  $\beta$ -cell function is preserved. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164:467-473.
- Katznelson L et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):3933-51.
- Baldelli R et al. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59:492-499.
- Mazziotti G et al. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5):1500-8.
- Colao A et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3):791-9.
- Gadella MR et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(11):875-84.
- Schmid HA et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine.* 2016; 53(1):210-9.
- Henry RR et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(8):3446-53.
- Giustina A et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017; 40(6):577-589.
- Baroni MG et al. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39(2):235-55.
- Melmed S et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013; 16(3):294-302.
- Carlos HQ et al. Ketoacidosis due to empagliflozin, a paradigm shift. *Case report and review of literature.* *Curr Diab Rev* 2018 Jul 25 (Epub ahead of print).
- Quarella M et al. Rapid Onset of Diabetic Ketoacidosis After SGLT2 Inhibition in a Patient With Unrecognized Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(5):1451-1453.
- Samson SL. Management of Hyperglycemia in Patients With Acromegaly Treated With Pasireotide LAR. *Drugs.* 2016; 76(13):1235-1243.