



Acromegalia: differenze di sesso e genere

Sex and gender differences in acromegaly

Irene Gagliardi¹ · Ludovica Aliberti¹ · Margherita Medici¹ · Maria Chiara Zatelli¹ · Maria Rosaria Ambrosio¹

Accettato: 22 settembre 2022 / Pubblicato online: 3 febbraio 2023
© The Author(s) 2023

Sommario

La differente modulazione dell'asse GH/IGF-1 da parte degli steroidi sessuali suggerisce una diversa presentazione clinica dell'acromegalia nei due sessi. Tra le donne acromegaliche è stato registrato un maggiore ritardo diagnostico, un'età più avanzata alla diagnosi, un rapporto IGF-1/GH più basso, maggiori complicanze metaboliche, cefalea, dolore muscolo-scheletrico e comorbidità psichiatriche. Ulteriori studi sono necessari al fine di sensibilizzare la comunità medica a una medicina di genere applicabile anche al campo dell'acromegalia.

Parole chiave Acromegalia · Sesso · Comorbidità · Diagnosi · Trattamento

Abstract

Acromegaly is a rare disease caused by growth hormone (GH) hypersecretion mostly due to a pituitary adenoma, with consequent increase in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels. Physiologically, sex hormones have a different effect on GH/IGF-1 axis modulation. Androgens enhance GH secretion and effects. Estrogens increase liver GH resistance and consequently reduce IGF-1 production. These biological differences could support sex and gender-based dimorphism in acromegaly presentation. Indeed, women receive the diagnosis at older age, probably due to increased diagnostic delay. Further data are needed to confirm a link between increased diagnostic delay and larger adenomas in females. Sexual dimorphism in the IGF-1/GH ratio is confirmed also in acromegaly and the IGF-1/GH ratio results lower in females. As regards clinical presentation, males more often develop typical acromegalic somatic changes. Females, instead, usually manifest metabolic comorbidities, headaches, muscular pain and psychiatric disorders. Sweating and amenorrhea could be mistakenly attributed to menopausal syndrome in older women, contributing to increase the diagnostic delay. Cardiovascular risk seems to be higher in women and glucose metabolism derangements more frequent. Furthermore, women are affected by a poorer health-related quality of life with a negative impact on socio-economic aspects. Obstructive sleep apnea syndrome, instead, is more common among males. To date, no data are available about sex and gender differences in bone disease and cancer risk. Concerning treatment, female sex has been suggested as positive prognostic marker of response to somatostatin analogues. Males to require minor pegvisomant dosage to reduce IGF-1 levels. Nevertheless, literature data are still insufficient to confirm sexual dimorphism in treatment outcomes.

Further studies are needed to understand sex and gender dimorphism in acromegaly presentation and outcome, in order to move acromegaly management towards a tailored and gender medicine approach.

Proposto da M.R. Ambrosio.

✉ M.R. Ambrosio
mbrmrs@unife.it

¹ Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara, Ferrara,
Italia

Keywords Acromegaly · Gender and acromegaly · Comorbidities in acromegaly · Diagnosis of acromegaly · Acromegaly treatment

Introduzione

L'acromegalia è una patologia rara caratterizzata da un'ipersecrezione di ormone della crescita (GH), generalmente dovuta a un adenoma ipofisario GH-secernente, e dalla conseguente iperproduzione del fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGF-1). Le manifestazioni cliniche sono spesso aspecifiche e legate sia all'adenoma (cefalea, disturbi visivi, ipopituitarismo), sia alla produzione eccessiva di GH/IGF-1 (artralgie, cambiamenti fenotipici, *Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, OSAS, malattie cardiovascolari, DMT2) [1]. In condizioni fisiologiche, l'asse GH/IGF-1 è modulato in maniera differente da parte degli steroidi sessuali: gli androgeni potenziano la secrezione del GH e la sua attività, mentre gli estrogeni aumentano la resistenza del GH a livello epatico con conseguente minore produzione di IGF-1. Tale differenza biologica potrebbe giustificare una diversa presentazione clinica della malattia acromegalica nei due sessi [2]. Inoltre, la gestione dell'acromegalia e l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente potrebbero risentire delle differenze sociali e culturali legate al genere [2].

In questa rassegna riportiamo le conoscenze ad oggi disponibili sull'impatto del sesso e del genere su epidemiologia, presentazione clinica e trattamento della patologia acromegalica.

Epidemiologia

La revisione di numerosi studi di popolazione europei, americani e asiatici ha evidenziato la predominanza del sesso femminile sia in termini di prevalenza che incidenza dell'acromegalia [2]. Un numero più limitato di studi, tuttavia, non ha riscontrato differenze significative tra i due sessi [3, 4]. In particolare, uno studio di popolazione danese relativo agli anni 1977–2010 ha suggerito come il pattern di distribuzione della malattia acromegalica nei due sessi si sia modificato nel tempo, con un'iniziale prevalenza del sesso femminile e una successiva tendenza all'equilibrio tra maschi e femmine. Tale fenomeno potrebbe essere spiegato dal miglioramento delle tecniche diagnostiche che ha consentito negli ultimi anni di identificare anche i quadri più lievi di acromegalia, incrementando il numero delle diagnosi [3]. I dati di letteratura supportano una reale differenza di genere relativamente all'età alla diagnosi poiché gli uomini presentano un'età inferiore, in media di 4,5 anni, rispetto alle donne [2]. Questa differenza è verosimilmente legata a un maggiore ritardo diagnostico nelle donne [3, 5, 6], benché la latenza di diagnosi sia ancora consistente in entrambi i generi (in media 6–8 anni). Ciò comporta conseguenze cliniche

quali la crescita dell'adenoma, lo sviluppo di complicanze irreversibili e l'aumento della mortalità [7]. Le ragioni alla base di tale ritardo sono dovute sia alla patologia stessa, poiché i cambiamenti facciali e acrali si sviluppano lentamente e sono difficili da riconoscere nella fase iniziale, sia a una scarsa conoscenza della malattia [7].

Kreitschmann-Andermahr ha mostrato come, dopo l'insorgenza dei sintomi/segni, pazienti tedeschi abbiano atteso circa 1,5 anni prima di ricercare un consulto medico. Le donne hanno atteso più a lungo degli uomini per ricevere la diagnosi (4 anni vs 1,6 anni) e hanno consultato più specialisti (4 vs 2,7 medici) [5]. I medici più frequentemente incontrati prima della diagnosi sono stati medici di famiglia (67,5%), ortopedici per i dolori articolari (35,6%), neurologi per la cefalea (27%) ed endocrinologi (27,2%). In particolare, le donne hanno consultato soprattutto medici di famiglia e ginecologi [5]. Un recente studio di popolazione cinese ha registrato un ritardo diagnostico nel 63% dei pazienti, nonostante un primo consulto medico. Nel 41,9% è stata effettuata una diagnosi diversa, mentre nel 22,5% dei casi non sono state riscontrate problematiche cliniche. La diagnosi di acromegalia era stata effettuata principalmente da neurochirurghi ed endocrinologi [6].

Presentazione clinica

Il maggiore ritardo nella diagnosi di acromegalia nelle donne potrebbe supportare il riscontro di adenomi più grandi e più invasivi rispetto agli uomini. I dati di letteratura non sono tuttavia univoci in questo senso. Petrossians e collaboratori hanno osservato adenomi ipofisari più grandi tra i maschi, benché la grandezza tumorale fosse inversamente correlata all'età e i tumori più grandi fossero presenti solo in pazienti con età <30 anni [8]. Ulteriori studi sono pertanto necessari per esplorare l'interazione tra età, sesso e dimensioni dell'adenoma ipofisario GH-secernente.

A livello biochimico-ormonale, anche nell'acromegalia sembra essere presente lo stesso dimorfismo nel rapporto tra GH e IGF-1 osservato in condizioni fisiologiche. Le pazienti acromegaliche presentano, infatti, valori medi di GH più alti, valori di IGF-1 e rapporto IGF-1/GH più bassi rispetto ai maschi a parità di valori di GH, per effetto degli estrogeni specialmente nella popolazione sotto i 50 anni [3, 9]. Tuttavia, Dal e colleghi hanno osservato la medesima relazione tra GH e IGF-1 anche in una popolazione di pazienti acromegaliche in menopausa [3]. Il meccanismo responsabile potrebbe coinvolgere l'azione paracrina degli estrogeni sulla stimolazione centrale di GH. Questa ipotesi è supportata dall'osservazione che il blocco dei recettori estrogenici

Tabella 1 Differenze di sesso/genere nella presentazione clinica dell'acromegalia alla diagnosi

Età alla diagnosi	Inferiore negli uomini
Ritardo diagnostico	Maggiore nelle donne
Dimensioni dell'adenoma	Maggiori nelle donne, con adenomi più invasivi (dati non univoci)
Profilo biochimico	Livelli di GH relativamente più alti e livelli di IGF-1 più bassi nelle femmine
Presentazione clinica	Cefalea, dolore muscolo-scheletrico, complicanze metaboliche nelle donne Alterazioni somatiche nei maschi

mediante il tamoxifene riduce i livelli di GH nelle femmine in post-menopausa ma non nei maschi [3].

Sono state inoltre riportate differenze nella presentazione clinica tra i due sessi. Le femmine presentano più frequentemente complicanze metaboliche, cefalea e dolore muscolo-scheletrico. Sintomi come sudorazione e amenorrea possono essere erroneamente attribuiti alla sindrome climaterica nelle donne con età più avanzata, contribuendo ad aumentare il ritardo diagnostico. I maschi, invece, tendono a sviluppare le tipiche alterazioni somatiche (prognatismo, ingrandimento acrale) [3].

Occorre, tuttavia, considerare che le informazioni relative alle differenze nella presentazione clinica dell'acromegalia nei due generi derivano da studi multicentrici. È verosimile che vi siano differenze tra i diversi centri, dipendenti da fattori socioeconomici (accesso alle cure mediche, alle metodiche di imaging utilizzate, alla possibilità di richiedere esami strumentali), culturali o a differenze nella pratica clinica (es: possibilità economiche di richiedere determinati esami o expertise del personale). In effetti, sono state riscontrate differenze nella frequenza di segni, sintomi e comorbidità alla diagnosi di acromegalia in due centri in USA e Romania. Nello specifico, sintomi compatibili con l'acromegalia sono stati riscontrati più frequentemente nel centro americano, a parità di età e sesso delle popolazioni studiate. Inoltre, l'età delle donne era maggiore nel Centro rumeno, suggerendo una diagnosi più precoce in America [10].

I dati sulla presentazione clinica alla diagnosi sono riassunti nella Tabella 1.

Comorbidità

Il rischio cardiovascolare è aumentato nei pazienti con acromegalia, contribuendo a un'aumentata mortalità. Nella popolazione generale le malattie cardiovascolari colpiscono principalmente il sesso maschile, mentre ci sono dati limitati sulle differenze tra maschi e femmine nella popolazione acromegalica. In uno studio è emerso come l'ipertensione sia maggiormente presente nei pazienti acromegalici rispetto ai controlli sani [11]. Nello specifico, le femmine avevano

Framingham scores maggiori rispetto ai controlli. Tale dato veniva confermato in uno studio messicano (ipertensione arteriosa nel 32% delle donne acromegaliche e nel 24% degli uomini) e in uno studio italiano [12, 13]. Inoltre, i dati derivati dagli studi retrospettivi orientano verso una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa tra le pazienti acromegaliche, al contrario di quanto si verifica nella popolazione generale [2].

L'insulino-resistenza è una conseguenza diretta dell'azione del GH. Poiché i valori iniziali di GH sono maggiori nelle femmine, è verosimile che sia presente un maggiore rischio di diabete mellito (DM) nella popolazione femminile. Dal ha osservato una popolazione di 84 pazienti con acromegalia controllata a livello ormonale dopo intervento chirurgico o in corso di terapia con analoghi della somatostatina. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a OGTT e le femmine hanno dimostrato livelli di insulina_{AUC} e insulina₁₂₀ significativamente più elevati rispetto ai maschi [14]. Il sesso femminile è stato associato anche a una maggiore prevalenza di DM. In uno studio messicano condotto su una popolazione di 2000 pazienti, la prevalenza di DM era maggiore nelle femmine (30,4 vs 21,6%) [12]. Tale dato è stato confermato in uno studio danese, mentre uno studio italiano ha notato una maggiore frequenza di DM nei maschi, anche se più giovani e con valori di IGF-1 maggiori [13, 15].

I disturbi del sonno sono una tipica complicanza dell'acromegalia e derivano dalla macroglossia, dall'ipertrofia dei tessuti molli faringei e da anomalie del lume faringeo. Nella popolazione generale l'OSAS colpisce principalmente il sesso maschile con una frequenza del 39% [9]. Nei pazienti con acromegalia attiva, la prevalenza di OSAS varia dal 44 all'87%, con una maggiore frequenza nel sesso maschile, sebbene gli studi sull'argomento siano pochi e spesso eterogenei [2].

L'acromegalia si associa, inoltre, a un aumentato rischio di sviluppare neoplasie ma i dati sulle differenze di sesso/genere sono limitati e non univoci. Alcuni studi riportano una prevalenza femminile, altri una prevalenza maschile, altri ancora nessuna differenza [2]. Allo stesso modo, sono ancora insufficienti le evidenze relative alla differente prevalenza dell'osteoporosi nei due sessi, sebbene la diversa modulazione esercitata dagli steroidi sessuali sulla densità minerale ossea suggerisca la presenza di un dimorfismo.

L'acromegalia si associa anche a una cospicua prevalenza di comorbidità psichiatriche, stimata tra il 40 e il 50%. I disturbi della sfera affettiva, in particolare la depressione, sono più frequenti rispetto alla popolazione sana e quella affetta da altre patologie croniche [16, 17]. Una recente analisi retrospettiva su una popolazione acromegalica italiana di 171 pazienti ha identificato l'artropatia e il sesso femminile come determinanti nello sviluppo della depressione. In particolare, il sesso femminile si associava a una peggiore sindrome ansiosa e depressiva, confermata all'analisi uni e multi-

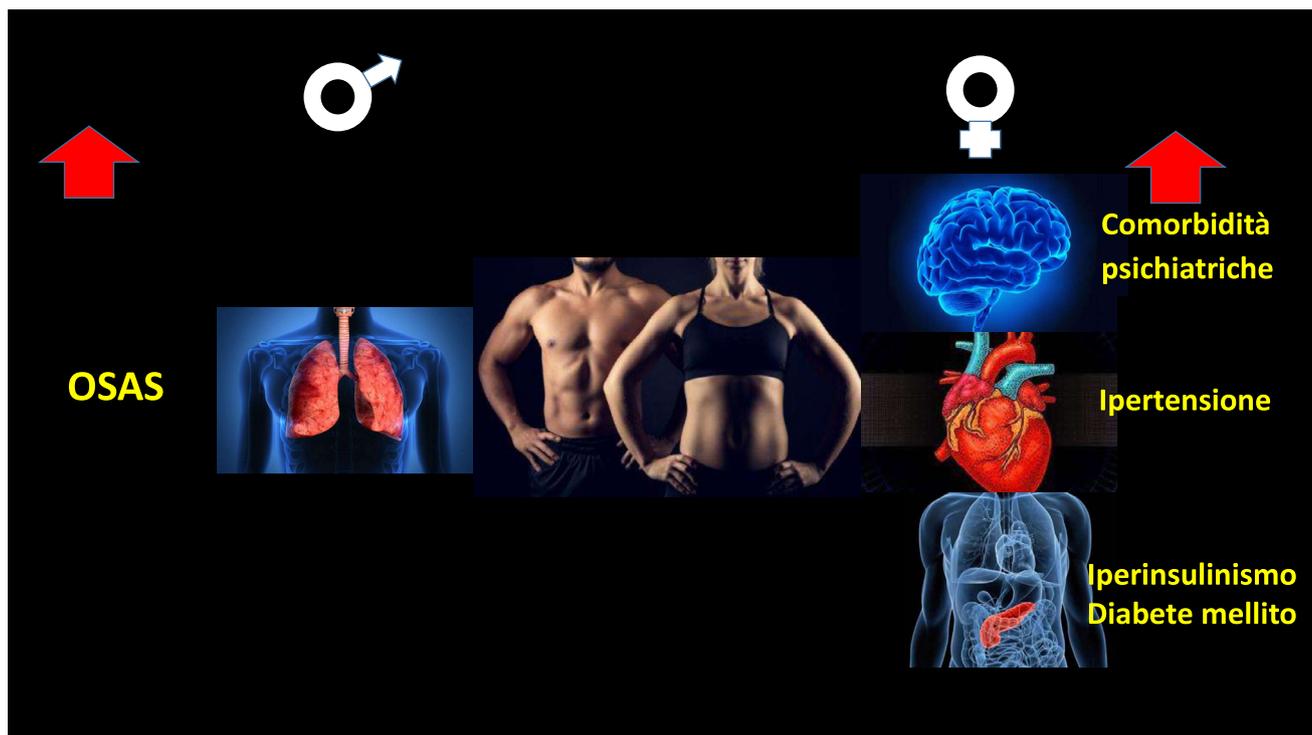


Fig. 1 Differenze di sesso/genere nella distribuzione delle comorbidità tra maschi e femmine.

variata. Tale associazione non sembrava essere influenzata dallo stato di menopausa [18].

Infine, le pazienti affette da acromegalia sembrano presentare una peggiore qualità di vita salute-correlato e, di conseguenza, un peggiore status socioeconomico che comincia a degradarsi già cinque anni prima della diagnosi. È stato registrato come le donne acromegaliche chiedano più frequentemente benefit socioeconomici, vadano in pensione prima, intraprendano con più difficoltà relazioni amorose e diventino meno frequentemente genitori. Molti fattori possono contribuire a questa differenza: ipogonadismo, percezione negativa della propria immagine corporea, difficoltà a intraprendere relazioni interpersonali [14, 19].

La differente distribuzione delle comorbidità tra maschi e femmine è rappresentata nella Figura 1.

Terapia

Considerata l'influenza degli ormoni sessuali sulla modulazione dell'asse GH/IGF-1 sia in condizioni fisiologiche sia patologiche, è ipotizzabile la presenza di un dimorfismo tra i due sessi anche nella risposta al trattamento dell'acromegalia.

Le principali conclusioni derivate dalla letteratura relative alle diverse tipologie di trattamento sono riassunte nella Tabella 2, benché i dati ad oggi disponibili non permettano di confermare la presenza di un dimorfismo di *outcome*.

Tabella 2 Risposta al trattamento dell'acromegalia: differenze tra i due sessi [2]

Chirurgia	Un ampio studio retrospettivo monocentrico è a favore di una malattia più aggressiva e, di conseguenza, un peggior outcome chirurgico, nelle femmine in premenopausa. Il tasso di resezione totale del tumore era significativamente più basso nelle femmine (85,5 vs 92,6%) così come il tasso di remissione a lungo termine (76,5 vs 89,7%) [20]
Analoghi della somatostatina (SSA)	Il sesso femminile è stato proposto come fattore predittivo di risposta agli SSA grazie all'effetto di up-regolazione degli estrogeni sui recettori SSTR2
Pegvisomant (Peg)	La farmacocinetica del farmaco sembra differire nei due sessi: nelle femmine, a parità di dosaggio di Peg, si verifica una minore riduzione dei livelli di IGF-1
Radioterapia	Non ci sono sufficienti evidenze a supporto di una differente efficacia della radioterapia nei due sessi

Conclusioni

I dati di letteratura ad oggi disponibili sono ancora sporadici e non conclusivi nel definire le differenze di presentazione della patologia acromegalica nei due sessi e l'impatto delle differenze di genere nella gestione della malattia. Tuttavia, risulta fondamentale comprendere come la patologia acro-

megalica si declina tra sesso e genere, al fine di ottimizzare e personalizzare la gestione di ogni singolo paziente. Ulteriori studi sono, pertanto, necessari in questa direzione al fine di sensibilizzare la comunità medica a una medicina di genere applicabile anche nel campo dell'acromegalia.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01208-7>.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Ferrara within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Irene Gagliardi, Ludovica Aliberti, Margherita Medici, Maria Chiara Zatelli e Maria Rosaria Ambrosio dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Colao A, Grasso LFS, Giustina A et al (2019) Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers* 5(1):20
- Lenders NF, McCormack AI, Ho KK (2020) Management of endocrine disease: does gender matter in the management of acromegaly? *Eur J Endocrinol* 182(5):R67–R82
- Dal J, Skov BG, Andersen M et al (2021) Sex differences in acromegaly at diagnosis: a nationwide cohort study and meta-analysis of the literature. *Clin Endocrinol* 94(4):625–635
- Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M et al (2014) The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol* 171(4):519–526
- Kreitschmann-Andermahr I, Buchfelder M, Kleist B et al (2017) Predictors of quality of life in 165 patients with acromegaly: results from a single-center study. *Endocr Pract* 23(1):79–88
- Guo X, Wang K, Yu S et al (2020) Patient characteristics, diagnostic delays, treatment patterns, treatment outcomes, comorbidities, and treatment costs of acromegaly in China: a nationwide study. *Front Endocrinol* 11:610519
- Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G et al (2020) Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol* 182(6):523–531
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E et al (2017) Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr-Relat Cancer* 24(10):505–518
- Meng T, Guo X, Lian W et al (2020) Identifying facial features and predicting patients of acromegaly using three-dimensional imaging techniques and machine learning. *Front Endocrinol* 11:492
- Varlamov EV, Niculescu DA, Banskota S et al (2021) Clinical features and complications of acromegaly at diagnosis are not all the same: data from two large referral centers. *Endocr Connect* 10(7):731–741
- Berg C, Petersenn S, Lahner H et al (2010) Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab* 95(8):3648–3656
- Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M et al (2016) The Mexican Acromegaly Registry: clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 101(11):3997–4004
- Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E et al (2012) Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 167(2):189–198
- Dal J, Rosendal C, Karmisholt J et al (2022) Sex difference in patients with controlled acromegaly – a multicentre survey. *Clin Endocrinol* 98(1):74–81
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M et al (2016) Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 175(3):181–190
- Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H et al (2009) Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 71(5):691–701
- Szczeńniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J (2015) The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv Clin Exp Med* 24(1):167–172
- Cangiano B, Giusti E, Premoli C et al (2022) Psychological complications in patients with acromegaly: relationships with sex, arthropathy, and quality of life. *Endocrine* 77(3):510–518
- Dal J, Rosendal C, Nielsen EH (2022) Sex differences in acromegaly. *Pol Arch Intern Med* 132(6):16270
- Park SH, Ku CR, Moon JH et al (2018) Age- and sex-specific differences as predictors of surgical remission among patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 103(3):909–916

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.