



Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi*

TESI DI LAUREA

Problematiche osteo-articolari nei pazienti con acromegalia: uno studio osservazionale retrospettivo

Joint and bone issues in patients with acromegaly: a retrospective observational study

RELATORE: Prof. Pietro Maffei

Correlatore: Dott.ssa Francesca Dassiè

Dott.ssa Sara Brandolese

LAUREANDO: Matteo Geretto

Anno Accademico 2023/2024

Indice

Sommario	1
Abstract	3
Capitolo 1. L'acromegalia	5
1.1 Definizione ed eziopatogenesi	5
1.2 Epidemiologia, segni e sintomi	7
1.3 Criteri diagnostici e terapie in prima linea	9
1.4 Complicanze e comorbilità	11
1.5 Artropatia acromegalica	15
Capitolo 2. La riabilitazione nei pazienti con acromegalia	18
2.1 Introduzione alla riabilitazione nei pazienti con acromegalia	18
2.2 L'esercizio fisico	20
2.3 Altri utilizzi della riabilitazione nell'acromegalia	21
Background e razionale dello studio	25
Obiettivi dello studio	26
Capitolo 3. Materiali e metodi	27
3.1 Protocollo di ricerca	27
3.2 Costruzione del questionario	29
3.3 Approvazione del comitato etico ed informativa sulla privacy	33
Capitolo 4. Risultati	34
4.1 Descrizione della popolazione	34
4.2 Descrizione delle problematiche osteoarticolari	38
4.3 Descrizione degli interventi di riabilitazione	42
Capitolo 5. Discussione	48
5.1 Limiti dello studio	51
5.2 Sviluppi futuri	52
Conclusioni	53
Bibliografia	54
Allegati	58
Ringraziamenti	

Sommario

Introduzione: l'acromegalia è una patologia rara e lentamente progressiva causata, in più del 95% dei soggetti, da un adenoma benigno dell'ipofisi. La sintomatologia, causata da una eccessiva e cronica secrezione di GH ed IGF-1, è caratterizzata da modifiche scheletriche tipiche con artralgie, cefalea, astenia, parestesie ed ipersudorazione. La malattia si associa anche ad osteoporosi. Spesso la diagnosi è tardiva e, se non trattata tempestivamente, insorgono gravi comorbidità come ipertensione, diabete ed apnee notturne. La terapia si avvale del trattamento neurochirurgico, molteplici linee farmacologiche e radioterapia. Tuttavia, anche i pazienti controllati presentano spesso un danno osteo-articolare irreversibile ed una riduzione della qualità di vita. Per questo motivo un percorso di riabilitazione potrebbe essere utile fin dalle prime fasi della malattia. Chiarire il ruolo della riabilitazione nella patologia è fondamentale in assenza di Linee Guida specifiche.

Scopo dello studio: valutazione della prevalenza e dei fattori prognostici dell'artropatia nell'acromegalia.

Materiali e metodi: in questo studio osservazionale retrospettivo sono stati arruolati 94 soggetti con età maggiore di 18 anni: 47 pazienti con acromegalia e 47 controlli reclutati tra coniugi, familiari o conoscenti del paziente. I pazienti sono stati reclutati presso la Clinica Medica 3 dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel periodo che va dal 09/04/2024 al 31/09/2024. A questi due gruppi sono stati somministrati due questionari differenti, costruiti appositamente a seguito di una ricerca bibliografica esplorativa tramite parole chiave. In totale, il questionario per i pazienti prevede 36 domande mentre il questionario per il gruppo di controllo ne prevede 24. Con il questionario si sono indagate le generalità dei partecipanti (età, sesso, peso, farmaci, attività fisica, lavoro), gli interventi ortopedici e riabilitativi. Nel questionario dei pazienti era presente una parte dedicata alla malattia (età alla diagnosi, stato di malattia, intensità dei sintomi, presenza di limitazioni articolari, terapie, valore dell'IGF-1) e la riabilitazione era divisa in pre- e post-diagnosi. I dati mancanti sono stati ricostruiti retrospettivamente dalla documentazione sanitaria del paziente.

Risultati: i due gruppi (acromegalici e controlli), sono risultati confrontabili per età, sesso e BMI. Nei pazienti abbiamo evidenziato una presenza significativamente maggiore di comorbidità (ipertensione, apnee notturne, diabete) e un maggior uso di farmaci a domicilio. All'interno del gruppo dei pazienti, il disturbo ritenuto più invalidante è rappresentato dalle artralgie e, rispetto al gruppo di controllo, le articolazioni risultano colpite in modo più frequente e generalizzato. I pazienti, rispetto al gruppo di controllo, presentano maggiori dolori articolari, di maggiore intensità, e un maggior numero di interventi ortopedici dovuti per lo più a danni di natura degenerativa.

L'articolazione più significativamente colpita è risulta essere l'anca, che ha presentato anche un numero di protesizzazioni più alto. I pazienti sono risultati avere un tipo di vita (sia sportiva che lavorativa) simile ai controlli. Gli interventi riabilitativi sono stati effettuati con la stessa frequenza tra i due gruppi. La riabilitazione sembra tuttavia dare miglioramenti meno efficaci e di più breve durata nel gruppo dei pazienti.

Conclusioni: l'artropatia si conferma essere uno dei sintomi più invalidanti nei pazienti con acromegalia e lo studio dimostra come la patologia acromegalica abbia un impatto significativo sugli aspetti degenerativi articolari. Il nostro questionario consente quindi di evidenziare in modo chiaro questa problematica rispetto al gruppo di controllo. La poca conoscenza della malattia da parte dei professionisti sanitari ed il ritardo con la quale i pazienti vengono inviati alla riabilitazione potrebbe ridurre gli outcome dell'intervento riabilitativo stesso. Per migliorare la qualità di vita dei pazienti dovremo, in futuro, anticipare la diagnosi ed approfondire ulteriormente il ruolo della terapia riabilitativa.

Abstract

Introduction: acromegaly is a rare and slowly progressive disease caused, in more than 95% of subjects, by a benign pituitary adenoma. The symptoms, caused by excessive and chronic secretion of GH and IGF-1, is characterized by typical skeletal changes with arthralgias, headache, fatigue, paresthesias, and hyperhidrosis. The disease is also associated with osteoporosis. Often the diagnosis is delayed and, if not treated promptly, serious comorbidities such as hypertension, diabetes, and sleep apnea occur. The therapy involves neurosurgical treatment, multiple pharmacological lines, and radiotherapy. However, even controlled patients often present irreversible osteo-articular damage and a reduction in quality of life. For this reason, a rehabilitation program could be useful from the early stages of the disease. Clarifying the role of rehabilitation in acromegaly is fundamental in the absence of specific guidelines.

Study aim: to evaluate the prevalence and prognostic factors of arthropathy in acromegaly.

Materials and methods: this retrospective observational study enrolled 94 subjects over 18 years of age: 47 patients with acromegaly and 47 controls recruited from spouses, family members, or acquaintances of the patients. Patients were recruited at the Medical Clinic 3 of the Padua University Hospital from 09/04/2024 to 31/09/2024. Two different questionnaires were administered to these two groups, specifically designed following an exploratory bibliographic search using keywords, totaling 36 questions for patients and 24 for the control group. The questionnaire investigated participants' general information (age, sex, weight, medications, physical activity, occupation), orthopedic interventions, and rehabilitation. The patient questionnaire included a section dedicated to the disease (age at diagnosis, disease status, symptom intensity, presence of joint limitations, therapies, IGF-1 value), and rehabilitation was divided into pre- and post-diagnosis. Missing data were retrospectively reconstructed from the patient's medical records.

Results: the two groups (acromegaly patients and controls) were comparable in terms of age, sex, and BMI. In patients, we found a significantly higher presence of comorbidities (hypertension, sleep apnea, diabetes) and greater use of home medications. Within the patient group, the most disabling disorder was arthralgia, and compared to the control group, joints were affected more frequently and in a more generalized manner. Patients, compared to the control group, had more joint pain of greater intensity and a higher number of orthopedic interventions, mostly due to degenerative damage. The hip was found to be the most significantly affected joint, also presenting a higher number of prosthetic replacements. Patients were found to have a similar lifestyle (both in sports and work) to the controls. Rehabilitation interventions were performed with the same frequency between the two groups.

However, rehabilitation seems to provide less effective and shorter-lasting improvements in the patient group.

Conclusions: arthropathy is confirmed to be one of the most disabling symptoms in patients with acromegaly, and the study demonstrates how acromegalic pathology has a significant impact on degenerative joint aspects. Our questionnaire thus allows for a good highlighting of this issue compared to the control group. The limited knowledge of the disease by healthcare professionals and the delay with which patients are referred to rehabilitation could reduce the outcomes of the rehabilitation intervention itself. To improve patients' quality of life, we should aim to diagnose earlier in the future and further investigate the role of rehabilitation therapy.

Capitolo 1. L'acromegalia

1.1 Definizione ed eziopatogenesi

L'acromegalia è una malattia rara e lentamente progressiva, causata dall'eccessiva secrezione di GH (ormone della crescita) e da un elevato e persistente livello di IGF-1 (Insulin like Growth Factor 1) sierico [1]. In più del 95% dei casi è causata da un adenoma benigno (il carcinoma è rarissimo) che si sviluppa a partire dalle cellule somatotrope, nell'ipofisi anteriore. L'acromegalia può anche essere associata a sindromi genetiche come, ad esempio, la McCune Albright Syndrome (in cui il 20% dei malati può sviluppare acromegalia), l'iperparatiroidismo, altri tumori sia neuroendocrini che non, oppure ad un'ipersecrezione di GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) ectopica [2] che stimola le cellule somatotrope dell'ipofisi a diventare iperplastiche. Il GH è sintetizzato ed immagazzinato all'interno delle cellule somatotrope. La produzione e la secrezione di GH sono modulate dai centri regolatori ipotalamici attraverso il GHRH (azione di stimolo), la somatostatina (riduce la secrezione del GH), i neurotrasmettitori e dalla via metabolica della grelina (stimola la secrezione del GH). La sua azione si esprime soprattutto nel fegato, nel tessuto adiposo e nei muscoli grazie alla sua interazione con il GHR (Growth Hormone Receptor) che media un ampio spettro di azioni metaboliche e legate alla crescita sia direttamente che indirettamente tramite l'IGF-1. L'IGF-1 media la crescita scheletrica e può essere sintetizzato localmente stimolando la crescita di tessuto su un preciso target (Fig.1) [3].

L'acromegalia è generalmente associata ad un aumento del rischio di mortalità [1,2]. L'obiettivo del trattamento è quello di alleviare i sintomi, diminuire il volume della massa tumorale, ridurre la mortalità e le morbidità. Attualmente il trattamento in prima linea è chirurgico poiché l'escissione del tumore è il modo più rapido per diminuire le concentrazioni di GH ed IGF-1 nei pazienti con acromegalia [3]. Nel caso in cui la chirurgia fallisca, non sia possibile eseguirla o sia controindicata, può essere proposto un trattamento farmacologico o la radioterapia. Tuttavia, quest'ultima, a prescindere dalla tecnica utilizzata, potrebbe aumentare il rischio di insufficienza ipofisaria e di stroke [2]. Il controllo farmacologico della patologia risulta essere solo marginale in alcune comorbilità come osteoartrite, cefalea e modifiche somatiche e ciò si riflette in un conseguente limitato miglioramento della qualità della vita, in una limitata diminuzione dei costi per la salute ed una limitata diminuzione della mortalità; questi aspetti raramente tornano ai livelli della popolazione generale. I pazienti, infatti, subiscono il forte impatto della patologia sia in aspetti della vita lavorativa che nella relazione con il partner [5]. Riferiscono, più dettagliatamente, di non avere abbastanza tempo per gestire la malattia, di dover sostenere spese aggiuntive per gestire le sue complicanze e

significativi problemi psicologici legati alla sfera dell'apparenza (causati dall'alterazione fisica che la patologia comporta). Nella vita quotidiana, le strategie più utilizzate dai pazienti per affrontare la malattia (strategie di coping) sono sia l'attività fisica generale che lo svolgimento di attività che migliorano lo stato emotivo per cui risulta anche fondamentale il supporto dei familiari per affrontare la patologia. Uno studio qualitativo [5] ha evidenziato come i pazienti stessi richiedano trattamenti interdisciplinari ed olistici e l'attivazione di un servizio di riabilitazione che sia specifico per la loro patologia e per le comorbilità e che comprenda, oltre alle terapie farmacologiche/chirurgiche, la fisioterapia, l'esercizio riabilitativo e l'allenamento in palestra. Inoltre, nello stesso studio, viene riferito come sia difficoltoso raggiungere i programmi riabilitativi a causa anche degli aspetti organizzativi e come ciò possa portare i pazienti a rinunciare a questa opzione terapeutica. I pazienti con patologia grave, inoltre, lamentano la necessità di un programma riabilitativo per migliorare la sintomatologia e riferiscono anch'essi la mancanza di programmi riabilitativi specifici per la loro patologia. Molto spesso questi pazienti hanno già contattato per i loro problemi diverse figure professionali prima di arrivare ad una diagnosi: ortopedico, reumatologo, ginecologo, medico di famiglia, internisti, dentisti, otorinolaringoiatri, pneumologi, neurologi, endocrinologi ed altri ancora. Questi professionisti inizialmente visitano il paziente per cefalea, cambiamenti osto-articolari a mani e piedi, astenia, ipertensione, algie della colonna e articolari, tunnel carpale, disturbi della vista, disturbi mestruali, patologie cardiache o dell'articolazione temporo-mandibolare e non è raro che, non identificando la correlazione dei sintomi con la patologia, questi sintomi vengano trattati singolarmente senza individuare l'acromegalia come patologia alla base di queste manifestazioni cliniche e che richiede al contrario un approccio olistico [3].

Il ritardo diagnostico conseguente comporta lo sviluppo di maggiori comorbilità, un maggiore costo per la cura della persona e un aumento del rischio di morte prematura. Diversi studi hanno evidenziato la necessità di aumentare la consapevolezza del personale sanitario riguardo alla patologia al fine di ridurre il ritardo diagnostico [6,7,8].

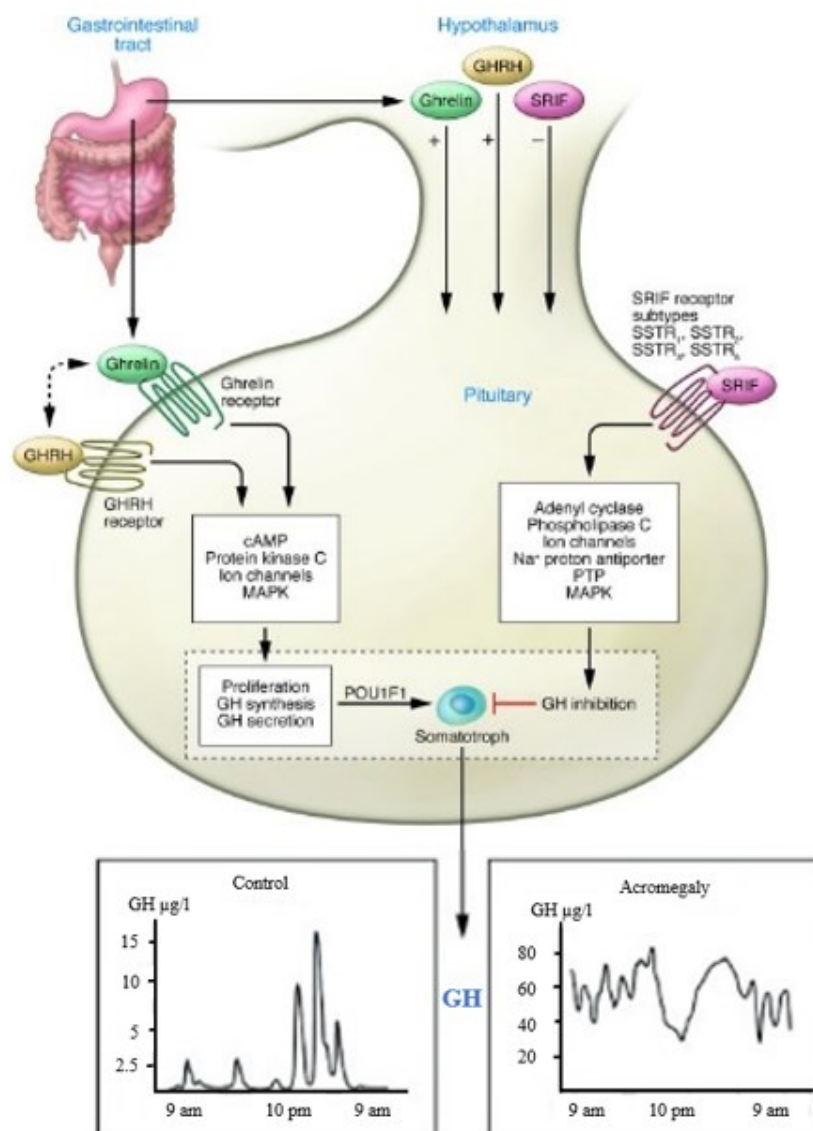


Fig.1

Sintesi e rilascio di GH sono stimolate dal GHRH prodotto dall'ipotalamo e dalla grelina prodotta dall'intestino. Al contrario, la somatostatina (SRIF) prodotta dall'ipotalamo inibisce la secrezione di GH legandosi ai recettori SSTR2 ed SSTR5 presenti sulle cellule somatotrope (meccanismo dei farmaci SLR). A sinistra: GH normale con picchi di secrezione attorno alle ore notturne e livelli minimi durante il giorno. A destra: secrezione continua e non regolarizzata nell'arco della giornata, tipica della patologia [4].

1.2 Epidemiologia, segni e sintomi

Nonostante la rarità della malattia, la prevalenza si attesta attorno ai 5.9 casi su 100.000 abitanti e l'incidenza si pone attorno ad una media di 0.38 nuovi casi all'anno su 100.000 abitanti [7]. In Italia, uno studio pubblicato nel 2018 ha evidenziato come la prevalenza della patologia si attesti attorno a 7 casi su 100.000 abitanti (è stato analizzato il periodo di tempo che va dal 2000 al 2014) e come il tasso di incidenza sembri aumentare nel tempo [9]. La patologia è caratterizzata da segni e sintomi

che hanno un esordio insidioso risultando difficili da riconoscere e per cui solo dopo diversi anni la malattia viene correttamente diagnosticata [1,2,10]. Anche se negli ultimi anni sono migliorate le procedure diagnostiche (imaging a risonanza magnetica) e sono aumentati i casi diagnosticati incidentalmente, diversi studi riportano che vi è ancora la presenza di un ritardo diagnostico (seppure minore rispetto a studi precedenti) che si attesta attorno ai 2.5 anni (3.2 anni eliminando i casi diagnosticati accidentalmente) [3].

A causa del ritardo nella diagnosi, molto spesso i pazienti sviluppano comorbidità significative [11] che includono ipertensione, diabete mellito, apnee notturne, artropatia ed altre ancora che peggiorano la qualità di vita e aumentano il rischio di mortalità. La patologia è caratterizzata da una crescita sproporzionata dello scheletro, dei tessuti molli e degli organi interni. Molto spesso, inizialmente, vengono coinvolte le estremità come mani e piedi che si ingrandiscono e le cui dita diventano più larghe e tozze (il paziente potrebbe riferire di aver cambiato recentemente l'anello di matrimonio o la taglia delle scarpe) ed anche il volto è caratterizzato da zigomi e bozze frontali prominenti, naso e labbra ingrossate (Fig.2), il profilo del volto esagerato e ben delineato, allargamento della mascella, prognatismo e malocclusione dentale, allargamento dello spazio tra i due incisivi centrali, macroglossia e possono essere presenti anche scrosci nell'articolazione temporo-mandibolare [1,2,3,12,13,14]. Circa l'80% dei pazienti con acromegalia presenta segni oro-dento-facciali [14]. Anche la cute potrebbe presentarsi più untuosa. La sintomatologia è definita anche da cefalea, sudorazione maleodorante, algie articolari, cambiamento del timbro della voce che si fa più profonda causato da una ipertrofia laringea e dall'allargamento dei seni paranasali [1,2,3,14]. Uno studio [15] riporta anche delle presentazioni cliniche non comuni, acute ed urgenti come attacco epilettico e convulsioni tonico-cloniche o chetoacidosi diabetica (nausea, vomito, dolori addominali).

Diventa quindi fondamentale riconoscere tutti i segni e i sintomi tipici della patologia informando i professionisti sanitari, compresi i fisioterapisti, per permettere una diagnosi precoce di essa e diminuire l'impatto delle complicanze sui pazienti, permettendo una migliore qualità di vita. Le complicanze della patologia, come accennato prima, sono considerevoli e comprendono un ampio spettro di manifestazioni di tipo cardiovascolare, metabolico, respiratorio e reumatologico.



Fig.2

A sinistra: deformazione della colonna con ipercifosi e iperlordosi compensatoria; è possibile vedere il torace allargato a causa della divergenza delle costole e della protuberanza dello sterno. Sopra: a sinistra la mano di una persona senza la patologia a destra di una persona con acromegalia con dita allargate, ingrossate, tozze. Sotto: cambiamenti craniofacciali dei pazienti con la patologia; lineamenti ben marcati, fronte prominente, naso e labbra inspessite e zigomi ben evidenti [29].

1.3 Criteri diagnostici e terapie in prima linea

La diagnosi tipicamente avviene sulla base dei reperti clinici [16,17] o con esami strumentali come TC (Tomografia Computerizzata) e RM (Risonanza Magnetica) della sella turcica che evidenziano l'adenoma ipofisario. Risulta determinante per la diagnosi della patologia che la concentrazione sierica di IGF-1 sia > 1.3 rispetto alla normale concentrazione e che i livelli plasmatici di GH siano superiori a 1 ng/mL o a 0.4 ng/mL (a seconda dell'accuratezza del sistema utilizzato) dopo somministrazione orale di una soluzione contenente 75g di glucosio (Oral Glucose Tolerance test) [18]. Gli stessi valori si utilizzano come indicatori di remissione dopo la chirurgia o il trattamento farmacologico poiché sono valori utili ad indicare lo stato di attività della malattia. Un ulteriore strumento che potrebbe risultare efficace per la diagnosi precoce della patologia è un questionario di recente pubblicazione, nel 2016, chiamato ACROSCORE [19,20]. Nel trattamento dell'acromegalia gli obiettivi sono: il controllo farmacologico di GH e IGF-1, il controllo ed ipoteticamente la diminuzione della grandezza del tumore e la diminuzione della sintomatologia clinica che permette

una miglior qualità di vita e una maggior sopravvivenza [11]. Le scale utilizzate per valutare gli outcome dei pazienti con acromegalia sono il SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidity, GH levels and IGF-1 levels and Tumor profile), l' ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool) e l'AcroQoL (Acromegaly Quality of Life).

Il seguente paragrafo conterrà una breve descrizione delle terapie utilizzate in prima linea, di competenza medico-chirurgica, per il trattamento della patologia.

Neurochirurgia

Attualmente, la più utilizzata è la resezione della massa tumorale per via trans-sfenoidale. L'indicazione si basa sulla grandezza del tumore e del suo coinvolgimento sulle strutture circostanti e le percentuali di buona riuscita si attestano attorno al 80-90% nei microadenomi e 10-70% nei macroadenomi [11]. Nel follow-up la remissione viene indicata da una normalizzazione dei valori di IGF-1 entro i primi tre mesi e dei valori di GH entro 1-2 giorni dall'operazione. Le principali controindicazioni alla chirurgia sono età avanzata, cardiomiopatia severa ed un diabete mellito poco controllato. Se il tumore non è stato totalmente rimosso o se vi è una ricaduta si può valutare di sottoporre il paziente ad un secondo intervento.

Radioterapia

L'ipopituitarismo è una delle complicanze più frequenti della radioterapia a prescindere della tecnica utilizzata; sono meno frequenti i tumori secondari, le patologie cerebrovascolari, la neurite ottica e la paralisi dei nervi cranici grazie alle tecniche di radioterapia moderna [2,11]. La radioterapia in prima linea è limitata ai pazienti che hanno rifiutato o non sono candidati alla terapia chirurgica o al trattamento farmacologico. La radioterapia influenza negativamente il punteggio dell'AcroQoL score [16,17]. All'aumentare della dose di radioterapia somministrata, diminuisce la qualità di vita.

Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico viene proposto ai pazienti non eleggibili per la chirurgia o in cui essa non ha determinato una normalizzazione dei valori IGF-1 e GH. I farmaci più utilizzati sono:

- Somatostatin Receptors Ligands (SRL): Ocreotide LAR e Lanreotide che sono usate in prima linea per la terapia farmacologica per il loro rapporto rischio/beneficio. Con l'uso di questi farmaci la normalizzazione biochimica avviene nel 30-55% dei casi e in più della metà dei pazienti vi è una riduzione del 20% della massa tumorale [11].

- Pegvisomant: viene usato nei pazienti con iperglicemia e diabete mellito che non rispondono alle somatostatine per il suo alto costo e perché può portare precocemente ad un alterata funzione del fegato. Può essere usato in combinazione con le somatostatine.
- Pasireotide: somatostatina di seconda generazione utilizzata nei pazienti non responsivi alle somatostatine di prima generazione (Octreotide, Lanreotide). Presenta rischio di iperglicemia.
- Temozolomide: chemioterapico usato solo nei casi di pazienti con tumori ipofisari maligni.

1.4 Complicanze e comorbidità

Le apnee notturne [21] sono tra le complicanze respiratorie più frequenti ed hanno una prevalenza del 60-80% (alcuni studi riportano 20%-80% [22]) nei pazienti con acromegalia al momento della diagnosi. In quasi tutti i casi si tratta di apnee ostruttive del sonno (OSAS) causate dai cambiamenti anatomici di mandibola e mascella, dall'ingrossamento dei tessuti molli (palato ed ugola), macroglossia, dalla alterazione dei rapporti tra i vari segmenti ossei (restringimento delle vie aeree superiori) e, nelle forme più severe e di lunga durata, dalla cifosi dorsale che va a modificare la struttura della gabbia toracica, la sua elasticità e quella dei muscoli inspiratori portando, appunto, a disordini respiratori. Poche sono, a confronto con quelle ostruttive, le apnee di tipo centrale che sono dovute alla compromissione del controllo cerebrale della respirazione causato dall'eccesso di GH ed IGF-1 [22]. Viene spesso scoperta dai conviventi per la presenza notturna delle apnee o russamento ma anche il paziente stesso potrebbe riferire sonnolenza diurna, affaticamento, mal di testa mattutino o difficoltà a concentrarsi. L'alta frequenza di questa comorbidità può essere utile anche nella diagnosi della patologia [22]. È una complicanza che può contribuire ad ipertensione arteriosa ed altri problemi cardiovascolari come cardiomiopatie e disordini valvolari [3,23]. La complicanza cardiovascolare più frequente nei pazienti con acromegalia è l'ipertensione arteriosa che ha una prevalenza del 20-50% dei pazienti ed essa varia in base ad età anagrafica, livelli di GH ed età di insorgenza della patologia. In questi pazienti il volume del plasma è aumentato del 10-40% secondariamente alla ritenzione di sodio dovuta all'effetto di GH e IGF-1 a livello dei tubuli renali che causa ipervolemia cronica che, associata anche a diabete ed insulino-resistenza, contribuisce allo sviluppo dell'ipertensione. È stata evidenziata anche la presenza di un danno microvascolare caratterizzato dalla assenza di sintomatologia clinica [24] ed è asintomatico anche l'iniziale coinvolgimento cardiaco.

L'eccesso di GH, anche in assenza di ipertensione, comporta una ipertrofia del miocardio anche nei pazienti con meno di 30 anni per cui possono essere significativi, per la diagnosi, sintomi come la dispnea durante lo sforzo. Ipertrofia, fibrosi, infiltrazioni edematose della parete ventricolare e rimodellamento miocardico peggiorano le problematiche del cuore, facendo sviluppare anche disordini valvolari o della conduzione. Durante il trattamento clinico della patologia alcuni parametri migliorano ma altri possono persistere anche dopo il trattamento, diventando talora irreversibili. Il peggioramento delle problematiche cardiache può essere incrementato dal diabete che è, esso stesso, una complicanza metabolica dell'acromegalia. Il GH ha infatti un effetto glicolitico che aumenta il livello di glucosio nel sangue. Tuttavia, questo eccesso, se sostenuto nel tempo, può portare a insulino-resistenza. La prevalenza del diabete nei pazienti con acromegalia è del 20-56% e quella dell'intolleranza al glucosio è del 16-64%. Un'altra complicanza metabolica frequente è l'ipercalciuria che può essere associata ad un'aumentata incidenza di nefrolitiasi.

I pazienti con acromegalia, inoltre, possono soffrire di disturbi della sensibilità alle mani come parestesie, bruciore ed intorpidimento e la prevalenza del tunnel carpale può arrivare fino al 64% al momento della diagnosi. La patologia sembra essere dovuta ad un ingrandimento diffuso del nervo mediano (può coinvolgere anche il nervo ulnare ed in quel caso si parla di sindrome del tunnel cubitale), piuttosto che ad un restringimento del canale, dato che è bilaterale nel 43% dei pazienti e il nervo risulta essere ingrandito lungo tutto il suo decorso nell'arto superiore. Questo ispessimento può essere presente anche nei pazienti con patologia controllata. L'aspetto fascicolare del nervo sembra essere conservato a differenza delle neuropatie focali in cui vi è una perdita dell'architettura fascicolare [25]. La sindrome del tunnel cubitale è più rara ma potrebbe essere importante per la diagnosi perché si presenta precocemente nella patologia.

Le complicanze reumatologiche sono quelle che hanno la prevalenza più alta nella patologia; l'esposizione per lungo tempo ad alti livelli di GH ed IGF-1 influenza la composizione della massa muscolare, che aumenta associandosi ad una diminuzione della massa grassa (viene ostacolata l'adipogenesi) nonostante un peggioramento della forza. Oltre agli effetti sulla massa muscolare, GH ed IGF-1 sono importanti regolatori dell'omeostasi del metabolismo minerale scheletrico ed hanno un ruolo centrale nello sviluppo dell'osso e della cartilagine [12,17]. Questo accade perché il GH stimola la proliferazione delle cellule osteoblastiche e regola i loro precursori sull'osso endocondrale favorendo l'osteoblastogenesi e la condrogenesi [17]. Essi hanno effetto anche sul rimodellamento osseo (riassorbimento e formazione) che si occupa di mantenere l'omeostasi del calcio e di riparare i micro danni che l'osso subisce durante tutta la vita. L'eccesso o la mancanza di GH impatta sulla salute dell'osso aumentando o diminuendo (rispettivamente) la stimolazione al rimodellamento

dell'osso [17]. Tuttavia, vi sono delle differenze sostanziali sull'effetto del GH nell'osso trabecolare presente soprattutto nelle vertebre, nelle estremità delle ossa lunghe e nel bacino e l'effetto nell'osso corticale che si presenta molto più denso all'esterno delle ossa lunghe. Rispettivamente, il GH ha effetti deleteri sull'architettura dell'osso trabecolare, poiché vi è un frequente turnover osseo, e migliora invece la densità dell'osso corticale [12,26] inducendo la formazione di osso periostale che però, nel lungo termine, sembrerebbe collaborare all'aumento della porosità di esso, portando a fragilità e maggior rischio di fratture vertebrali [17,27]. La deposizione di osso periostale aumenta le dimensioni dello scheletro e, associata alla ipertrofia muscolare e della cartilagine, dà luogo ai segni tipici (facciali e delle estremità) della patologia descritti precedentemente. Se l'acromegalia non viene trattata, il turnover osseo aumenta con incremento del riassorbimento osseo rispetto alla formazione, con conseguente perdita della densità e anormalità della sua struttura. Tuttavia, anche l'eccesso transitorio del GH, poi normalizzato dal controllo farmacologico, può comportare manifestazioni tardive o persistenti di complicanze scheletriche [17]. Quindi, anche in presenza di normale funzione ipofisaria post-chirurgica e secrezione di GH normalizzati, alcuni pazienti possono comunque avere complicanze scheletriche [17]. Inoltre, bisogna tenere presente che la chirurgia, come anche la radioterapia, in alcuni pazienti può provocare un "overtreatment" con conseguente sviluppo di ipopituitarismo e carenza di GH che possono essere responsabili, con meccanismi diversi, di un deterioramento della mineralizzazione ossea favorendone, allo stesso modo, la fragilità [17].

Una meta-analisi del 2015 [26] ha dimostrato come l'aumento della porosità, in particolare sulla struttura trabecolare, renda dalle 3 alle 8 volte maggiore il rischio di frattura rispetto ai gruppi di controllo. In particolare, sono frequenti le fratture vertebrali che si sviluppano più frequentemente nella parte anteriore delle vertebre del tratto dorsale e che spesso contribuiscono alla comparsa di cifosi. Più del 50% di questi pazienti ha fratture vertebrali multiple o severe e questo potrebbe predisporli ad algie della colonna, minor qualità di vita e al peggioramento delle comorbilità cardiopolmonari eventualmente già presenti [12]. È importante evidenziare che il rischio di frattura vertebrale rimane comunque elevato rispetto alla popolazione generale anche dopo il raggiungimento dei giusti livelli di biomarcatori ossei soprattutto se il paziente presenta anche diabete mellito, ipogonadismo o pregresse fratture vertebrali. In uno studio durato 3 anni è stato dimostrato che nuove fratture vertebrali si presentavano nel 42% dei pazienti con acromegalia rispetto ai soggetti del controllo in cui l'incidenza era del 3% [27].

Lo scheletro assiale è colpito nel 74% dei pazienti e il dolore cervicale/lombare interessa circa il 50% di essi nonostante solo nel 20-25% sia possibile dimostrare una anomalia radiografica [10]. Per quanto concerne i riscontri radiologici delle estremità sono anormali in circa la metà di questi pazienti

mostrando allargamenti alla base delle falangi, formazione di osteofiti, entesopatie, ampliamento della diafisi nell'osso corticale e ampliamento dello spazio articolare dovuto all'ipertrofia cartilaginea. Sempre da un punto di vista radiografico [10] a livello del tronco le alterazioni visibili sono un aumento della cifosi dorsale che viene compensata con un aumento della iperlordosi lombare. Le vertebre si distanziano dove sono presenti gli osteofiti e questo aspetto, associato ad un aumento dello spessore dei dischi intervertebrali, aumenta lo spazio intervertebrale. È stata inoltre descritta una aumentata presenza di scalloping vertebrale (aumento esagerato della concavità posteriore di uno o più corpi vertebrali) causato da ipertrofia dei tessuti molli e aumento del riassorbimento osseo, la presenza di iperostosi diffusa idiopatica (DISH) nel 20% dei pazienti, di spondilolistesi e della malattia di Bastrup. Quest'ultima condizione si riferisce ad un contatto dei processi spinosi della colonna lombare con ingrandimento, appiattimento e sclerosi reattiva dei processi spinosi, ipertrofia delle faccette articolari ed infiltrazione adiposa dei muscoli paraspinali associata al loro accorciamento. Il torace si allarga a causa delle deformazioni dello xifoide, vi è allungamento delle coste e, a causa della crescita eccessiva della cartilagine costocondrale, un aumento della loro divergenza. Tuttavia, i reperti radiografici sono meno prevalenti rispetto alle difficoltà funzionali presenti nel paziente causate dal dolore che rimane il segno clinico più comune. Il rischio di fratture vertebrali nei pazienti con acromegalia include [12,27]:

- Maggior durata della patologia non diagnosticata;
- Patologia non controllata durante il trattamento;
- Carenza multi-ormonale dovuta al tumore o al trattamento;
- Sesso maschile;
- Carenza di vitamina D o bassa biodisponibilità di essa;
- Preesistenti fratture vertebrali;
- Iperprolattinemia, iposurrenalismo, elevati livelli dei marker del turnover osseo;

Il Bone Mineral Density (BMD) test, utilizzato nella diagnosi di osteoporosi e per valutazione del rischio di frattura, può non essere un test significativo per questi pazienti a causa della presenza di osteofiti e dell'ipertrofia delle faccette articolari. Per questo motivo, il paziente con acromegalia e BMD normale potrebbe comunque sviluppare fratture vertebrali. Uno studio ha dimostrato come il trattamento dell'acromegalia è associato ad un miglioramento del BMD delle vertebre [28].

1.5 Artropatia acromegalica

La prevalenza dell'artropatia si attesta attorno al 75% dei casi di acromegalia [1,30] ed il sintomo principale è il dolore, esacerbato dall'eccesso di attività e dall'ipomobilità vista la natura di tipo meccanico e degenerativo. Il dolore, a differenza dei reperti radiologici, dimostra una buona variabilità interindividuale [17,31]. Un recente studio ha evidenziato che "il dolore ed il danno articolare nell'acromegalia non hanno una eziologia autoimmune" [24] avanzando invece l'ipotesi di un processo infiammatorio cronico alla base del deterioramento articolare causato da questa patologia. L'artropatia è la causa principale di disabilità funzionale in questi pazienti e colpisce sia le articolazioni con carico che quelle esenti da esso, persistendo anche successivamente al controllo, farmacologico o chirurgico, della patologia. Molto spesso è una delle condizioni già presenti al momento della diagnosi, tanto peggiore quanto più lunga è stata la durata della malattia non controllata e che spiega ulteriormente la necessità di una diagnosi precoce. Uno studio [30] ha dimostrato come la prevalenza di questa complicanza fosse maggiore nei pazienti con malattia attiva rispetto a quelli in remissione. La colonna vertebrale risulta essere il sito più affetto e causa di dolore, rigidità e compromissione articolare nel 62% dei pazienti. La colonna lombare, in particolare, è la sede più colpita nel 54% dei casi, la zona cervicale nel 43% e la zona dorsale nel 24%, mentre il 20% dei pazienti che lamenta sintomi in tutti i tratti. Le articolazioni dello scheletro appendicolare, ginocchia, spalla e anca sono coinvolte rispettivamente nel 46%, 34% e 31% dei pazienti. Il 57% ha un coinvolgimento simmetrico bilaterale delle articolazioni periferiche mentre il 23% ha solo sintomi e segni unilaterali. Il restante 20% ha un coinvolgimento misto tra unilaterale/bilaterale che va a coinvolgere diverse articolazioni. La media delle articolazioni coinvolte risulta essere pari a 4. I pazienti nello studio [30], che sono stati valutati con la scala WOMAC, un test che va a valutare qualità di vita, impatto sul lavoro e attività di vita quotidiana, hanno ricevuto un punteggio significativamente inferiore rispetto alla popolazione generale, denotando l'impatto e l'importanza che il dolore articolare ha sulla vita dei pazienti. Il questionario WOMAC come anche il PASQ (Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire) nella pratica clinica aiutano ad individuare quei pazienti che sono eleggibili per un approccio non chirurgico [17].

Nella patogenesi dell'artropatia acromegalica possono essere distinte due fasi [32]:

1. I livelli elevati di GH ed IGF-1 inducono una ipertrofia cartilaginea ed una lassità dei legamenti periarticolari e della capsula [24] che provocano un alterato ROM (Range of Motion). In questa fase, da un punto di vista radiologico, sono presenti un ampliamento dello spazio articolare e una ipertrofia dei tessuti molli periarticolari. Questo stadio può essere ancora parzialmente reversibile con un trattamento adeguato.

2. Quando l'eccesso di GH ed IGF-1 persiste nel tempo, la patologia articolare acquisisce caratteristiche tipiche delle patologie articolari su base degenerativa, e si associa alla presenza di cicatrici, cisti e formazione di osteofiti con conseguente deterioramento dell'architettura delle articolazioni. In questa fase i cambiamenti diventano irreversibili e possono essere indipendenti dal GH. In questa fase il trattamento dell'acromegalia potrebbe avere solo miglioramenti marginali sul danno articolare.

Le malattie articolari dovute all'acromegalia hanno caratteristiche differenti e tipiche di essa rispetto all'osteoartrite primaria (OA primaria). Un esempio è l'iniziale ipertrofia cartilaginea che si presenta con un'osteofitosi severa, in contrasto con la degenerazione di cartilagine nell'OA primaria, poiché l'eccesso di GH è coinvolto nella formazione dell'osso ma protegge l'articolazione dalla perdita di cartilagine. Inizialmente, infatti, l'ipertrofia cartilaginea è un fattore di protezione contro il restringimento dello spazio articolare e quindi ritarda dolore e disabilità ma, con il passare degli anni e indipendentemente dall'attività di malattia sopravvengono le irregolarità delle articolazioni che portano a frizione meccanica cronica e quindi di conseguenza artrosi [32]. L'ispessimento della cartilagine articolare sarebbe dovuto a due diverse componenti:

- Una componente strutturale di ipertrofia della cartilagine che potrebbe essere parzialmente irreversibile nonostante il controllo biochimico della patologia;
- Una componente di edema che potrebbe riassorbirsi dopo il trattamento. Sembrerebbe essere questa la componente che faciliterebbe il danno degenerativo poiché, una volta normalizzati i valori ormonali, la cartilagine si assottiglierebbe non fornendo più la protezione dal dolore e dall'usura articolare. Inoltre, un recente studio sui topi ha rivelato come l'eccesso di GH sia associato ad una alterata regolazione dell'espressione del fattore di trascrizione SOX9 coinvolto nei processi di protezione della cartilagine articolare dalla degenerazione [33].

Queste due componenti spiegherebbero perché i pazienti con acromegalia controllata hanno una cartilagine meno spessa rispetto a quelli con patologia attiva ma comunque più spessa rispetto alle persone sane. Uno studio sulla artropatia [32] nei pazienti con acromegalia, che ha esaminato in particolare l'articolazione del ginocchio, ha evidenziato che le anomalie strutturali sono presenti sia in pazienti con patologia attiva che controllata e che le alterazioni della cartilagine e dell'articolazione sembrerebbero peggiori dopo la remissione sottolineando ancora una volta come l'ispessimento della cartilagine durante la malattia attiva protegga, almeno inizialmente, dalla comparsa del dolore articolare ma poi, una volta normalizzata la patologia, sia difficilmente evitabile il deterioramento dell'articolazione [17].

Lo stesso studio riporta che rispetto ai pazienti con OA primaria, i pazienti con acromegalia hanno meno cisti e lesioni del midollo osseo ma hanno la stessa prevalenza di osteofitosi e di difetti della cartilagine ialina che risulta essere più spessa. Inoltre, all'esame radiografico, troviamo la presenza di osteofiti, proliferazione ossea, deposizione di calcio periarticolare (condrocalcinosi) ed esostosi della superficie ossea (Fig. 3). Anche le protesi nella OA dell'acromegalia sono meno frequenti e si ipotizza [34] che ciò sia permesso dall'ipertrofia cartilaginea che protegge dagli osteofiti e rallenta la progressione di dolore e la diminuzione della funzionalità.

L'obesità è risaputo essere un importante fattore di rischio modificabile per le articolazioni perché crea un importante stress meccanico su strutture già colpite dalla malattia e questo comporta una più veloce progressione del danno che poi diventa irreversibile. Anche l'età ha un importante ruolo che deve essere preso in considerazione. Nel caso di problemi articolari gravi, possono essere coinvolti nel trattamento gli specialisti ortopedici o reumatologi che possono consigliare altri tipi di chirurgia o trattamenti per i pazienti come, ad esempio, la protesi di femore che sembra dare dei buoni risultati [36]. Le soluzioni chirurgiche dovrebbero essere utilizzate limitatamente, nei casi gravi e solo dopo aver esplorato tutte le altre possibilità medico-riabilitative. Infatti, ulteriori terapie potrebbero essere programmate con il supporto dello specialista fisiatra e con programmi di fisioterapia o riabilitazione motoria che in molti studi viene citata come uno strumento fondamentale per migliorare la qualità di vita e diminuire il rischio di complicanze [17,27].



Fig.3

Aspetto radiografico di un ginocchio con artropatia. A destra: OA primaria in cui sono presenti osteofiti e assottigliamento dello spazio interarticolare. A sinistra: OA nell'acromegalia in cui è presente osteofitosi ma vi è un ispessimento dello spazio interarticolare. Questo riflette un ispessimento della cartilagine dovuto all'azione del GH [35].

Capitolo 2. La riabilitazione nei pazienti con acromegalia

2.1 Introduzione alla riabilitazione nei pazienti con acromegalia

Qualsiasi patologia, incluse le malattie endocrine, possono evolvere in condizioni che alterano la qualità della vita talvolta in modo irreversibile con conseguenze anche psicologiche. La riabilitazione in endocrinologia sembrerebbe essere indicata nei seguenti casi [37]:

1. Recupero lento dopo un trattamento appropriato (chirurgico);
2. Discrepanza tra lo stato della malattia e la funzionalità;
3. Peggioramento nella funzionalità fisica o sociale;
4. Persistenza di comorbidità, come anche di disturbi psichiatrici;
5. Presenza di un andamento anormale della malattia;
6. Problemi con stile di vita e comportamenti a rischio;
7. Potenziale ruolo dello stress nei disturbi endocrini;

I pazienti con acromegalia nonostante il controllo farmacologico della malattia vanno incontro ad una diminuzione della QoL (Quality of Life) [38] che, se comparata alla QoL della popolazione corretta per età e sesso, è più bassa (soprattutto nei pazienti di sesso femminile, in quelli anziani e in quelli che hanno fatto radioterapia o in quelli con patologia attiva) [39]. Il ruolo dell'età è ancora dibattuto, in alcuni studi [40] viene riportato come, nonostante le poche differenze tra anziani e giovani, la malattia sembra avere un maggiore impatto psico-sociale sulla popolazione giovane (sintomi depressivi, rabbia, ansia, isolamento sociale e bassa autostima) mentre negli anziani vi è un maggiore impatto fisico poiché la loro QoL è più influenzata dall'artropatia e dal maggior BMI. Questo sembra essere associato al fatto che, nonostante la remissione della malattia, alcuni dei cambiamenti fisici sui pazienti sono permanenti e ciò implica che essi riportino una peggior percezione, anche da un punto di vista emotivo, di sé a causa di pensieri persistenti ed inappropriati sulla malattia e sul suo trattamento, che possono influenzare il benessere della persona. Percezione alterata e pensieri negativi su malattia e trattamento sembrano essere un fenomeno presente soprattutto nei pazienti con malattia di lunga durata a differenza di chi ha avuto una diagnosi recente. A questo scopo risultano fondamentali specifici interventi di "self-management" che aiuterebbero a migliorare le strategie di coping - già ridotte in questi pazienti - permettendo loro di migliorare la percezione della malattia, autogestirsi e migliorare, almeno in parte, la QoL [37,41]. Allo scopo di migliorare la capacità dei

pazienti di affrontare la malattia, la terapia cognitivo comportamentale potrebbe rappresentare una buona strategia per lavorare anche sugli aspetti psicologici dell'acromegalia [39].

Rispetto a pazienti con altre malattie rare o croniche, i pazienti con adenoma dell'ipofisi hanno mostrato strategie di coping differenti e meno efficaci [42]. Gli aspetti più coinvolti sono il ridimensionamento di obiettivi ed aspettative di vita, il contesto culturale, le connessioni sociali ed in generale la quotidianità. Con il peggiorare di tutti questi aspetti, migliorare la QoL dei pazienti con acromegalia diventa l'obiettivo del nostro trattamento riabilitativo. Oltre al controllo farmacologico, quindi, si può optare per quella che è una riabilitazione funzionale del paziente sia con malattia attiva che controllata, affrontando le problematiche principali, ovvero l'artropatia che provoca, ad esempio, disordini temporo-mandibolari, la cefalea, la cervicalgia, la lombalgia, l'artrosi ed il tunnel carpale, le problematiche cardiorespiratorie fra cui le apnee del sonno, la scarsa resistenza allo sforzo, il diabete e la differente percezione di se stessi che, oltre a portare problematiche psico-sociali, possono comportare un'alterazione dell'equilibrio statico e, soprattutto, dinamico [5]. Attualmente non esistono trattamenti standardizzati per questo tipo di pazienti e per le differenti comorbidità si utilizzano i protocolli della popolazione generale nonostante l'artropatia del paziente con acromegalia mostri peculiari differenze radiologiche e cliniche, se messa a confronto con l'OA primaria, che meriterebbero un trattamento specifico. Inoltre, sono pazienti che presentano molte comorbidità che vanno tenute in considerazione poiché più il numero di sintomi e comorbidità è alto, peggiori saranno gli outcome nella QoL [38]. Non è presente una letteratura sufficientemente ampia sulla riabilitazione (in particolare sul ruolo della fisioterapia) delle problematiche osteoarticolari del paziente con acromegalia e questo ci fa capire come i pazienti, rischiano di iniziare un percorso riabilitativo, finalizzato e limitato alle singole complicanze, senza ricevere un trattamento olistico della funzione che in questi pazienti risulterebbe, invece, fondamentale. Nonostante la sua importanza, la fisioterapia è utilizzata poco nei pazienti con acromegalia anche a causa della difficoltà di accesso dei pazienti ai trattamenti tramite il SSN e probabilmente anche alla poca conoscenza della patologia e della sua possibile terapia riabilitativa.

Attualmente, il raggiungimento di un maggior controllo farmacologico della malattia e quindi una minor mortalità implica una maggior aspettativa di vita dei pazienti e per questo si rendono sempre più necessari nuovi approcci terapeutici che tengano conto anche degli aspetti emozionali (accennati sopra). Potremmo ottenere un miglioramento delle condizioni generali a lungo termine, lavorando sulle problematiche e sulle complicanze della malattia che alterano il controllo posturale e che includono modifiche muscoloscheletriche e disturbi visivi. Lavorando su questi aspetti si potrebbe

diminuire il costo per la salute ed alleviare i livelli di fatica generale che in questi pazienti non sempre si normalizzano, anche con malattia controllata [43].

L'artropatia è il fattore più limitante della capacità funzionale di questi soggetti. Altri fattori che la limitano sono la cardiomiopatia, i disordini muscoloscheletrici, la disfunzione respiratoria e, considerando che la malattia ha ripercussioni sull'immagine corporea, ricordiamo anche la depressione e la labilità del tono dell'umore. Bisogna considerare questi aspetti quando si parla di percorso riabilitativo, poiché in esso vanno inclusi diversi trattamenti a partire da quelli analgesici, fisioterapici, di terapia occupazionale, le scarpe da utilizzare, la dieta e la perdita di peso [44] basandosi sugli aspetti maggiormente coinvolti.

2.2 L'esercizio fisico

La riabilitazione cardiaca è quella che più è utile in questi pazienti in prevenzione secondaria e per migliorare il livello di fitness nelle attività della vita quotidiana, diminuendo mortalità e morbilità frequenti che colpiscono il sistema cardiocircolatorio dei pazienti con acromegalia. Ulteriori benefici dell'esercizio fisico includono l'aumento della tolleranza allo sforzo ed il miglioramento dell'insulino-resistenza [37].

In letteratura sono presenti diversi studi sull'efficacia dell'esercizio fisico nel migliorare la QoL, la depressione e la percezione del corpo dei pazienti con acromegalia. L'esercizio fisico, affiancato al mantenimento di una soglia minima di benessere e di salute, migliora lo status metabolico e cardiovascolare e aiuta a prevenire la depressione, promuovendo l'autostima. I programmi più studiati ed utilizzati nei pazienti con acromegalia [43,45,46] hanno una durata di due o tre mesi e sessioni di 60/75 minuti per tre volte a settimana. Le sessioni comprendono una parte di riscaldamento ed una parte di allenamento con esercizi di forza, stretching, equilibrio, flessibilità, allenamento muscolare e aerobico sia in presenza del terapista che con programmi di esercizi da svolgere completamente in autonomia a casa [47].

Inoltre, è stato dimostrato un miglioramento del consumo massimo di ossigeno (Maximum Oxygen Uptake), della disfunzione muscolare, della capacità funzionale, della fatica generale, del controllo dell'equilibrio oltre che della QoL nei pazienti che svolgono un protocollo di esercizi di soli tre mesi, suggerendo che anche programmi riabilitativi a breve termine possono dare dei risultati significativi. Sembra anche che la frequenza cardiaca migliori [46]. Infatti, lo studio dimostra che, a lungo andare, diminuisce la frequenza cardiaca durante lo sforzo fisico nei pazienti con acromegalia confermando quindi un miglioramento della resistenza alla fatica durante l'esercizio ed un miglioramento della

capacità del cuore nel lavorare sotto sforzo (nonostante non siano stati evidenziati miglioramenti significativi all'ecocardiografia). Anche l'aumento del valore del VO₂max risulta essere indicativo di una maggior capacità fisica. In questo senso si potrebbe dire che migliori performance respiratorie si traducano anche in una maggior distanza percorribile a piedi. Diversi studi dimostrano come il 6MWT sia un buon test sub massimale per valutare la capacità funzionale, lo scambio dei gas e lo stress sensoriale, e per valutare lo stato della funzione cardiaca. La performance del 6MWT è inoltre correlata al punteggio globale e psicologico dell'ACRO-QOL score [42,48,49]. Il mantenimento dell'attività fisica è stato dimostrato essere necessario per conservare i risultati ottenuti [47] ed ulteriori miglioramenti sarebbero probabilmente visibili se il programma di allenamento fosse più lungo. Il motivo per cui l'esercizio fisico è un grande alleato della riabilitazione in questi pazienti è dovuto al fatto che lo stress sviluppato dalle diverse modalità di esercizio produce dei cambiamenti biochimici e influenza la risposta ormonale. La risposta all'esercizio, che deve essere proposto con frequenza ed intensità adeguati al soggetto ed alla malattia [50], è mediata dallo "stress system" [51] che comprende componenti centrali come l'asse ipotalamo-ipofisi e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e da componenti periferiche. In particolare, l'ipotalamo produce l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) che, una volta arrivato al lobo ipofisario anteriore, porta al rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) all'interno della circolazione sistemica. Qualsiasi tipologia di esercizio (endurance, HIIT, con i pesi) promuove, grazie all'attivazione dell'asse HPA un effetto analgesico dovuto al rilascio di beta endorfine che inibiscono gli stimoli ascendenti dal midollo al cervello. Inoltre, l'attivazione del sistema nervoso simpatico e la conseguente produzione di catecolamine regolano il metabolismo dei lipidi e la produzione epatica di glucosio. La secrezione di glucocorticoidi grazie all'azione dell'ACTH inibisce inoltre l'espressione delle citochine che promuovono l'infiammazione promuovendo contemporaneamente l'espressione delle citochine che limitano l'infiammazione, regolando inoltre la funzione delle cellule immunitarie. L'esercizio, quindi, contribuisce ad attenuare la risposta infiammatoria e a regolare la rigenerazione e l'adattamento muscolare.

2.3 Altri utilizzi della riabilitazione nell'acromegalia

A causa dei disturbi dei sistemi visivi, dei cambiamenti nella composizione corporea dovuti ai disordini muscoloscheletrici e dell'età, i pazienti con acromegalia potrebbero presentare una compromissione di alcuni parametri di equilibrio (inteso come la capacità del sistema nervoso di rilevare instabilità e generare una risposta appropriata che riporti il centro di massa all'interno della base di supporto) statico e, in particolare, dinamico sia antero-posteriore che latero-mediale. La

presenza dell'artropatia, l'alterata percezione del corpo e la paura di cadere possono aumentare il rischio di caduta, che in questi pazienti risulta essere maggiore rispetto alla popolazione generale con conseguente minor sicurezza nel mantenere l'equilibrio [52]. Secondo uno studio pilota [53] che ha studiato il ciclo del passo nei pazienti con acromegalia, un altro fattore che aumenta il rischio di caduta è dato dalla maggior fase di appoggio che è associata ad una maggior instabilità posturale. Quest'ultima è giustificata anche da altri reperti quali maggior tilt pelvico, maggior intra-extra rotazione delle anche, dorsi-flessione della caviglia ed alterato orientamento del piede durante il cammino. Un programma di esercizi simile a quello descritto poco sopra (sempre della durata di tre mesi) ha apportato dei miglioramenti evidenti soprattutto nell'equilibrio dinamico [48].

Le deformità muscolo-scheletriche nei pazienti con acromegalia spesso provocano comorbidità che esitano nel dolore facciale e nelle disfunzioni temporo-mandibolari. Il trattamento con la fisioterapia sembra essere efficace [54] nell'educazione all'autogestione del dolore e nella prevenzione del peggioramento dei sintomi. L'utilizzo di terapia manuale per trazione la cute e la fascia profonda con l'obiettivo di minimizzare il dolore utilizzando manipolazione fasciale e mobilizzazione cervicale, la rieducazione neuromuscolare per insegnare il rilassamento di muscoli della masticazione, l'educazione sull'utilizzo della mascella sul serramento e sull'influenza che ha la postura sulla articolazione temporo-mandibolare, l'esercizio terapeutico con esercizi di mobilizzazione attiva in un range senza dolore e le tecniche di rilassamento come respirazione diaframmatica (specifiche per il trattamento della articolazione temporo-mandibolare anche se non proprie per questa complicanza nell'acromegalia) sono risultate efficaci. Sono migliorati AROM (Active Range of Motion) dell'articolazione ed è diminuito il dolore facciale sia a riposo che nei movimenti della mandibola, inclusi quelli fondamentali come mangiare, masticare, sbadigliare. Questo indica che, con il trattamento conservativo specifico, anche il paziente con acromegalia può beneficiare di miglioramenti soprattutto nel dolore secondario ai cambiamenti dei tessuti ossei e molli senza l'utilizzo di farmaci o con un minore utilizzo di essi. Ciò permetterebbe di limitare l'uso di farmaci steroidei ed i loro effetti nel lungo periodo.

Diversi fattori contribuiscono alla debolezza muscolare osservata nell'acromegalia come, ad esempio, l'effetto diretto del GH sul tessuto muscolare o i cambiamenti metabolici come l'ipotiroidismo, iposurrenalismo e diabete. Anche l'instabilità articolare e la mancanza di movimento possono contribuire alla debolezza. La debolezza muscolare dei muscoli periferici, il cambiamento delle strutture cranio-facciali, la geometria della cassa toracica e il volume dei polmoni compromettono la performance fisica, contribuiscono al 25% delle morti per la malattia e sono dovute soprattutto ai danni metabolici che nell'acromegalia vanno a colpire le fibre di tipo II [55]. La forza dei muscoli

periferici nei pazienti con malattia attiva è minore e sembra essere correlata alla massa magra ed alla percentuale di grasso corporeo [49,56,57] correlate a loro volta alla capacità funzionale [56] e di conseguenza alla QoL. Lavorare sulla forza e quindi aumentare il muscolo scheletrico (maggior contribuente della massa magra) migliora la capacità di esercizio. Il BMI (Body Mass Index) e la capacità di esercizio sembrano essere correlati [58] dimostrando come il muscolo scheletrico sia il maggior contribuente della massa magra poiché, rispetto ai pazienti sottopeso, i pazienti sovrappeso sembrano avere una miglior capacità fisica.

Nei pazienti con acromegalia, le comorbidità presenti (soprattutto la compromissione della funzione muscolare e della forza della massa dei muscoli periferici) possono esitare in fragilità, che alimenta un circuito di diminuzione dell'attività fisica e debolezza. La riabilitazione risulta essere utile nel trattamento della fragilità, intesa come sindrome clinica in cui si presentano:

- Perdita di peso non intenzionale;
- Astenia;
- Debolezza all'handgrip;
- Lentezza a camminare;
- Attività fisica ridotta;

La fragilità è reversibile ma il mancato trattamento è associato a maggiori comorbilità e ad un maggior tasso di mortalità. L'utilizzo di esercizi che migliorano la forza muscolare [59], soprattutto delle estremità inferiori con intensità che causano cedimento attorno alle otto o dodici ripetizioni, sembrano produrre dei buoni risultati. In particolare, l'efficacia dei programmi "task oriented" sembra essere maggiore rispetto a programmi di forza generale poiché sembrano produrre migliori risultati e maggior indipendenza.

Nella pratica clinica è buona norma cercare di confrontare i risultati prima e dopo il trattamento. In questi pazienti alcuni test utili potrebbero essere [59]:

- "gait speed": utile per ottenere informazioni sul rischio di caduta, di mortalità e sulle condizioni di salute generale;
- "5x sit to stand test": è affidabile per misurare la forza delle gambe nei soggetti anziani;
- 6MWT: già accennato precedentemente, risulta utile per valutare la capacità funzionale nelle attività della vita quotidiana poiché è un test sub massimale.

L'ottimizzazione dello stato nutrizionale e della funzione muscolare dovrebbe essere considerata nei programmi di prevenzione e riabilitazione dei pazienti con acromegalia. Il miglioramento è inoltre parzialmente favorito dalle tecniche di rilassamento (psicosomatico) e dall'effetto placebo conseguente al ricevere un servizio terapeutico.

Uno studio del 2021 [60], conclude che il personale sanitario non è abbastanza preparato nella gestione delle patologie rare. Conoscere la patologia ci permette, in quanto professionisti sanitari, di riconoscerla precocemente ed inviare il paziente al medico per accertamenti, anticipando la diagnosi e migliorando gli outcome sulla QoL dei pazienti con l'utilizzo di trattamenti mirati.

Background e rationale dello studio

Il cronico eccesso di GH ed IGF-1 influenza fortemente la mineralizzazione dello scheletro, la sua crescita e le articolazioni nella loro componente ossea e cartilaginea. Le modifiche anatomiche descritte sono per lo più irreversibili ed invalidanti nel lungo termine.

Gran parte dei pazienti affetti da acromegalia va pertanto incontro a cambiamenti scheletrici strutturali che, conseguentemente, possono portare alla presentazione di un ampio spettro di problematiche ortopediche (fratture, protesi...), neurologiche (neuropatie da compressione nervosa) o endocrino-metaboliche (ipogonadismo, diabete mellito, aumento di peso) e dolore cronico (alle articolazioni o anche per edema dei tessuti molli) che risultano spesso invalidanti.

Il 75% dei pazienti con acromegalia è affetto da artropatia (da 4 a 12 volte maggiore rispetto alla popolazione normale) che colpisce indistintamente tutte le articolazioni con complicanze che vanno dall'osteoartrite alle fratture.

Tutto ciò si traduce in una limitazione funzionale nelle attività della vita quotidiana e lavorativa associato ad una minor QoL dovuta alla presenza di queste manifestazioni scheletriche ed articolari che sono tra le complicanze meno reversibili in questa popolazione. Circa il 70% dei pazienti durante follow-up, anche nei casi con malattia curata o controllata, va incontro ad un peggioramento dell'osteoartrite con aumento dell'osteofitosi e diminuzione dello spazio articolare. Per ridurre l'evoluzione dell'artropatia è necessaria una diagnosi precoce di acromegalia ed un trattamento tempestivo al fine di normalizzare l'ipersecrezione di GH ed IGF-1. Sia con patologia attiva ma anche nei pazienti guariti o controllati le problematiche osteo-articolari spesso persistono e sono causa delle limitazioni funzionali con la quale questi pazienti si devono confrontare quotidianamente.

Il trattamento e la gestione clinica delle complicanze osteo-articolari in acromegalia non sono ancora ben definiti nelle Linee Guida e non esistono farmaci per la prevenzione. In generale si consiglia l'utilizzo di analgesici e il mantenimento di uno stile di vita attivo. A questo scopo i pazienti dovrebbero essere inviati dal fisiatra e successivamente dal fisioterapista affinché possano valutarli e scegliere il trattamento più adeguato possibile alla persona basandosi sui suoi vincoli funzionali e sulle sue necessità a beneficio della QoL, diminuendo possibilmente anche il dolore. Attualmente molti pazienti vengono sottoposti a trattamenti riabilitativi o chirurgici sulla base delle indicazioni di Linee Guida della popolazione generale. Le Linee Guida sull'acromegalia non forniscono, invece, sufficienti indicazioni sugli aspetti della riabilitazione di questi pazienti che, molto spesso, incontrano nella loro vita numerosi specialisti (ortopedico, reumatologo, fisiatra, fisioterapista) con risultati non sempre soddisfacenti.

Obiettivi dello studio

In accordo con queste premesse, gli obiettivi dello studio sono stati:

- (1) valutare la prevalenza dell'artropatia nell'acromegalia;
- (2) valutare trattamenti farmacologici, riabilitativi e chirurgici e la loro eventuale efficacia;
- (3) evidenziare i fattori prognostici dell'artropatia nell'acromegalia.

Capitolo 3. Materiali e metodi

3.1 Protocollo di ricerca

Disegno di studio

Lo studio che è stato svolto è di tipo osservazionale trasversale (cross sectional). È stata scelta questa tipologia di studio perché permette di studiare una grande quantità di variabili ed è appropriata per valutare la prevalenza di una patologia all'interno di una categoria di soggetti in uno specifico momento. Le Linee Guida che sono state seguite sono quelle degli studi osservazionali STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology).

Contesto

I pazienti sono stati tutti reclutati presso l'ambulatorio endocrinologico della Clinica Medica 3 dell'Azienda Ospedale Università di Padova. Il reclutamento e la somministrazione dei questionari sono avvenuti dal 09/04/2024 all' 31/09/2024. I soggetti reclutati sono stati divisi in 2 gruppi:

- 1) un gruppo composto da pazienti con diagnosi di acromegalia in qualunque stato di attività (malattia attiva, guarita, controllata);
- 2) un gruppo di controllo composto da coniugi, compagno/a convivente, fratello/sorella o amico/a del paziente in assenza di acromegalia.

La Clinica Medica 3 dell'Azienda Ospedaliera di Padova ha fornito una lista iniziale di pazienti con l'acromegalia contenente nominativi e contatto di quei pazienti che potevano essere reclutati per lo studio. I pazienti della lista hanno ricevuto un primo contatto dagli studi medici della Clinica Medica 3 dell'Azienda Ospedaliera di Padova in cui sono stati messi al corrente dello studio, delle modalità di partecipazione e del suo obiettivo. Se i pazienti si rendevano disponibili e decidevano di partecipare si faceva scegliere loro la modalità di somministrazione del questionario. Inoltre, per la formazione del gruppo di controllo, veniva chiesto ai pazienti di fornire un contatto o far compilare in autonomia il questionario ad un'altra persona che non avesse la malattia e che avesse un'età vicina a quella del paziente. Il criterio che abbiamo utilizzato è stato quello di chiedere al paziente di dare la precedenza al coniuge come controllo (stile di vita molto simile) ma se questo non fosse stato disponibile allora sarebbe stato chiesto di partecipare nel gruppo di controllo ad un familiare o ad un amico.

Lo studio ha previsto la somministrazione in 3 differenti modalità:

1. se i pazienti avevano una visita di follow up a breve:
 - a. somministrazione di un questionario in formato cartaceo durante le visite di follow-up con una durata di circa 15 minuti per quanto riguarda i pazienti; in questo caso se il controllo avesse accompagnato il paziente avrebbe potuto compilare anch'esso in presenza il questionario altrimenti avrebbe potuto essere somministrato con altre modalità (telefonicamente o per mail).
2. Se i pazienti non avevano disponibilità o la visita di follow up risultava fuori dal periodo definito per la raccolta dei questionari allora:
 - a. Somministrazione del questionario per via telefonica sia a paziente che al controllo.
 - b. Somministrazione dei questionari per mail sia a paziente che al controllo. I partecipanti potevano compilare il questionario come preferivano (sia digitalmente che stampandolo, compilandolo ed inviando le foto).

Tutti i partecipanti sono stati informati degli obiettivi, soggetti coinvolti e risultati attesi. Sono stati informati sul fatto che lo studio non comportava alcun tipo di spesa né di compenso. Inoltre, i partecipanti sono stati informati del fatto che il consenso allo studio non era obbligatorio, che poteva eventualmente essere ritirato in qualsiasi momento e per qualsiasi ragione, senza dover motivare la decisione e senza nessun cambiamento nel loro percorso di cura.

Una volta scelta la modalità di compilazione del questionario, è iniziata la somministrazione e la raccolta dei dati. Periodicamente venivano fatte delle telefonate di sollecito ai pazienti oppure veniva chiamato nuovamente chi non aveva ancora mai risposto. Il limite di chiamate senza risposta scelto è stato tre, raggiunto il limite il paziente veniva escluso dallo studio.

In totale sono stati contattati telefonicamente 75 pazienti. Nel totale dei partecipanti allo studio, a 22 pazienti è stato somministrato il questionario telefonicamente, 22 pazienti hanno risposto al questionario per mail e a 3 pazienti è stato somministrato in presenza. Per quanto riguarda il gruppo di controllo, 22 partecipanti lo hanno inviato per mail compilato, 23 partecipanti lo hanno svolto telefonicamente e 2 in presenza. Nel gruppo di controllo 32 erano coniugi, 12 familiari, 3 amici.

Partecipanti

La scelta per il gruppo di controllo di coniugi, fratelli/sorelle e conviventi ci permette di avere una popolazione generale di controllo con caratteristiche simili per età, sesso e facile da contattare.

Per quanto riguarda i criteri di inclusione:

- Per i pazienti:
 - Età > 18aa;
 - Diagnosi di acromegalia attiva, controllata o guarita;
 - Consenso del partecipante;

- Per il gruppo di controllo:
 - Età > 18aa;
 - Assenza di acromegalia;
 - Consenso del partecipante;

I criteri di esclusione che sono stati scelti sono stati:

- Mancanza del consenso da parte del paziente;
- Mancanza del controllo;

Alla fine, 47 pazienti hanno rispettato i criteri di inclusione. Chi non ha mandato i questionari in tempo o non ha fornito un partecipante per il gruppo di controllo è stato escluso dallo studio. In totale i partecipanti (sia pazienti che controlli) sono stati 94.

3.2 Costruzione del questionario

Ricerca bibliografica

La costruzione ha previsto una parte di ricerca che si è svolta con PubMed, Scopus e PEDro. La ricerca esplorativa effettuata aveva il fine di permetterci di acquisire una visione generale e ampia dell'argomento. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state "acromegaly", "arthropathy", "physiotherapy", "joint degeneration", "osteoarthritis", "rehabilitation", "exercise therapy", "management", "functional rehabilitation".

Variabili

I questionari sono stati ideati appositamente per lo studio (Allegato 1, Allegato 2). È stato necessario poiché si volevano approfondire diversi aspetti della patologia e delle problematiche osteo-articolari che essa comporta in relazione alla QoL dei partecipanti. Successivamente alla raccolta dei dati è stata eseguita una analisi statistica con i dati ottenuti per evidenziare l'incidenza e l'impatto di queste comorbidità nei pazienti con la patologia rispetto alla popolazione senza la patologia. Viste le modalità eterogenee di somministrazione, abbiamo ideato due questionari che avessero solo domande a risposta chiusa, per evitare fraintendimenti o errori di compilazione.

Sia il questionario dei pazienti che quello del gruppo di controllo si dividono in 3 macroaree che verranno descritte di seguito in modo sintetico:

1. Dati dei partecipanti: sono dati che ci permettono di delineare il profilo del partecipante consentendo una raccolta dei dati anagrafici e clinici esauriente. In questa sezione vengono raccolti dati della situazione attuale del partecipante come:
 - a. A tutti i partecipanti vengono chiesti età, sesso, peso, altezza, farmaci assunti a domicilio, patologie, tipo di lavoro e attività fisica nel tempo libero, presenza e localizzazione del dolore articolare e di difficoltà di utilizzo delle articolazioni;
 - b. Ai pazienti con acromegalia vengono anche chiesti età della diagnosi, anno dell'intervento all'ipofisi, anno della radioterapia, sintomatologia (con punteggio da 0 a 5), terapia medica attuale, ultimo valore di IGF-1. Successivamente, è stato inserito sul database anche il valore di IGF-1 ULN (livello massimo di IGF-1 considerato normale per l'età e il sesso, specifico per ogni persona) recuperato dalla cartella clinica del paziente.

Nel questionario dei pazienti questa macroarea si compone di 15 campi mentre nel questionario dei controlli si compone di 10 domande. È composta da domande a risposta chiusa.

È utile definire, per una corretta interpretazione dei risultati, cosa si intende (all'interno di questo lavoro scientifico) per “lavoro sedentario” e “lavoro pesante”. In “lavoro sedentario” vengono inseriti tutti i pazienti che hanno indicato di non lavorare o che di lavorare per lo più seduti; in “lavoro pesante” vengono inseriti tutti i pazienti che hanno indicato di lavorare in piedi o di svolgere lavori pesanti.

2. Interventi ortopedici: in questa sezione viene indicata la presenza di interventi ortopedici pregressi. Sono suddivisi in diverse sezioni (anca, spalla, ginocchio, colonna vertebrale ed una sezione aggiuntiva) e vengono raccolti dati come:
 - a. A tutti i partecipanti vengono chieste informazioni come il tipo di disturbo, il tipo di intervento, localizzazione (destra o sinistra), età al momento dell'intervento, decorso post-operatorio (normale o complicato), stato del recupero funzionale (completo o parziale).
 - b. Ai pazienti con acromegalia veniva richiesto anche lo stato della malattia al momento dell'intervento.

In entrambi i questionari questa macroarea è formata da 5 aree (anca, spalla, ginocchio, colonna vertebrale ed altro) ed ogni area nel questionario dei pazienti ha 7 campi mentre nel questionario dei controlli ne ha 6. È composta da domande a risposta chiusa.

3. Nell'ultima parte sono stati esplorati gli interventi di riabilitazione (intesa come riabilitazione fisica) durante la vita dei partecipanti. Sono stati raccolti dati come:
 - a. A tutti i partecipanti sono state chieste informazioni come professionisti incontrati, durata, frequenza del trattamento, tipi di intervento riabilitativo svolto, motivo della riabilitazione e risultati di essa (con utilizzo della scala NPRS – Numeric Pain Rating Scale – pre- e post- riabilitazione);
 - b. Ai pazienti con acromegalia sono state poste le stesse domande con particolare attenzione alla distinzione tra interventi di riabilitazione pre- e post-diagnosi.

Nel questionario dei pazienti quest'area si compone di 14 campi mentre nel questionario dei controlli si compone di 8 campi. È composta da domande a risposta chiusa e da una domanda in cui vi è da segnare il punteggio in una scala NPRS. È stata scelta la scala NPRS per la sua velocità di compilazione e semplicità. È importante anche definire che il miglioramento nella scala NPRS è stato indicato come significativo se vi era un miglioramento di almeno 2 punti sulla scala [61,62].

In totale il questionario dei pazienti si compone di 36 campi di cui 35 a risposta chiusa mentre il questionario dei controlli si compone di 24 campi di cui 23 a risposta chiusa. In entrambi i questionari l'ultimo campo da compilare è il punteggio nella scala NPRS. Il tempo stimato di compilazione è di circa 15 minuti.

Confounding ed effect modifier

Vanno considerate anche le altre variabili che hanno effetto sull'artropatia perché potrebbero comunque distorcere l'associazione osservata tra acromegalia e artropatia. Ad esempio, tutti i pazienti che hanno comorbidità che sono anche fattori di rischio per l'artropatia possono alterare il risultato [63,64]:

- Età;
- Infortuni pregressi o chirurgie;
- Obesità;
- Lavoro: soprattutto nei lavori che richiedono un grande sforzo fisico o il mantenimento di una posizione per un lungo periodo di tempo;
- Conformazione ed allineamento dell'articolazione: soprattutto negli arti inferiori il carico alterato può aumentare lo stress sull'articolazione;
- Salute metabolica;
- Ipertensione;

L'esposizione al rischio di artropatia potrebbe variare sulla base di altri farmaci che il paziente sta assumendo, sul sesso (se femminile è più probabile) o sulla presenza di altre comorbidità.

Dimensioni dello studio

Non è stato utilizzato alcun metodo statistico per la scelta del numero di partecipanti. Essendo, l'acromegalia, una malattia rara, si è cercato di includere il maggior numero di partecipanti possibili in modo tale da avere un numero consistente di dati da poter analizzare e da cui trarne i risultati.

Analisi statistica

I dati raccolti sono di tipo numerico quantitativo. Il database per la raccolta dati è stato realizzato con Excel versione 2409 mentre per l'analisi dei dati è stato utilizzato IBM statistics Spss ® versione 29.0.1.0. Sono state calcolate medie con le relative deviazioni standard, la significatività con il test t di Student e il test del chi quadrato ed è stato scelto quello più adeguato sulla base delle variabili analizzate. Per accettare le ipotesi è stato scelto che il valore della significatività statistica deve essere inferiore a 0.05 ($p < 0.05$). Se nel questionario mancavano dei dati i pazienti venivano richiamati per compilare i campi mancanti mentre se il paziente non ne conosceva il valore, il dato è stato ricostruito

retrospettivamente dalla documentazione sanitaria del paziente. Eventuali dati mancanti sono stati tenuti in considerazione e la loro mancanza è stata esplicitata all'interno dei vari grafici. I grafici utilizzati sono stati grafici a torta, istogrammi, box plot e sono state utilizzate delle tabelle.

3.3 Approvazione del comitato etico ed informativa sulla privacy

Comitato etico

Da subito si è scelto di presentare e far approvare lo studio dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedale Università di Padova. A fine gennaio 2024 è stata presentata la domanda con la modulistica inerente allo studio che è poi stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedale Università di Padova in data 04 aprile 2024.

Informativa privacy

Sulla base della modalità di somministrazione (vedi 3.1) e vista la necessità di raccogliere i dati in poco tempo si è scelto di far firmare ai partecipanti il foglio informativo e modulo di consenso alla partecipazione allo studio (Allegato 3) ed il consenso al trattamento dei dati personali (Allegato 4) in diverse modalità, per venire incontro a più esigenze:

- Se il questionario veniva svolto alle visite di follow-up
 - Prima della compilazione del questionario al partecipante sarebbero stati fatti firmare informativa sulla sperimentazione e modulo del consenso;
- Se il questionario veniva svolto per via telefonica
 - Veniva richiesto il consenso al partecipante prima della compilazione del questionario durante la chiamata. Dopo aver acquisito da parte loro il consenso si procedeva con la somministrazione del questionario.
- Se il questionario veniva svolto per mail
 - Con questa modalità insieme al questionario vengono inviati anche gli allegati sul consenso al partecipante per mail da stampare, firmare e inviare di nuovo per mail;

Queste modalità sono state scelte con la necessità di ottenere questionari e i documenti per il consenso alla partecipazione in breve tempo. **I pazienti dovranno portare, alla prima visita utile, i documenti firmati in formato cartaceo.**

Se il paziente non autorizza la sua partecipazione allo studio il questionario non verrà somministrato.

Capitolo 4. Risultati

In totale i pazienti contattati per lo studio sono stati 75. Di questi, 12 sono risultati non raggiungibili telefonicamente, 5 non hanno accettato di partecipare allo studio e 10 pur avendo accettato la partecipazione non hanno più restituito il questionario. I pazienti arruolati sono stati 48 di cui uno è stato scartato per la mancanza del rispettivo controllo. I questionari analizzati sono stati in totale 94 (47 pazienti e 47 controlli).

4.1 Descrizione della popolazione

La descrizione della popolazione analizzata è illustrata in Tabella 1.

Tabella 1. Generalità delle due popolazioni campione (N = 94).

	Pazienti con acromegalia (N = 47)	Controlli (N = 47)	<i>p</i>
Età media (aa)	58.97 ± 11.94	58.34 ± 11.88	0.627
Sesso (n, %) F/M	30 / 63.8 17 / 36.2	26 / 55.3 21 / 44.7	0.401
BMI (n)	27.55 ± 5.1	26.31 ± 5.53	0.391
Uso farmaci domicilio (n, %)	44 / 93.6	30 / 63.8	0.001
Comorbilità (n, %)	40 / 85.1	27 / 57.4	0.002
Ipertensione (n, %)	27 / 54.4	19 / 40.4	NS
Problemi cardiaci (n, %)	8 / 17	4 / 8.5	NS
Apnee notturne (n, %)	15 / 31.9	4 / 8.5	0.005
Diabete (n, %)	13 / 27.7	3 / 6.4	0.007
Neoplasie (n, %)	4 / 8.5	3 / 6.4	NS
Lavoro (n, %)	23 / 48.9	30 / 65.2	NS
Tempo libero (n, %)	27 / 57.4	21 / 44.7	NS
Età media diagnosi (aa)	43.46 ± 12.54		
Intervento ipofisi (n, %)	40 / 85.1		
Radioterapia (n, %)	13 / 27.7		
IGF-1 ULN	187.36 ± 30.82		
Malattia attiva (n, %)	10 / 21.3		
Malattia guarita (n, %)	5 / 10.6		
Malattia controllata (n, %)	32 / 68.1		
Uso farmaci acromegalia (n, %)	32 / 68.1		

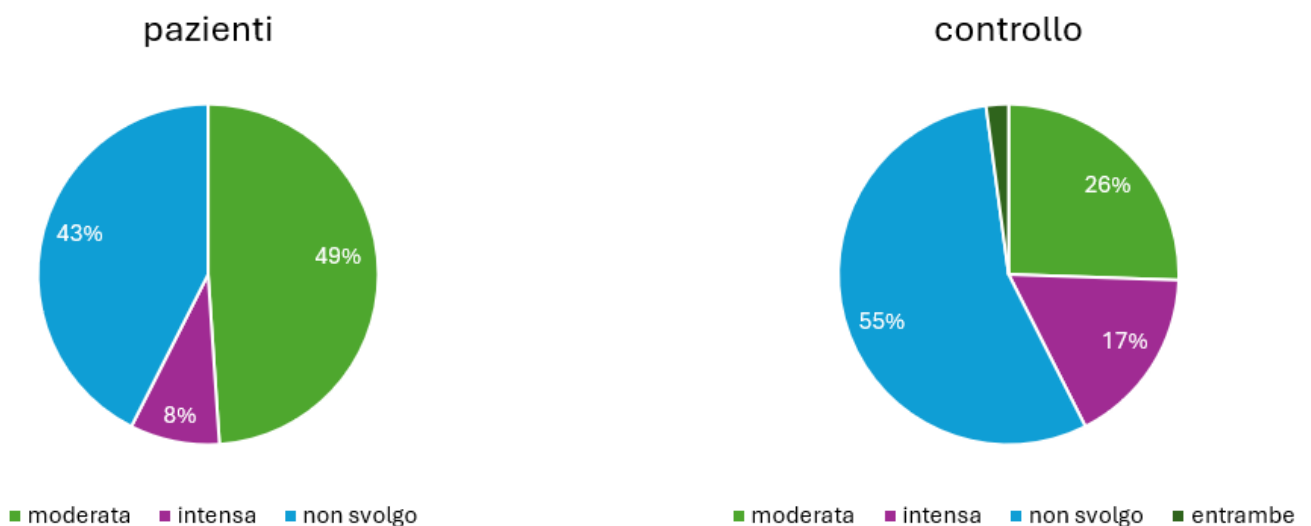
Legenda. N = numero partecipanti. Manca il dato di età e BMI di un controllo; IGF-1 ULN = limite superiore di norma, specifico per ogni paziente. I dati sono espressi in: numeri (n), percentuali (%), anni (aa), significatività (p). Lavoro = n partecipanti con un'occupazione lavorativa. Tempo Libero = n partecipanti che pratica attività fisica nel tempo libero.

La p è risultata non significativa nel confronto tra i due gruppi per età, sesso e BMI.

Inoltre, 3 partecipanti appartenenti al gruppo dei pazienti hanno riferito di soffrire di depressione (6.4%) e 4, sempre appartenenti a questo gruppo, hanno riferito episodi di calcolosi biliare o renale (8.5%) mentre nei pazienti appartenenti al gruppo di controllo queste due comorbilità non sono mai state riportate.

In Figura 1 vengono riassunti gli aspetti indagati sull'attività fisica svolta da pazienti e controlli. Per attività fisica moderata si fa riferimento ad una attività di almeno 10 minuti con aumento di frequenza respiratoria, battito cardiaco e di sudorazione. Per attività fisica intensa si fa riferimento ad un'attività di almeno 10 minuti con un importante aumento della frequenza respiratoria, del battito cardiaco e della sudorazione.

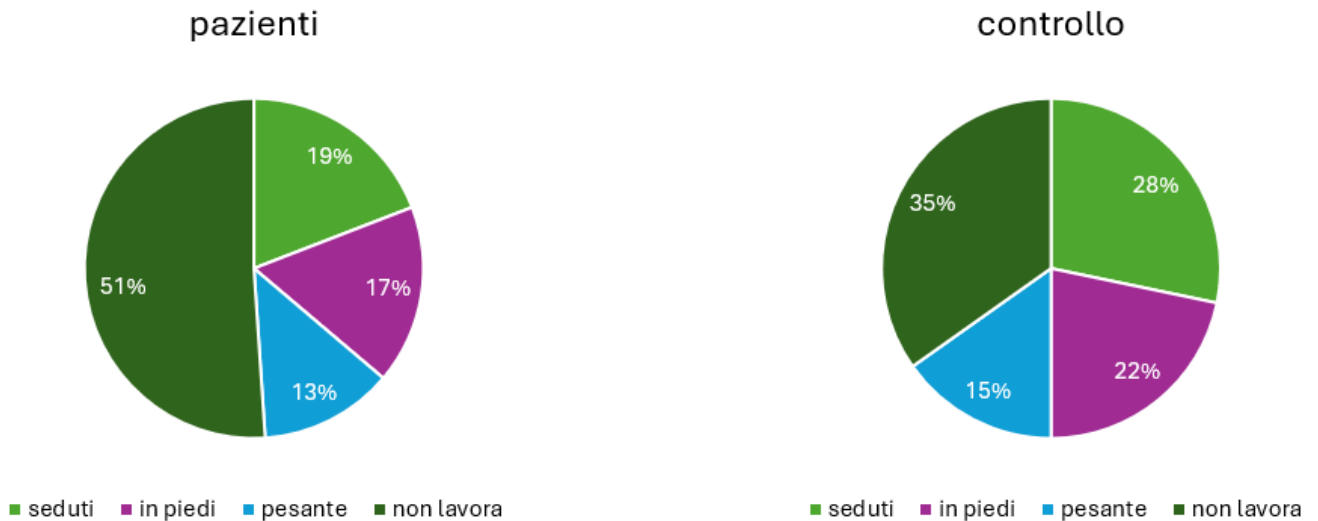
Figura 1. Intensità dell'attività fisica svolta riportata dai pazienti



Legenda. Le percentuali riportate all'interno delle sezioni dei grafici fanno riferimento al numero dei pazienti e dei controlli che non svolgono o svolgono attività fisica moderata, intensa o entrambe rispetto al totale che svolge attività fisica sul gruppo di riferimento.

Nel grafico in Figura 2 viene riportato il tipo di attività lavorativa dei partecipanti dei due gruppi.

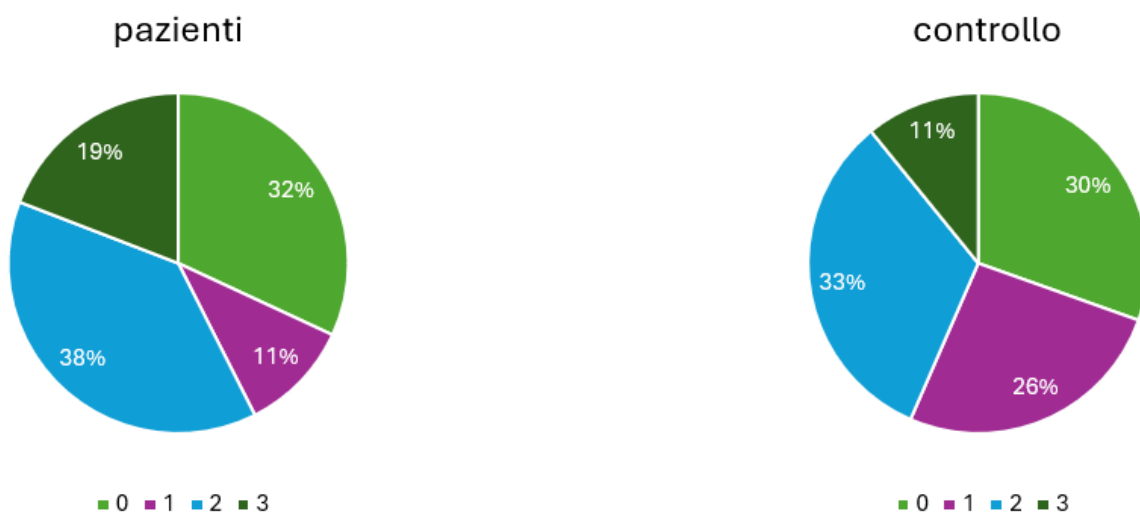
Figura 2. Tipo di lavoro svolto da pazienti e controlli.



Legenda. Le percentuali riportate all'interno delle sezioni dei grafici fanno riferimento al numero di pazienti e controlli che non lavora o svolge un certo tipo di attività lavorativa rispetto al totale che svolge un'attività lavorativa nel gruppo di riferimento. Un partecipante nel gruppo dei controlli non ha riportato i suoi dati in questa sezione.

In Figura 3 si riportano i risultati relativi al “tipo di vita” dei pazienti. Le variabili “tipo di vita” sono quattro e vengono descritte nella Legenda.

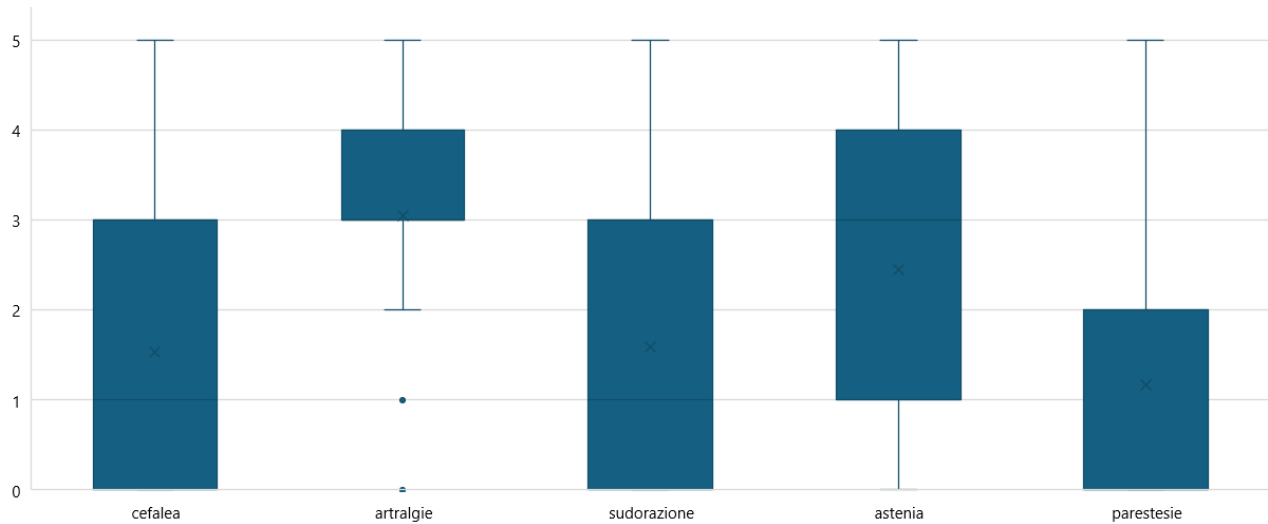
Figura 3. “Tipo di vita” svolto dai pazienti e dai controlli.



Legenda. 0: lavoro sedentario - no attività fisica; 1: lavoro pesante - no attività fisica; 2: lavoro sedentario - si attività fisica; 3: lavoro pesante - si attività fisica;

In aggiunta, nel gruppo dei pazienti, è stata indagata l'intensità dei sintomi caratteristici di questa patologia in un range che andava da 0 a 5. La Figura 4 riporta la media dei punteggi dell'intensità di cefalea, artralgie, sudorazione, astenia e parestesie.

Figura 4. Media dei punteggi relativi all'intensità della sintomatologia dei pazienti con acromegalia.

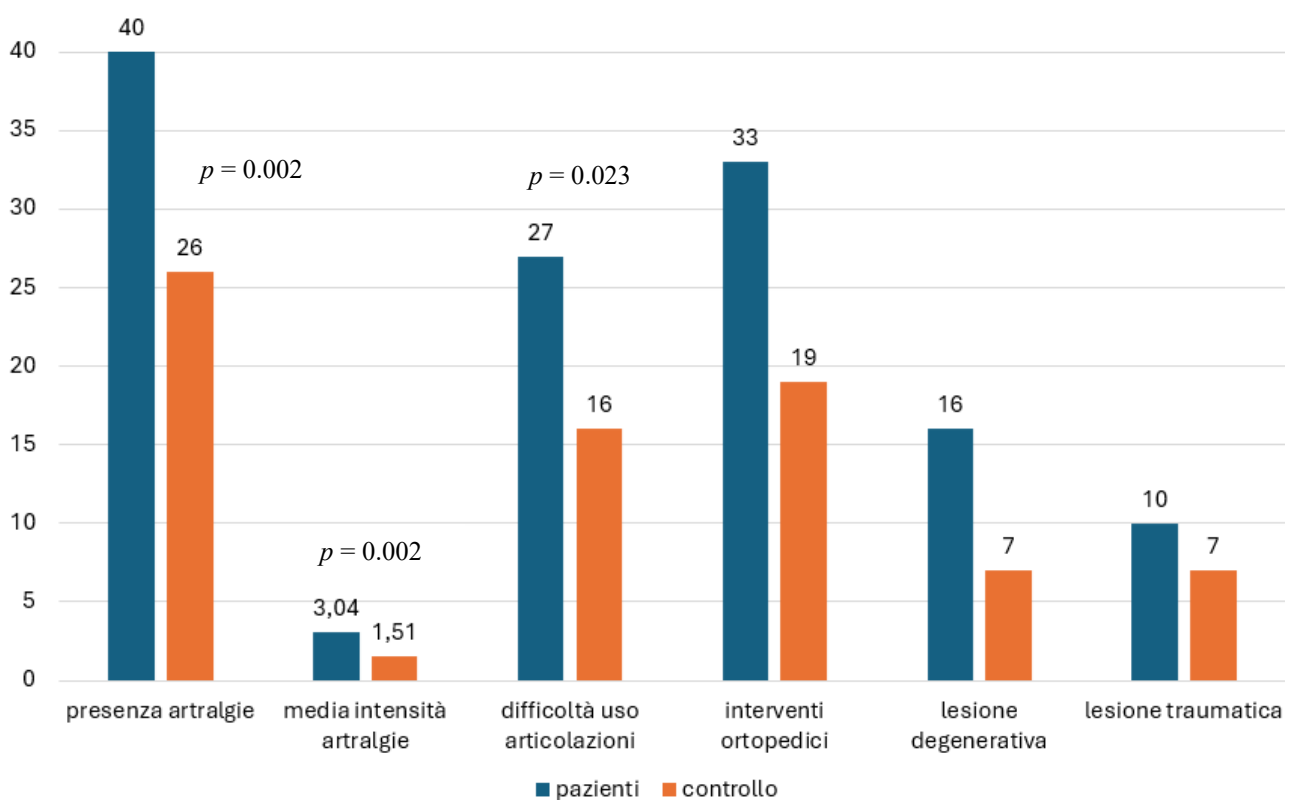


Legenda. I punteggi riportati nel questionario andavano da un minimo di 0 (non presente) ad un massimo di 5 (molto debilitanti).

4.2 Descrizione delle problematiche osteoarticolari

Sono stati indagati la presenza di dolori articolari, la difficoltà nell'uso delle articolazioni e la media del punteggio da 0 a 5 dell'intensità del dolore articolare. Questi dati messi a confronto con la popolazione di controllo vengono mostrati assieme al numero di interventi ortopedici ed al tipo di lesione (traumatica o degenerativa) in Figura 5.

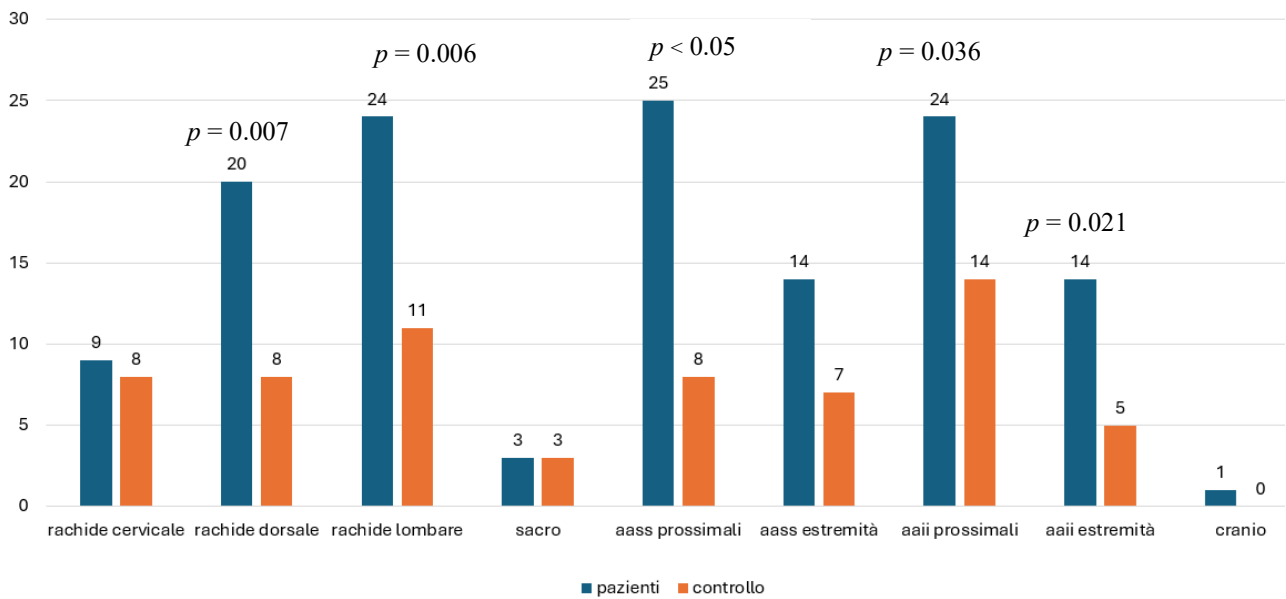
Figura 5. Descrizione di tutte le problematiche osteoarticolari nei pazienti con acromegalia rispetto al gruppo di controllo.



Legenda. Vengono riportati presenza delle artralgie (n), intensità media (n), difficoltà all'utilizzo delle articolazioni (n), interventi ortopedici (n), lesioni degenerative (n), lesioni traumatiche (n); Viene riportata la significatività (p).

In Figura 6 viene riportata, a confronto tra le due popolazioni, la distribuzione delle articolazioni più colpite dalle artralgie.

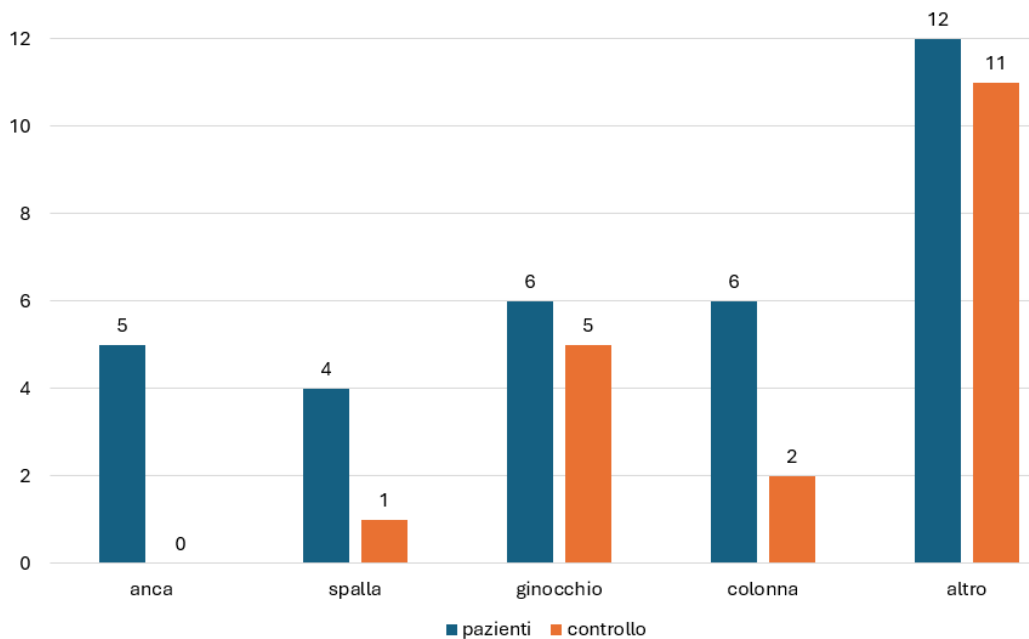
Figura 6. Descrizione della presenza di artralgie nelle singole articolazioni a confronto tra pazienti e controlli.



Legenda. aass = arti superiori. aaii = arti inferiori. Le etichette presenti sui dati del grafico fanno riferimento al numero di pazienti che ha riportato artralgie in quella zona in riferimento al totale dei pazienti o dei controlli che hanno riferito artralgie. Vengono riportate solo le p significative.

Successivamente si riporta, in Figura 7, la distribuzione degli interventi ortopedici a confronto tra la popolazione dei pazienti e quella del gruppo di controllo.

Figura 7. Descrizione della presenza di interventi ortopedici nelle singole articolazioni a confronto tra pazienti e controlli.

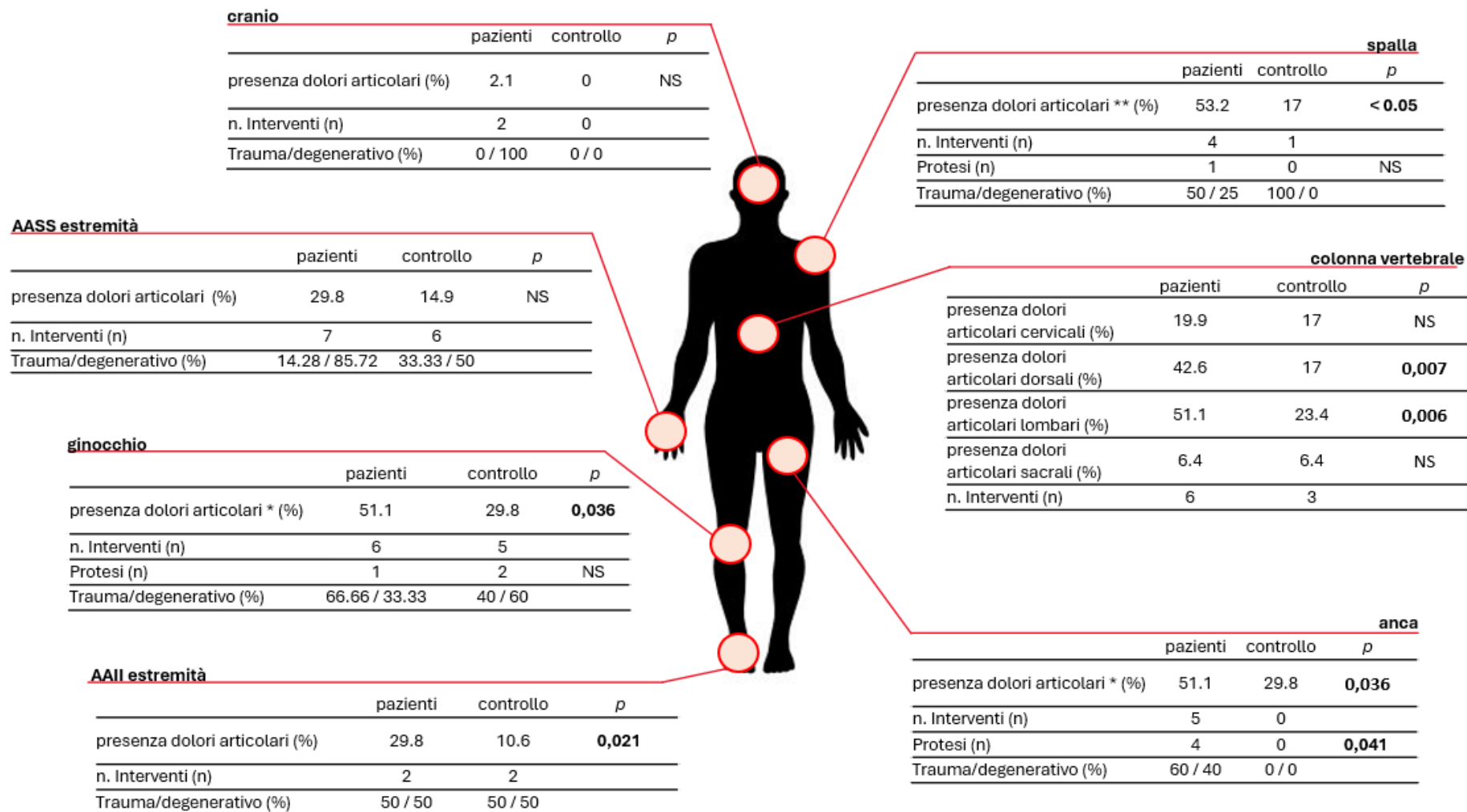


Legenda. Le etichette presenti sui dati del grafico fanno riferimento al numero di pazienti che ha riportato di aver subito un intervento ortopedico in quella regione in riferimento al totale dei pazienti o dei controlli che hanno riferito artralgie.

Si segnala che sul totale dei pazienti, nella sezione “altro” degli interventi ortopedici dell'estremità vale la pena evidenziare i 5 interventi al tunnel carpale mentre la patologia era attiva o probabilmente attiva a confronto con i 2 nella popolazione di controllo ed anche la presenza di 2 pulizie temporomandibolari a confronto con le 0 del gruppo di controllo.

Viene di seguito riportata, in Figura 8, un'illustrazione visiva dove vengono riassunti gli aspetti osteoarticolari e chirurgici per le principali articolazioni prese in esame a confronto tra pazienti e controlli e riportandone la significatività (p).

Figura 8. Illustrazione visiva dei principali aspetti osteoarticolari relativi a pazienti e controlli suddivisi per articolazione.



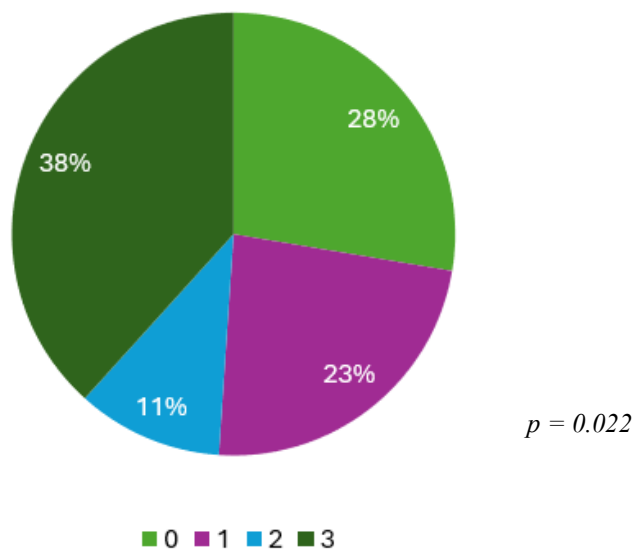
Legenda. * = in riferimento ad anca e ginocchio; ** = in riferimento a spalla e gomito; NS = non significativa. AAIL = arti inferiori; AASS = arti superiori; Per ogni articolazione si riportano la presenza di dolori articolari in percentuale sul totale (%), il numero di interventi (n), il tipo di lesione (trauma/degenerativo) in percentuale rispetto al totale degli interventi (%). Per anca, spalla, ginocchio si riporta il numero (n) di protesi sul totale degli interventi. Per alcuni valori è stata riportata la significatività (*p*). Nella sezione "colonna vertebrale" non si è riportato il tipo di lesione poiché non era possibile una determinazione precisa.

4.3 Descrizione degli interventi di riabilitazione

I dati raccolti hanno reso possibile l'analisi di diversi aspetti della riabilitazione ed in particolare della fisioterapia in questi pazienti a confronto con la popolazione di controllo.

In Figura 9 viene riportato il confronto tra pazienti pre-diagnosi e pazienti post-diagnosi riguardante il numero di essi che ha svolto la riabilitazione. Il grafico è suddiviso in quattro categorie che vengono definite nella Legenda.

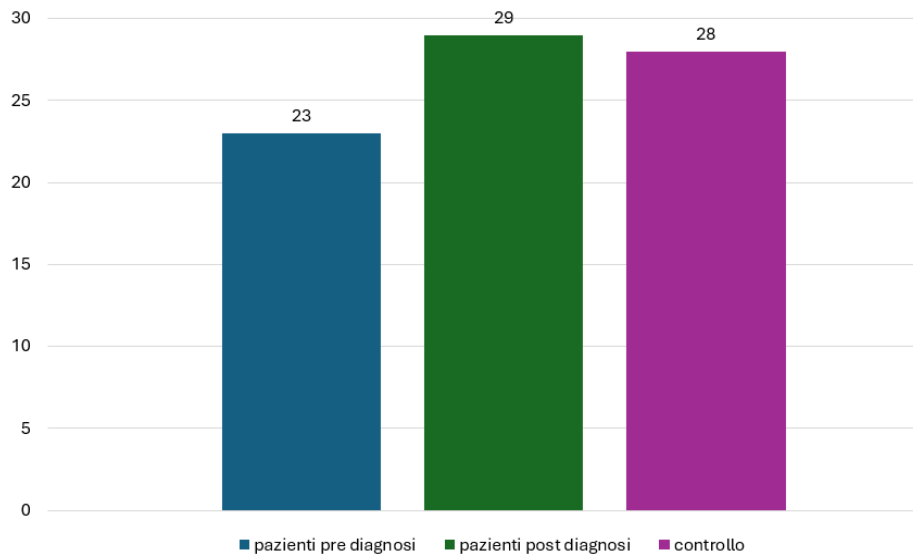
Figura 9. Suddivisione della partecipazione alla riabilitazione: confronto tra pazienti pre-diagnosi e post-diagnosi



Legenda. 0 = mai riabilitazione; 1 = riabilitazione solo POST-diagnosi; 2 = riabilitazione solo PRE-diagnosi; 3 = riabilitazione sia pre- che post-diagnosi. p = significatività

In Figura 10 viene mostrato il numero di partecipanti che ha effettuato almeno un accesso alla riabilitazione. Dei pazienti vengono presi in considerazione sia il periodo pre-diagnosi che il periodo post-diagnosi mentre dei controlli viene presa in considerazione tutta la vita.

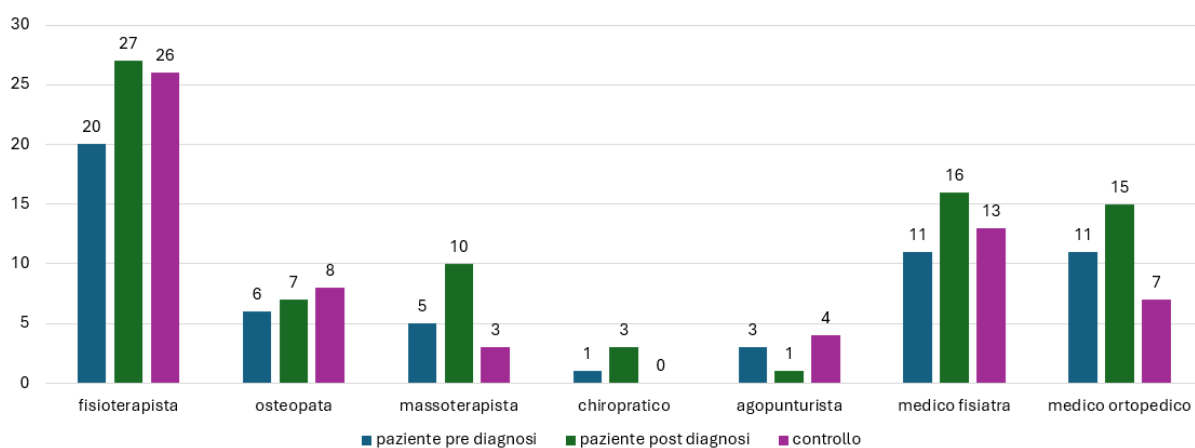
Figura 10. Partecipazione a programmi di riabilitazione da parte dei pazienti prima della diagnosi, dopo la diagnosi e da parte dei controlli a confronto.



Legenda. I numeri riportati nel grafico fanno riferimento al numero dei pazienti che ha svolto programmi di riabilitazione prima della diagnosi, dopo la diagnosi e per quanto riguarda il gruppo di controllo fanno riferimento a tutta la vita.

Si sono andati ad analizzare quali sono stati i professionisti incontrati dai pazienti prima e dopo la diagnosi rispetto a quelli incontrati dal gruppo di controllo in un periodo che comprende tutta la vita. In Figura 11 viene presentato, per ogni professionista, il numero di pazienti che ha avuto dei contatti con esso.

Figura 11. Istogramma per il confronto dei professionisti incontrati nei pazienti pre-diagnosi, post-diagnosi e controlli.

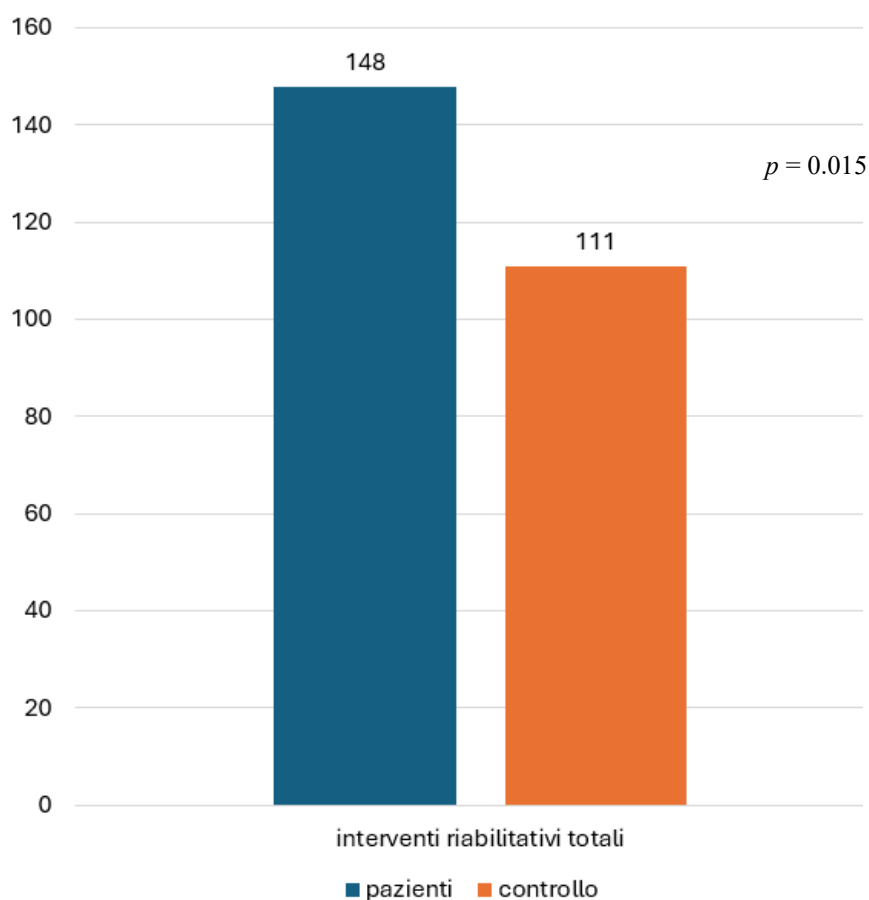


Legenda. I dati sono stati confrontati numericamente e fanno riferimento ai pazienti che hanno svolto riabilitazione almeno una volta nella vita.

Sono stati confrontati i gruppi paziente pre-diagnosi e controllo, paziente post-diagnosi e controllo e paziente pre-diagnosi con paziente post-diagnosi. Risultano significative, nel confronto tra paziente post-diagnosi e controllo, il massaggiatore ($p = 0.036$). Nel confronto tra paziente pre-diagnosi e paziente post-diagnosi risultano significativi il massaggiatore ($p = 0.001$) e il chiropratico ($p < 0.05$).

Si confrontano in Figura 12 il numero di interventi riabilitativi nei due gruppi.

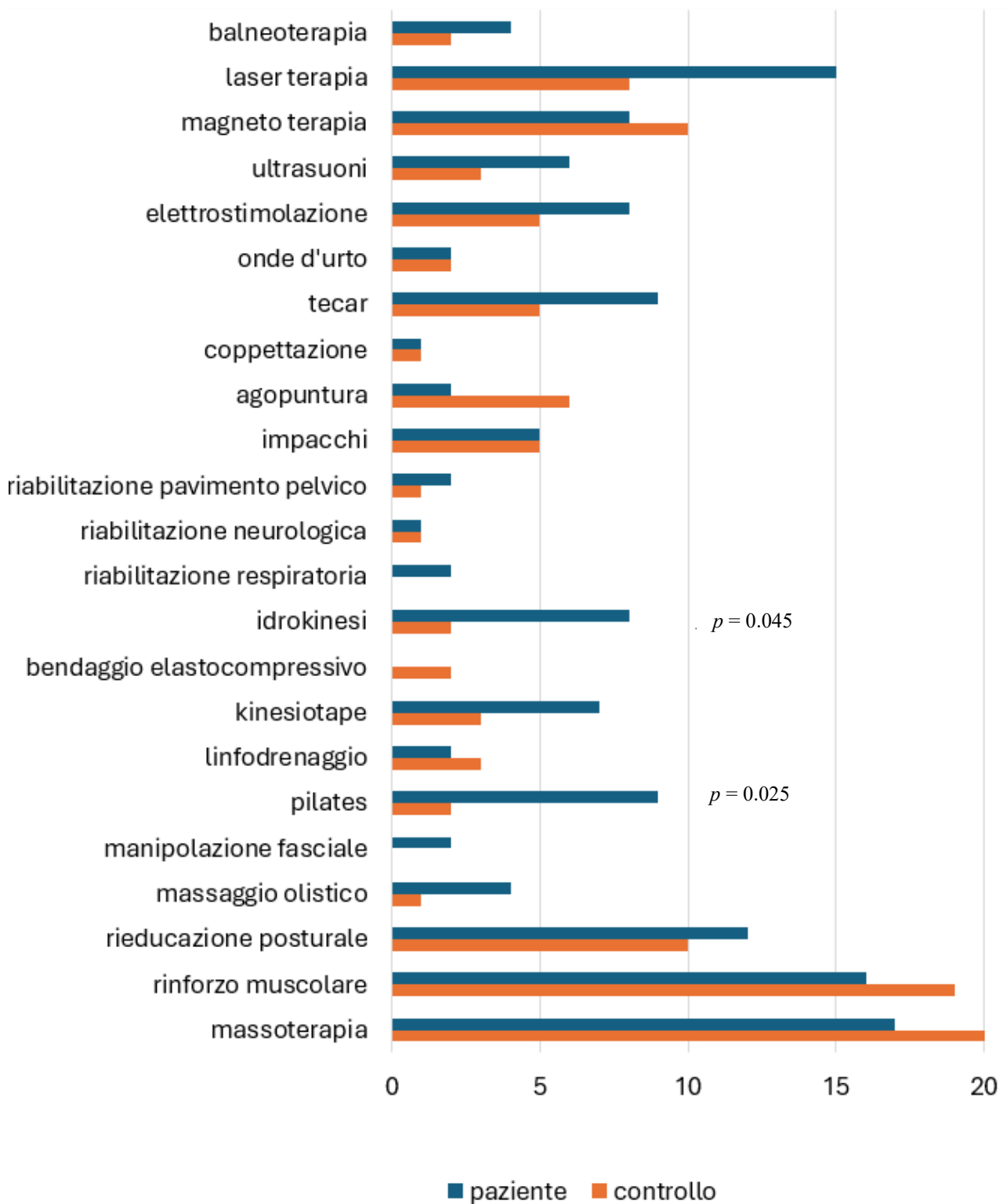
Figura 12. Numero totale interventi riabilitativi riportati dai due gruppi



Legenda. I dati sono riportati in formato numerico. Fanno riferimento al numero totale di terapie riabilitative che ogni gruppo ha riportato. Viene riportata la significatività p .

In Figura 13 vengono confrontate tra i due gruppi la frequenza delle tecniche di riabilitazione utilizzate per il loro recupero funzionale. La voce “riabilitazione cardiologica” è stata tolta poiché in entrambi i gruppi le risposte erano 0.

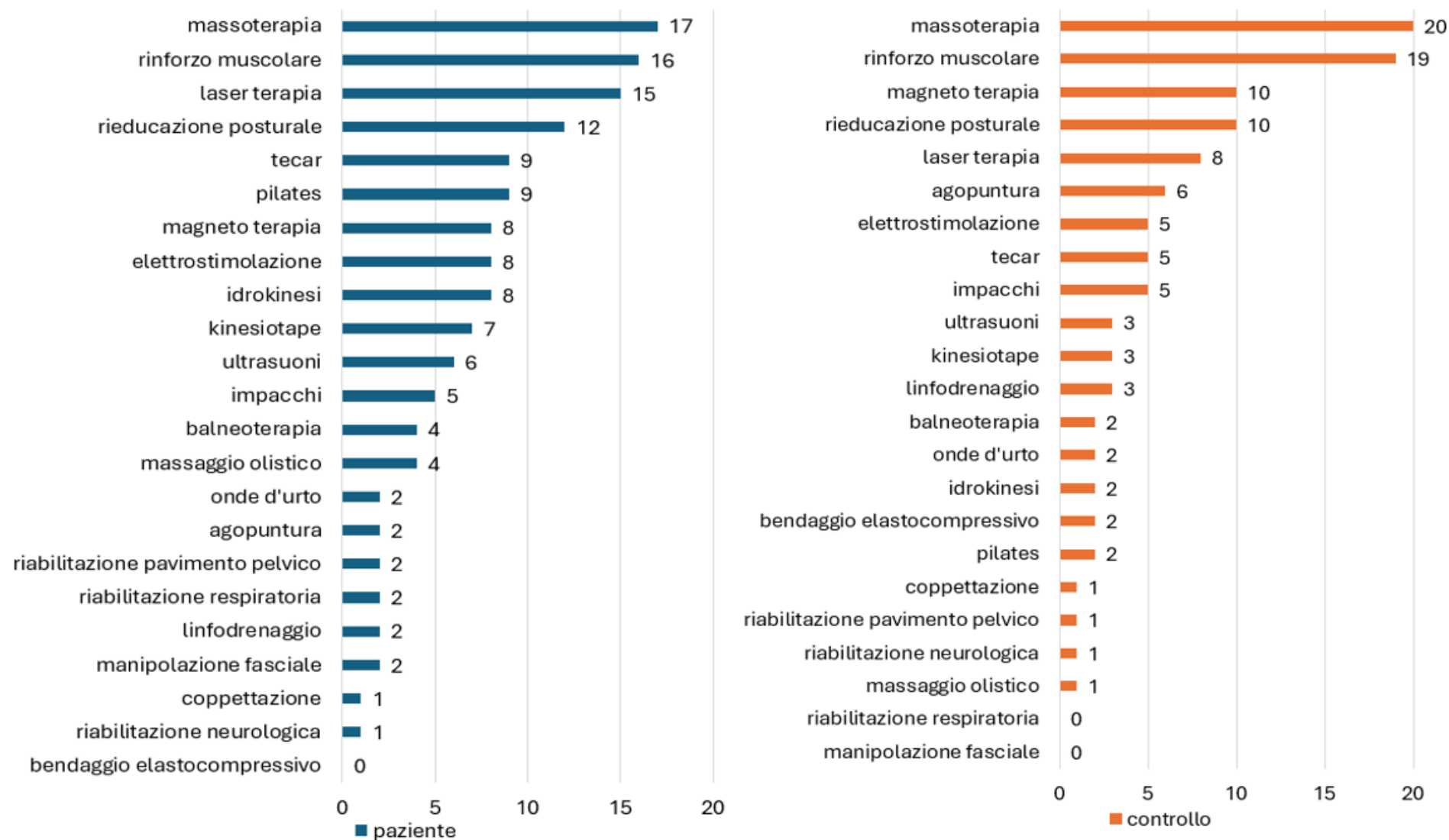
Figura 13. Confronto di tecniche riabilitative differenti tra i due gruppi.



Legenda. I dati si riferiscono ai pazienti con acromegalia che hanno svolto riabilitazione post-diagnosi ed ai controlli. È riportato il valore solo delle p significative.

Successivamente, sono state indagate quali le tecniche riabilitative più utilizzate nei due gruppi. In Figura 14 sono riportate in ordine dalla più frequente alla almeno frequente.

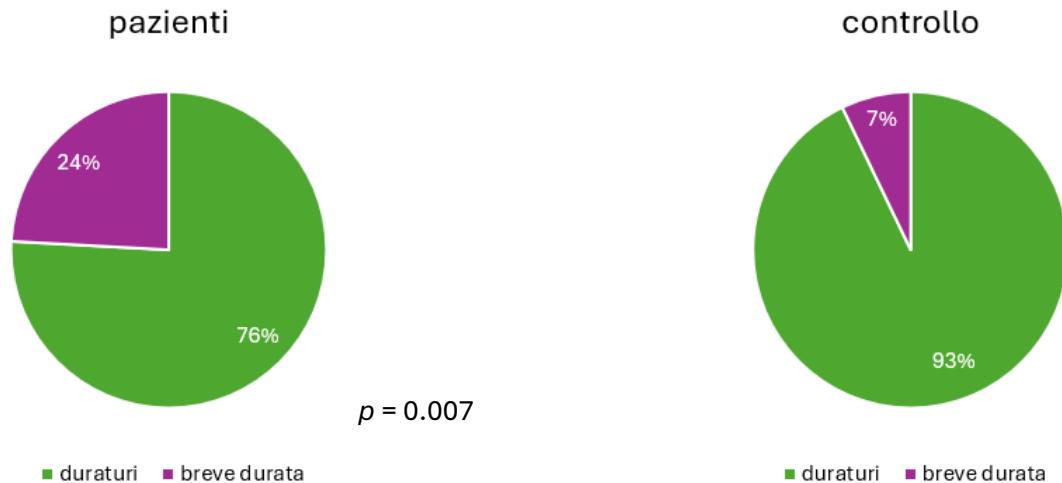
Figura 14. Ordine decrescente degli interventi riabilitativi scelti nei due gruppi separati



Legenda. "Riabilitazione cardiologica" non è stato inserito all'interno del grafico poiché in entrambi i gruppi il valore era 0.

Per quanto riguarda i miglioramenti e la diminuzione del dolore, in Figura 15 vengono visualizzati i miglioramenti duraturi o non duraturi dei partecipanti sia con acromegalia che i controlli che hanno svolto la fisioterapia.

Figura 15. A confronto, per ogni gruppo, i miglioramenti duraturi e non duraturi



Legenda. Duraturi: si riferisce a miglioramenti che progredivano anche nelle sedute successive; Breve durata: si riferisce a miglioramenti che regredivano entro la seduta successiva. È riportato solo il valore delle p significative.

In Tabella 2 vengono riassunti alcuni dati relativi al dolore per i pazienti che hanno svolto fisioterapia post-diagnosi e per i controlli chi ha svolto la fisioterapia almeno una volta nella vita. Vengono riportati il numero di partecipanti che ha ottenuto almeno 2 punti di miglioramento nella scala NPRS prima e dopo l'intervento riabilitativo e la media e la deviazione standard dell'intensità del dolore calcolata con la scala NPRS prima e dopo l'intervento riabilitativo.

Tabella 2. Dati relativi ai miglioramenti e al dolore ottenuti con la riabilitazione confrontati tra pazienti e controlli

	Miglioramento NPRS > 2 (n)	NPRS pre-riabilitazione (n)	NPRS post-riabilitazione (n)	p
Pazienti che hanno svolto la riabilitazione (N = 29)	19	8.62 ± 2.22	6.45 ± 3.98	<0.05
Controlli che hanno svolto la riabilitazione (N = 28)	27	8.85 ± 2.20	5.87 ± 4.49	<0.05

Legenda. I dati dei pazienti fanno riferimento agli interventi riabilitativi post-diagnosi. NPRS = Numeric Pain Rating Scale. N = numero partecipanti. I dati fanno riferimento alle medie delle scale NPRS e i valori sono riportati in numero (n) ± deviazione standard. La p si riferisce alla significatività.

Capitolo 5. Discussione

Nell'acromegalia, le problematiche articolari - pur essendo piuttosto invalidanti - vengono spesso sottostimate, determinando potenzialmente nel lungo termine una sensibile riduzione della qualità di vita dei pazienti. I disturbi articolari possono avere un inizio subdolo che comporta la valutazione di diversi specialisti e figure professionali che spesso non riconoscono nell'acromegalia l'origine dei sintomi accusati dal paziente. Un riconoscimento ed un trattamento precoce della malattia e delle sue complicanze potrebbero al contrario limitare il danno articolare o favorirne la reversibilità.

Gli studi effettuati in passato su questa problematica hanno sempre risentito della mancanza di un gruppo di controllo adeguato generalmente scelto da altri studi epidemiologici effettuati sulla popolazione generale o con patologie osteo-articolari di altra origine.

Con questo studio abbiamo voluto valutare la prevalenza della patologia articolare nei pazienti con acromegalia rispetto ad una popolazione di controllo accuratamente selezionata allo scopo di evidenziare l'impatto della malattia sugli outcome degli interventi riabilitativi e chirurgici oltre ad evidenziare i potenziali fattori prognostici della patologia articolare.

Il campione di pazienti con acromegalia da noi indagato conferma l'elevato impatto della malattia sulle complicanze sistemiche evidenziando un'assunzione significativamente maggiore di farmaci ed un maggiore numero di comorbilità, OSAS e diabete rispetto al gruppo di controllo.

Lo studio ha confermato che tendenzialmente i pazienti con acromegalia presentano anche maggiori problematiche osteoarticolari rispetto al gruppo di controllo - adeguatamente selezionato - poiché risultava significativamente non diverso per età, sesso e BMI (Cap. 4 Fig. 5). Poiché l'80% dei pazienti indagati risultava guarito o controllato, possiamo affermare che le complicanze articolari sembrano poco suscettibili di un miglioramento clinico con il controllo della malattia. Questo primo riscontro è piuttosto importante perché, nonostante i pazienti con acromegalia abbiano una tipologia di vita molto simile a quella del gruppo di controllo (Cap. 4 Fig. 3), si conferma la presenza di un substrato patologico degenerativo causato dall'esposizione al cronico eccesso di GH ed IGF-1 che, come noto, può fortemente favorire il danno osteoarticolare. Nel nostro campione il numero di pazienti con acromegalia che svolgevano una qualche forma di attività fisica era superiore rispetto a quello del gruppo di controllo, tuttavia, chi svolgeva attività fisica nel gruppo di controllo la praticava in modo più intenso. Ci si aspetterebbe che i pazienti con acromegalia, presentando una sintomatologia che comprende principalmente artralgie ed astenia (Cap. 4 Fig. 4) svolgesse una minore attività fisica. In realtà abbiamo osservato il contrario, probabilmente perché l'attività fisica è riconosciuta avere un ruolo importante sulla diminuzione del dolore cronico [50,51,65] e i medici

stessi tendono a suggerire il mantenimento di uno stile di vita attivo per migliorare l'astenia, evitando quindi la sedentarietà che potrebbe determinare un ulteriore peggioramento della degenerazione articolare causata da sovrappeso e debolezza muscolare [63,64].

Nel nostro studio il dolore articolare nel paziente con acromegalia risulta essere significativamente maggiore a livello di tutte le articolazioni indagate ad eccezione del rachide cervicale, del sacro e del cranio. L'assenza di significatività fra i due gruppi a livello del distretto cranico potrebbe essere dovuta alla numerosità non elevata del campione studiato. Alcuni studi in letteratura riportano infatti in questi pazienti la presenza di dolori facciali e temporo-mandibolari [13,14,54]. Il riscontro di una diffusione più frequente e generalizzata delle problematiche osteoarticolari dimostra che l'artropatia del paziente con acromegalia è differente rispetto all'artropatia del gruppo di controllo proprio per la presenza della sottostante esposizione all'eccesso cronico di GH ed IGF-1 (presente o remoto). Questo aspetto viene supportato anche dal fatto che gli interventi ortopedici, come ad esempio la protesi d'anca o gli interventi alla spalla (Cap. 4 Fig. 8), dovuti a problematiche degenerative, sono risultati più frequenti nei pazienti con acromegalia rispetto ai controlli e non sempre hanno comportato un recupero funzionale completo. La maggior tendenza del paziente con acromegalia rispetto al gruppo di controllo ad effettuare interventi ortopedici potrebbe essere data oltre che dalla patologia stessa anche dal fatto che i pazienti sono maggiormente "medicalizzati" in virtù della loro malattia che li espone - nel corso della vita - a molteplici accertamenti clinici e strumentali anche in ambito ortopedico.

Data l'aumentata prevalenza dell'artropatia nei pazienti con acromegalia ci si aspetterebbe un accesso più frequente anche agli interventi di riabilitazione. È stato invece evidenziato nel nostro studio come i pazienti, sia nel periodo pre-diagnosi che post-diagnosi, accedano agli interventi riabilitativi in modo simile al gruppo di controllo. Tendenzialmente, nel nostro campione, chi non ha svolto interventi di riabilitazione pre-diagnosi non li ha svolti nemmeno post-diagnosi mentre chi ha effettuato interventi riabilitativi prima della diagnosi molto spesso li ha effettuati anche dopo la diagnosi di acromegalia. Questo riscontro è probabilmente dovuto al fatto che i pazienti con acromegalia accedono ai servizi di riabilitazione indipendentemente dalla diagnosi. I pazienti che non accedono ai servizi di riabilitazione in modo abituale, per questo tipo di patologia non sembrano rivolgersi "in autonomia" alle figure professionali riabilitative ma molto spesso tendono a consultarsi con figure mediche specialistiche come ad esempio l'ortopedico (Cap. 4 Fig. 11) che dovrebbe poi eventualmente inviarli al fisioterapista.

Sarebbe quindi importante formare il personale medico anche sull'importanza della fisioterapia nel ridurre la sintomatologia articolare e nel migliorare la funzionalità e la qualità di vita del paziente attraverso un approccio multidisciplinare che favorirebbe percorsi riabilitativi più rapidi ed adeguati.

A nostro avviso la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo dell'acromegalia sia dal punto di vista farmacologico e chirurgico che dal punto di vista funzionale articolare, con interventi di riabilitazione, potrebbe migliorare gli outcome a lungo termine. Tuttavia, molto spesso i pazienti a causa dei loro sintomi vengono valutati da molti medici prima di ricevere una diagnosi [3] e per questo sarebbe fondamentale che anche i professionisti sanitari, come ad esempio i fisioterapisti, conoscessero la sintomatologia tipica di questa patologia per poter inviare tempestivamente il paziente allo specialista endocrinologo. Questa precocità permetterebbe di diminuire l'impatto degenerativo articolare che risulta irreversibile nelle fasi più avanzate della malattia [3].

Tra le figure professionali a cui il paziente si rivolge maggiormente per i disturbi articolari emergono in modo significativo i massaggiatori ed il chiropratico.

Questa maggiore prevalenza potrebbe avere due spiegazioni:

- 1) il paziente non conosce bene la distinzione tra queste figure professionali, quindi, tende a parlare di massaggiatore o chiropratico anche riferendosi al fisioterapista;
- 2) il fatto che l'acromegalia sia una patologia cronica potrebbe far credere al paziente che una terapia passiva come quella effettuata dal massaggiatore o dal chiropratico possa rappresentare la miglior soluzione al problema del dolore articolare, come talvolta in effetti avviene se teniamo presente che esiste anche una componente migliorativa data dall'effetto placebo di questi trattamenti.

Tra i trattamenti riabilitativi più utilizzati nei pazienti rispetto ai controlli abbiamo, inoltre, documentato l'utilizzo della idrokinesiterapia (fisioterapia in acqua) e ciò probabilmente dovuto a due motivi:

- 1) da un lato essa permette una distrazione articolare e una diminuzione del carico dovuta all'assenza di gravità quindi, di conseguenza, un rilassamento della muscolatura;
- 2) dall'altro essa ha un effetto propriocettivo differente che va ad ingannare il meccanismo del gate control del dolore [66]. Allo stesso scopo potrebbe essere utilizzato il linfodrenaggio [67], tuttavia, nel nostro campione, il linfodrenaggio non sembra essere una tecnica utilizzata in modo significativo sui pazienti rispetto ai controlli.

Anche il pilates viene utilizzato maggiormente ed in modo significativo nel gruppo con acromegalia probabilmente perché l'attività fisica associata alle tecniche di mobilità, stretching, rilassamento e

l'utilizzo di tecniche di respirazione sono fra le più adatte per migliorare la sintomatologia dolorosa o il disturbo funzionale in questo tipo di paziente.

Come atteso, abbiamo riscontrato un discreto utilizzo delle tecniche di rinforzo muscolare e rieducazione posturale sia nel gruppo dei pazienti che nel gruppo dei controlli. Questo perché l'esercizio terapeutico e l'educazione al dolore sono le fondamenta sulla quale si basano tutti i trattamenti di riabilitazione. Nell'acromegalia questi due tipi di interventi permettono probabilmente di migliorare l'autonomia, diminuire il dolore ed imparare a gestirlo, cosa che questi pazienti con malattia cronica hanno difficoltà a fare [33,40,42]

Nonostante i pazienti con acromegalia svolgano interventi riabilitativi, si è visto che i miglioramenti ottenuti hanno una durata minore rispetto ai controlli (Cap. 4 Fig. 15). Inoltre, un minor numero di pazienti sul totale che ha svolto la riabilitazione ha riportato un miglioramento della NPRS > 2 rispetto al gruppo di controllo. Questo ci fa pensare che, nonostante venga fatta la riabilitazione, probabilmente, la peculiarità del danno osteo-articolare dei pazienti influisce negativamente sugli esiti dei trattamenti riabilitativi. Bisogna inoltre tenere in considerazione il fatto che, essendo l'acromegalia una malattia cronica ed invalidante, i risultati degli interventi riabilitativi potrebbero essere inferiori anche a causa delle sequele psicologiche che colpiscono molti pazienti con acromegalia.

Abbiamo evidenziato come, nonostante pazienti e controlli abbiano una media NPRS pre-intervento riabilitativo simile, i pazienti riportino una media NPRS post-intervento riabilitativo superiore, dimostrando nuovamente come la qualità dei miglioramenti sia inferiore rispetto a quella del gruppo di controllo (Cap. 4, Tab. 2).

Un ulteriore motivo per cui nei pazienti con acromegalia si osserva una qualità minore dei miglioramenti rispetto ai controlli, potrebbe essere dovuto al fatto che i pazienti probabilmente vengono avviati ad un percorso riabilitativo quando presentano impairment articolari maggiori e quindi meno suscettibili di un recupero riabilitativo. È invece ipotizzabile che i pazienti potrebbero beneficiare di un percorso di riabilitazione tempestivo già dopo la diagnosi e con trattamenti su misura in base al danno riscontrato.

5.1 Limiti dello studio

Sarebbe stato interessante valutare come i valori ormonali di attività di malattia (GH ed IGF-1) potessero influenzare le risposte ai trattamenti di riabilitazione. Capire le eventuali connessioni con

questi parametri ci permetterebbe di offrire un trattamento riabilitativo nei momenti più corretti in base alla storia clinica del paziente, incluso il livello di attività di malattia. Tuttavia, questo confronto non è stato possibile poiché, in questo studio, abbiamo raccolto solamente l'ultimo valore di IGF-1 al momento in cui è stato somministrato il questionario.

Questo studio presenta dei limiti come la numerosità campionaria e la metodica di raccolta dati che è stata retrospettiva e che comporta il fatto di avere dei dati che potrebbero essere inaccurati o distorti a causa del tempo passato. Vi è inoltre la necessità di caratterizzare ancora meglio il questionario su alcuni punti. Dovrebbero infatti essere migliorati alcuni aspetti come la definizione più precisa dell'attività fisica e lavorativa. Questo perché lo svolgimento di un'attività fisica intensa o di un lavoro pesante in un momento sbagliato potrebbero ulteriormente peggiorare l'evoluzione degenerativa della patologia articolare nel paziente con acromegalia.

Nella raccolta dei dati della parte di riabilitazione ci si è accorti che vi è una bassa conoscenza delle figure riabilitative e delle tecniche utilizzate nella riabilitazione. Questo rappresenta un ulteriore limite dello studio perché i dati raccolti relativi alla parte riabilitativa potrebbero non essere del tutto accurati. Abbiamo cercato, ad esempio, di rendere la parte del questionario relativa alle tecniche riabilitative più chiara descrivendo con poche parole le varie tecniche che potevano non essere conosciute dai pazienti e dai controlli.

5.2 Sviluppi futuri

Questo studio pilota voleva testare la fattibilità, efficacia, e praticità dei questionari nello studio del coinvolgimento articolare nei pazienti con acromegalia e nei soggetti di controllo identificando potenziali problemi metodologici e logistici per minimizzare i rischi di errore o eventuali difficoltà. Il nostro obiettivo futuro è quello di espandere le nostre osservazioni in uno studio multicentrico nazionale italiano che tenga conto di quanto da noi osservato.

Riteniamo importante, inoltre, aumentare la conoscenza dell'acromegalia in tutte le professioni sanitarie, in particolare quelle che possono avere a che fare con gli interventi riabilitativi, per permettere una migliore definizione dell'intervento riabilitativo anche al fine di poter migliorare gli outcome. In questo ambito potrebbero essere utili corsi di formazione, incontri o l'inserimento di questo argomento di studio anche all'interno del percorso universitario.

Conclusioni

Lo studio, attraverso i questionari da noi costruiti, ha confermato che l'acromegalia ha un impatto significativo sugli aspetti degenerativi articolari. Ha anche dimostrato come gli interventi riabilitativi producano risultati più limitati nei pazienti con acromegalia rispetto ai controlli. L'artropatia del paziente con acromegalia resta quindi un problema clinico di rilievo che richiede l'impegno di tutti i professionisti per arrivare ad una diagnosi precoce e ricercare nuove soluzioni anche in campo riabilitativo.

Bibliografia

- [1] Dineen, R., Stewart, P. M., & Sherlock, M. (2017). *Acromegaly. QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 110(7), 411–420.
- [2] Chanson, P., Salenave, S., & Kamenicky, P. (2014). *Acromegaly. Handbook of clinical neurology*, 124, 197–219.
- [3] Kreitschmann-Andermahr, I., Siegel, S., Kleist, B., Kohlmann, J., Starz, D., Buslei, R., Koltowska-Häggström, M., Strasburger, C. J., & Buchfelder, M. (2016). *Diagnosis and management of acromegaly: the patient's perspective. Pituitary*, 19(3), 268–276.
- [4] Melmed S. (2009). *Acromegaly pathogenesis and treatment. The Journal of clinical investigation*, 119(11), 3189–3202.
- [5] Siegel, S., Kirstein, C. F., Schröder, B., Unger, N., & Kreitschmann-Andermahr, I. (2021). *Illness-related burden, personal resources and need for support in patients with acromegaly: Results of a focus group analysis. Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 60-61, 101422.
- [6] Whittington, M. D., Munoz, K. A., Whalen, J. D., Ribeiro-Oliveira, A., & Campbell, J. D. (2021). *Economic and clinical burden of comorbidities among patients with acromegaly. Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 59, 101389.
- [7] Crisafulli, S., Luxi, N., Sultana, J., Fontana, A., Spagnolo, F., Giuffrida, G., Ferrau, F., Gianfrilli, D., Cozzolino, A., Cristina De Martino, M., Gatto, F., Barone-Adesi, F., Cannavò, S., & Trifirò, G. (2021). *Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. European journal of endocrinology*, 185(2), 251–263.
- [8] Lavrentaki, A., Paluzzi, A., Wass, J. A., & Karavitaki, N. (2017). *Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary*, 20(1), 4–9.
- [9] Gatto, F., Trifirò, G., Lapi, F., Cocchiara, F., Campana, C., Dell'Aquila, C., Ferrajolo, C., Arvigo, M., Cricelli, C., Giusti, M., & Ferone, D. (2018). *Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. Endocrine*, 61(3), 533–541.
- [10] Tagliafico, A., Resmini, E., Ferone, D., & Martinoli, C. (2011). *Musculoskeletal complications of acromegaly: what radiologists should know about early manifestations. La Radiologia medica*, 116(5), 781–792.
- [11] Giustina, A., Barkhoudarian, G., Beckers, A., Ben-Shlomo, A., Biermasz, N., Biller, B., Boguszewski, C., Bolanowski, M., Bollerslev, J., Bonert, V., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Casanueva, F., Chanson, P., Clemmons, D., Fleseriu, M., Formenti, A. M., Freda, P., Gadelha, M., Geer, E., ... Melmed, S. (2020). *Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 21(4), 667–678.
- [12] Mazziotti, G., Lania, A. G. A., & Canalis, E. (2019). *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. European journal of endocrinology*, 181(2), R45–R56.
- [13] Slagboom, T. N. A., van Bunderen, C. C., De Vries, R., Bisschop, P. H., & Drent, M. L. (2023). *Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines. Pituitary*, 26(4), 319–332.
- [14] De Stefani, A., Dassie, F., Wennberg, A., Preo, G., Muneratto, A., Fabris, R., Maffei, P., Gracco, A., & Bruno, G. (2022). *Oral Manifestations and Maxillo-Facial Features in the Acromegalic Patient: A Literature Review. Journal of clinical medicine*, 11(4), 1092.
- [15] Chamba, N. G., Amour, A. A., Sadiq, A. M., Lyamuya, T. R., Assey, E. V., Sadiq, A. M., & Howlett, W. P. (2021). *Status epilepticus and diabetes ketoacidosis: uncommon clinical presentations of acromegaly. Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*, 2021, 20-0156. Advance online publication.
- [16] Alito, A., Basile, G. C., Bruschetta, D., Berescu, G. L., Cavallaro, F., Postorino, A. D., Scarcella, E., Ragonese, M., Cannavò, S., & Tisano, A. (2023). *Association between pain, arthropathy and health-related quality of life in patients suffering from acromegaly. A cross-sectional study. Folia medica*, 65(1), 37–45.
- [17] Claessen, K. M., Mazziotti, G., Biermasz, N. R., & Giustina, A. (2016). *Bone and Joint Disorders in Acromegaly. Neuroendocrinology*, 103(1), 86–95.

- [18] Cheok, S. K., Carmichael, J. D., & Zada, G. (2023). Management of growth hormone-secreting pituitary adenomas causing acromegaly: a practical review of surgical and multimodal management strategies for neurosurgeons. *Journal of neurosurgery*, 140(5), 1285–1294.
- [19] Camerini, S., Wennberg, A., Adriani, M., Martin, B., Vettor, R., Maffei, P., & Dassie, F. (2022). Questionnaire and tools: clinical powerful instrument in acromegaly diagnosis and management. *Journal of endocrinological investigation*, 45(10), 1823–1834.
- [20] Prencipe, N., Floriani, I., Guaraldi, F., Di Giacomo, S. V., Cannavo, S., Arnaldi, G., Berton, A., Torri, V., Spinello, M., Arvat, E., Ghigo, E., & Grottoli, S. (2016). ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clinical endocrinology*, 84(3), 380–385.
- [21] Hernández-Gordillo, D., Ortega-Gómez, M.delR., Galicia-Polo, L., Castorena-Maldonado, A., Vergara-López, A., Guillén-González, M. Á., & Torre-Bouscoulet, L. (2012). Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. *The open respiratory medicine journal*, 6, 28–33.
- [22] Parolin, M., Dassie, F., Alessio, L., Wennberg, A., Rossato, M., Vettor, R., Maffei, P., & Pagano, C. (2020). Obstructive Sleep Apnea in Acromegaly and the Effect of Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(3), dgz116.
- [23] Kamenický, P., Maione, L., & Chanson, P. (2021). Cardiovascular complications of acromegaly. *Annales d'endocrinologie*, 82(3-4), 206–209.
- [24] Prencipe, N., Scarati, M., Manetta, T., Berton, A. M., Parisi, S., Bona, C., Parasiliti-Caprino, M., Ditto, M. C., Gasco, V., Fusaro, E., & Grottoli, S. (2020). Acromegaly and joint pain: is there something more? A cross-sectional study to evaluate rheumatic disorders in growth hormone secreting tumor patients. *Journal of endocrinological investigation*, 43(11), 1661–1667.
- [25] Tagliafico, A., Resmini, E., Nizzo, R., Bianchi, F., Minuto, F., Ferone, D., & Martinoli, C. (2008). Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(3), 905–909.
- [26] Mazziotti, G., Biagioli, E., Maffezzoni, F., Spinello, M., Serra, V., Maroldi, R., Floriani, I., & Giustina, A. (2015). Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(2), 384–394.
- [27] Wydra, A., Stelmachowska-Banaś, M., & Czajka-Oraniec, I. (2023). Skeletal complications in acromegaly. *Reumatologia*, 61(4), 248–255.
- [28] Kuker, A. P., Agarwal, S., Shane, E., Cohen, A., Nickolas, T. L., Stein, E. M., Reid, T. J., Hans, D., Cremers, S., Bruce, J. N., & Freda, P. U. (2023). Persistent Deficits in Bone Quality in Treated Acromegaly: Evidence From Assessments of Microstructure. *Journal of the Endocrine Society*, 7(10), bvad121.
- [29] Chanson, P., & Salenave, S. (2008). Acromegaly. *Orphanet journal of rare diseases*, 3, 17.
- [30] Fatti, L. M., Cangiano, B., Vitale, G., Persani, L., Mantovani, G., Sala, E., Arosio, M., Maffei, P., Dassie, F., Mormando, M., Giampietro, A., Tanda, L., Masiello, E. R., Nazzari, E., Ferone, D., Corbetta, S., Passeri, E., Guaraldi, F., Grottoli, S., Cannavò, S., ... Study Group on Motor Disability in Acromegaly of the Italian Society of Endocrinology (2019). Arthropathy in acromegaly: a questionnaire-based estimation of motor disability and its relation with quality of life and work productivity. *Pituitary*, 22(5), 552–560.
- [31] Pelsma, I. C. M., Biermasz, N. R., van Furth, W. R., Pereira, A. M., Kroon, H. M., Kloppenburg, M., & Claessen, K. M. J. A. (2021). Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(1), 188–200.
- [32] Claessen, K. M. J. A., Canete, A. N., de Bruin, P. W., Pereira, A. M., Kloppenburg, M., Kroon, H. M., & Biermasz, N. R. (2017). Acromegalic arthropathy in various stages of the disease: an MRI study. *European journal of endocrinology*, 176(6), 779–790.
- [33] Poudel, S. B., Ruff, R. R., Yildirim, G., Dixit, M., Michot, B., Gibbs, J. L., Ortiz, S. D., Kopchick, J. J., Kirsch, T., & Yakar, S. (2023). Excess Growth Hormone Triggers Inflammation-Associated Arthropathy, Subchondral Bone Loss, and Arthralgia. *The American journal of pathology*, 193(6), 829–842.
- [34] Claessen, K. M., Ramautar, S. R., Pereira, A. M., Romijn, J. A., Kroon, H. M., Kloppenburg, M., & Biermasz, N. R. (2014). Increased clinical symptoms of acromegalic arthropathy in patients with long-term disease control: a prospective follow-up study. *Pituitary*, 17(1), 44–52.

- [35] Claessen, K. M., Mazziotti, G., Biermasz, N. R., & Giustina, A. (2016). Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology*, 103(1), 86–95.
- [36] Akkaya, M., Pignataro, A., Sandiford, N., Gehrke, T., & Citak, M. (2022). Clinical and functional outcome of total hip arthroplasty in patients with acromegaly: mean twelve year follow-up. *International orthopaedics*, 46(8), 1741–1747.
- [37] Sonino, N., & Fava, G. A. (2007). Rehabilitation in endocrine patients: a novel psychosomatic approach. *Psychotherapy and psychosomatics*, 76(6), 319–324.
- [38] Guo, X., Wang, K., Yu, S., Gao, L., Wang, Z., Zhu, H., Xing, B., Zhang, S., & Dong, D. (2021). Quality of Life and its Determinants in Patients With Treated Acromegaly: A Cross-Sectional Nationwide Study in China. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(1), 211–225.
- [39] Kunzler, L. S., Naves, L. A., & Casulari, L. A. (2018). Cognitive-behavioral therapy improves the quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary*, 21(3), 323–333.
- [40] Yamamoto, N., Urai, S., Fukuoka, H., Yamamoto, M., Yoshida, K., Suzuki, M., Shichi, H., Fujita, Y., Kanie, K., Iguchi, G., Takahashi, Y., & Ogawa, W. (2022). The Effect of Aging on Quality of Life in Acromegaly Patients Under Treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 819330.
- [41] Tiemensma, J., Kaptein, A. A., Pereira, A. M., Smit, J. W., Romijn, J. A., & Biermasz, N. R. (2011). Affected illness perceptions and the association with impaired quality of life in patients with long-term remission of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(11), 3550–3558.
- [42] Tiemensma, J., Kaptein, A. A., Pereira, A. M., Smit, J. W., Romijn, J. A., & Biermasz, N. R. (2011). Coping strategies in patients after treatment for functioning or nonfunctioning pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(4), 964–971.
- [43] Lima, T. R. L., Kasuki, L., Gadelha, M., & Lopes, A. J. (2019). Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine*, 66(2), 301–309.
- [44] Miller, A., Doll, H., David, J., & Wass, J. (2008). Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *European journal of endocrinology*, 158(5), 587–593.
- [45] Hatipoglu, E., Topsakal, N., Atilgan, O. E., Alcalar, N., Camliguney, A. F., Niyazoglu, M., Cotuk, H. B., & Kadioglu, P. (2014). Impact of exercise on quality of life and body-self perception of patients with acromegaly. *Pituitary*, 17(1), 38–43.
- [46] Hatipoglu, E., Topsakal, N., Erkut Atilgan, O., Camliguney, A. F., Ikitimur, B., Ugurlu, S., Niyazoglu, M., Cotuk, H. B., & Kadioglu, P. (2015). Physical and cardiovascular performance in cases with acromegaly after regular short-term exercise. *Clinical endocrinology*, 83(1), 91–97.
- [47] Lima, T. R. L., Kasuki, L., Gadelha, M. R., & Lopes, A. J. (2019). The effectiveness of a therapist-oriented home rehabilitation program for a patient with acromegaly: A case study. *Journal of bodywork and movement therapies*, 23(3), 634–642.
- [48] Haliloglu, O., Topsakal, N., Camliguney, F., Polat Korkmaz, O., Sahin, S., Cotuk, B., Kadioglu, P., & Erkut, O. (2019). Static and dynamic balances of patients with acromegaly and impact of exercise on balance. *Pituitary*, 22(5), 497–506.
- [49] Iandelli, I., Gorini, M., Duranti, R., Bassi, F., Misuri, G., Pacini, F., Rosi, E., & Scano, G. (1997). Respiratory muscle function and control of breathing in patients with acromegaly. *The European respiratory journal*, 10(5), 977–982.
- [50] Hong, C. S., & Smith, T. R. (2023). Aerobic exercise interventions to address impaired quality of life in patients with pituitary tumors. *PloS one*, 18(12), e0295907.
- [51] Athanasiou, N., Bogdanis, G. C., & Mastorakos, G. (2023). Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 24(2), 251–266.
- [52] Title, M., Wang, Y., Steeves, K., Chen, K., Ahmad, S., Tramble, L., Yusuf Ibrahim, A., Van Uum, S., Chik, C. L., Clarke, D. B., Ladouceur, M., & Imran, S. A. (2023). Joint pain, physical function, and balance self-confidence in acromegaly versus nonfunctioning pituitary adenoma patients. *European journal of endocrinology*, 189(2), 156–163.
- [53] Cimolin, V., Premoli, C., Bernardelli, G., Amenta, E., Galli, M., Donno, L., Lucini, D., Fatti, L. M., Cangiano, B., Persani, L., & Vitale, G. (2024). ACROMORFO study: gait analysis in a cohort of acromegalic patients. *Journal of endocrinological investigation*, 47(10), 2469–2476.

- [54] Wechsler S. (2020). *Facial Pain and Temporomandibular Joint Dysfunction Secondary to Acromegaly: Treatment with Manual Therapy, Neuromuscular Re-education - A Case Report. Rehabilitation oncology (American Physical Therapy Association. Oncology Section)*, 38(3), 127–133.
- [55] Lopes, A. J., Guedes da Silva, D. P., Ferreira, A. de S., Kasuki, L., Gadelha, M. R., & Guimarães, F. S. (2015). *What is the effect of peripheral muscle fatigue, pulmonary function, and body composition on functional exercise capacity in acromegalic patients?. Journal of physical therapy science*, 27(3), 719–724.
- [56] Guedes da Silva, D. P., Guimarães, F. S., Dias, C. M., Guimarães, S. de A., Kasuki, L., Gadelha, M. R., Camilo, G. B., & Lopes, A. J. (2013). *On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs?. Journal of physical therapy science*, 25(11), 1497–1501.
- [57] Lopes, A. J., Ferreira, A. S., Walchan, E. M., Soares, M. S., Bunn, P. S., & Guimarães, F. S. (2016). *Explanatory models of muscle performance in acromegaly patients evaluated by knee isokinetic dynamometry: Implications for rehabilitation. Human movement science*, 49, 160–169.
- [58] Sabino, P. G., Silva, B. M., & Brunetto, A. F. (2010). *Nutritional status is related to fat-free mass, exercise capacity and inspiratory strength in severe chronic obstructive pulmonary disease patients. Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 65(6), 599–605.
- [59] Hergott, C. G., & Lovins, J. (2022). *The impact of functional exercise on the reversal of acromegaly induced frailty: a case report. Physiotherapy theory and practice*, 38(3), 471–480.
- [60] Domaradzki, J., & Walkowiak, D. (2021). *Knowledge and Attitudes of Future Healthcare Professionals Toward Rare Diseases. Frontiers in genetics*, 12, 639610.
- [61] Farrar, J. T., Young, J. P., Jr, LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, M. R. (2001). *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain*, 94(2), 149–158.
- [62] Michener, L. A., Snyder, A. R., & Leggin, B. G. (2011). *Responsiveness of the numeric pain rating scale in patients with shoulder pain and the effect of surgical status. Journal of sport rehabilitation*, 20(1), 115–128.
- [63] Allen, K. D., Thoma, L. M., & Golightly, Y. M. (2022). *Epidemiology of osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage*, 30(2), 184–195.
- [64] Lynskey, S. J., Macaluso, M. J., Gill, S. D., McGee, S. L., & Page, R. S. (2023). *Biomarkers of Osteoarthritis-A Narrative Review on Causal Links with Metabolic Syndrome. Life (Basel, Switzerland)*, 13(3), 730.
- [65] Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). *Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25 Suppl 3, 1–72.
- [66] Peng, M. S., Wang, R., Wang, Y. Z., Chen, C. C., Wang, J., Liu, X. C., Song, G., Guo, J. B., Chen, P. J., & Wang, X. Q. (2022). *Efficacy of Therapeutic Aquatic Exercise vs Physical Therapy Modalities for Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. JAMA network open*, 5(1), e2142069.
- [67] Solari, E., Marcozzi, C., Negrini, D., & Moriondo, A. (2020). *Lymphatic Vessels and Their Surroundings: How Local Physical Factors Affect Lymph Flow. Biology*, 9(12), 463.

Allegati

Allegato 1. Questionario raccolta dati gruppo dei pazienti

PAZIENTE	
ETÀ	
SESSO	
ETÀ DIAGNOSI ACROMEGALIA	
INTERVENTO IPOFISI	SI ANNO: NO
RADIOTERAPIA	SI ANNO: NO
TERAPIA MEDICA ATTUALE	
IGF-1 ULTIMO VALORE E LIMITE SUPERIORE DI NORMALITÀ	
PESO	
ALTEZZA	
FARMACI ASSUNTI AL DOMICILIO	
MALATTIE	IPERTENSIONE PROBLEMI CARDIACI APNEE NOTTURNE DIABETE NEOPLASIE ALTRO
SINTOMI ACROMEGALIA Per ogni sintomo dare un punteggio da 0 (nessun sintomo) a 5 (sintomo grave e disabilitante)	Cefalea Artralgie Sudorazione Astenia Parestesie
SE DOLORI ARTICOLARI SPECIFICARE SEDE	
SPECIFICARE EVENTUALI DIFFICOLTÀ UTILIZZO ARTICOLAZIONE	
GRADO ATTIVITÀ FISICA Considerare le attività svolte nel mese precedente	Attività lavorativa <ul style="list-style-type: none"> • Non lavoro • Lavoro <ul style="list-style-type: none"> ○ Prevalentemente seduto ○ Cammino ○ Lavoro pesante dal punto di vista fisico Tempo libero <ul style="list-style-type: none"> • Svolgo regolare attività fisica <ul style="list-style-type: none"> ○ Moderata: almeno 10 minuti di attività con aumento della respirazione, del battito cardiaco e sudorazione <ul style="list-style-type: none"> ▪ Per quanti minuti ▪ Per quanti giorni ○ Intensa: almeno 10 minuti di attività con importante aumento della respirazione, del battito cardiaco e sudorazione

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Per quanti minuti ▪ Per quanti giorni • Non svolgo regolare attività fisica
INTERVENTI ORTOPEDICI:	
ANCA	<p>INTERVENTO 1</p> <p>Età</p> <p>ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA</p> <p>LOCALIZZAZIONE: SN DX</p> <p>TIPO DI DISTURBO:</p> <p>DEGENERATIVO</p> <p>TRAUMA</p> <p>ALTRO.....</p> <p>TIPO INTERVENTO:</p> <p>PROTESI</p> <p>CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni)</p> <p>ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini)</p> <p>DECORSO POST-OPERATORIO</p> <p>NORMALE</p> <p>COMPLICATO</p> <p>RECUPERO FUNZIONALE</p> <p>COMPLETO</p> <p>PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)</p>
SPALLA	<p>INTERVENTO 1</p> <p>Età</p> <p>ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA</p> <p>LOCALIZZAZIONE: SN DX</p> <p>TIPO DI DISTURBO:</p> <p>DEGENERATIVO</p> <p>TRAUMA</p> <p>ALTRO.....</p> <p>TIPO INTERVENTO:</p> <p>PROTESI</p> <p>CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni)</p> <p>ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini)</p> <p>DECORSO POST-OPERATORIO</p> <p>NORMALE</p> <p>COMPLICATO</p> <p>RECUPERO FUNZIONALE</p> <p>COMPLETO</p> <p>PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)</p>
GINOCCHIO	<p>INTERVENTO 1</p> <p>Età</p> <p>ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA</p> <p>LOCALIZZAZIONE: SN DX</p> <p>TIPO DI DISTURBO:</p> <p>DEGENERATIVO</p> <p>TRAUMA</p> <p>ALTRO.....</p> <p>TIPO INTERVENTO:</p> <p>PROTESI</p> <p>CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni)</p> <p>ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini)</p> <p>DECORSO POST-OPERATORIO</p> <p>NORMALE</p> <p>COMPLICATO</p> <p>RECUPERO FUNZIONALE</p> <p>COMPLETO</p> <p>PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)</p>

COLONNA VERTEBRALE	<p>INTERVENTO 1</p> <p>Età</p> <p>ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA</p> <p>LOCALIZZAZIONE: SN DX</p> <p>TIPO DI DISTURBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEGENERATIVO TRAUMA ALTRO..... <p>TIPO INTERVENTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> PROTESI CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni) ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini) <p>DECORSO POST-OPERATORIO</p> <ul style="list-style-type: none"> NORMALE COMPLICATO <p>RECUPERO FUNZIONALE</p> <ul style="list-style-type: none"> COMPLETO PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)
ALTRO	<p>INTERVENTO 1</p> <p>Età</p> <p>ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA</p> <p>LOCALIZZAZIONE: SN DX</p> <p>TIPO DI DISTURBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEGENERATIVO TRAUMA ALTRO..... <p>TIPO INTERVENTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> PROTESI CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni) ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini) <p>DECORSO POST-OPERATORIO</p> <ul style="list-style-type: none"> o NORMALE COMPLICATO <p>RECUPERO FUNZIONALE</p> <ul style="list-style-type: none"> COMPLETO PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)
INTERVENTI DI RIABILITAZIONE PRE-DIAGNOSI	<p>Ha mai svolto interventi di riabilitazione nella sua vita prima della diagnosi di acromegalia?</p> <ul style="list-style-type: none"> o Si o No <p>Quale professionista ha incontrato?</p> <ul style="list-style-type: none"> o Fisioterapista o Osteopata o Massaggiatore o Chiropratico o Agopunturista o Medico fisiatra o Medico ortopedico o Altro: <p>Quanto spesso andava dal terapeuta?</p> <ul style="list-style-type: none"> o < 1 volta all'anno o Poche volte all'anno o Diverse volte all'anno <p>In quale range di età si è concentrata la maggior parte dei trattamenti?</p> <ul style="list-style-type: none"> o 20-30 o 30-40 o 40-50 o 50-60 o 60+

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Non so, non ricordo ○ Durante tutta la mia vita hanno avuto una frequenza regolare
INTERVENTI DI RIABILITAZIONE POST-DIAGNOSI	<p>Ha mai svolto interventi di riabilitazione a causa della sua patologia?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sì ○ No <p>Quale professionista ha incontrato?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fisioterapista ○ Osteopata ○ Massaggiatore ○ Chiropratico ○ Agopunturista ○ Medico fisiatra ○ Medico ortopedico ○ Altro:
PRIMO INTERVENTO RIABILITATIVO	<p>Dopo quanti anni dalla diagnosi ha svolto il primo trattamento?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <5 anni dopo la diagnosi ○ 5-10 anni dalla diagnosi ○ 10-15 anni dalla diagnosi ○ >15 anni dalla diagnosi <p>Durata</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <4 settimane ○ Tra 4 ed 8 settimane ○ >8 settimane ○ Altro: <p>Frequenza</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Più sedute a settimana ○ Una seduta a settimana ○ Meno di una seduta a settimana ○ Circa una seduta al mese
ALTRI INTERVENTI RIABILITATIVI (se non ne ha fatti può saltare questa sezione)	<p>Quanti altri cicli ha svolto pressappoco?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <5 cicli ○ >5 cicli ○ Non ricordo
TRATTAMENTI RIABILITATIVI SVOLTI	<ul style="list-style-type: none"> ○ Massoterapia (massaggio terapeutico) ○ Rinforzo muscolare ○ Rieducazione posturale ○ Massaggio olistico (benessere) ○ Manipolazione fasciale ○ Esercizi di pilates ○ Linfodrenaggio ○ Kinesio taping (cerotti colorati elasticizzati) ○ Bendaggio elastocompressivo ○ Idrokinesiterapia (fisioterapia in acqua) ○ Riabilitazione respiratoria ○ Riabilitazione cardiologica ○ Riabilitazione neurologica ○ Riabilitazione pavimento pelvico ○ Impacchi (fango, argilla...) ○ Agopuntura ○ Coppettazione (aspirazione di alcuni punti con coppetta) ○ Tecar terapia (onde elettromagnetiche che scaldano i tessuti profondi) ○ Onde d'urto (onde acustiche ad alta intensità) ○ Elettrostimolazione (TENS, EMS) ○ Ultrasuono terapia (onde acustiche a bassa intensità) ○ Magneto terapia ○ Laser terapia ○ Balneoterapia (terme) ○ Altro:

<p>MOTIVO DELLA RIABILITAZIONE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dolore <ol style="list-style-type: none"> 1. Articolare 2. Muscolare 3. Tendineo 4. Cefalea (mal di testa) ○ Protesi ○ Difficoltà o incapacità di muoversi per alterazioni della meccanica articolare ○ Post-trauma ○ Post-chirurgia ○ Neuropatia ○ Altro:
<p>RISULTATI DELLA RIABILITAZIONE</p>	<p>Miglioramenti dopo le singole sedute</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sì ma solo per qualche ora ○ Sì e protratti nel tempo ○ No ○ Altro: <p>In una scala da 0 (no dolore) a 10 (peggior dolore immaginabile) quanto dolore aveva PRIMA della fisioterapia?</p> <p>Nessun dolore <input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/> <input type="text" value="5"/> <input type="text" value="6"/> <input type="text" value="7"/> <input type="text" value="8"/> <input type="text" value="9"/> <input type="text" value="10"/> Il peggior dolore immaginabile</p> <p>In una scala da 0 (no dolore) a 10 (peggior dolore immaginabile) quanto dolore ha adesso?</p> <p>Nessun dolore <input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/> <input type="text" value="5"/> <input type="text" value="6"/> <input type="text" value="7"/> <input type="text" value="8"/> <input type="text" value="9"/> <input type="text" value="10"/> Il peggior dolore immaginabile</p>

Allegato 2. Questionario raccolta dati gruppo di controllo

CONTROLLO (coniuge, convivente, fratello/sorella)	
ETÀ	
SESSO	
PESO	
ALTEZZA	
FARMACI ASSUNTI AL DOMICILIO	
MALATTIE	IPERTENSIONE PROBLEMI CARDIACI APNEE NOTTURNE DIABETE NEOPLASIE ALTRO
DOLORI ARTICOLARI dare un punteggio da 0 (nessun sintomo) a 5 (sintomo grave e disabilitante)	
SE DOLORI ARTICOLARI SPECIFICARE SEDE	
SPECIFICARE EVENTUALI DIFFICOLTÀ UTILIZZO ARTICOLAZIONE	
GRADO ATTIVITÀ FISICA Considerare le attività svolte nel mese precedente	<p>Attività lavorativa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non lavoro • Lavoro <ul style="list-style-type: none"> ○ Prevalentemente seduto ○ Cammino ○ Lavoro pesante dal punto di vista fisico <p>Tempo libero</p> <ul style="list-style-type: none"> • Svolgo regolare attività fisica <ul style="list-style-type: none"> ○ Moderata: almeno 10 minuti di attività con aumento della respirazione, del battito cardiaco e sudorazione <ul style="list-style-type: none"> ▪ Per quanti minuti ▪ Per quanti giorni ○ Intensa: almeno 10 minuti di attività con importante aumento della respirazione, del battito cardiaco e sudorazione <ul style="list-style-type: none"> ▪ Per quanti minuti ▪ Per quanti giorni • Non svolgo regolare attività fisica
INTERVENTI ORTOPEDICI:	
ANCA	<p>INTERVENTO 1</p> <p>Età</p> <p>ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA</p> <p>LOCALIZZAZIONE: SN DX</p> <p>TIPO DI DISTURBO:</p> <p>DEGENERATIVO</p> <p>TRAUMA</p> <p>ALTRO.....</p> <p>TIPO INTERVENTO:</p> <p>PROTESI</p> <p>CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni)</p> <p>ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini)</p> <p>DECORSO POST-OPERATORIO</p> <p>NORMALE</p> <p>COMPLICATO</p> <p>RECUPERO FUNZIONALE</p> <p>COMPLETO</p>

	PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)
SPALLA	INTERVENTO 1 Età ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA LOCALIZZAZIONE: SN DX TIPO DI DISTURBO: DEGENERATIVO TRAUMA ALTRO..... TIPO INTERVENTO: PROTESI CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni) ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini) DECORSO POST-OPERATORIO NORMALE COMPLICATO RECUPERO FUNZIONALE COMPLETO PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)
GINOCCHIO	INTERVENTO 1 Età ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA LOCALIZZAZIONE: SN DX TIPO DI DISTURBO: DEGENERATIVO TRAUMA ALTRO..... TIPO INTERVENTO: PROTESI CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni) ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini) DECORSO POST-OPERATORIO NORMALE COMPLICATO RECUPERO FUNZIONALE COMPLETO PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)
COLONNA VERTEBRALE	INTERVENTO 1 Età ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA LOCALIZZAZIONE: SN DX TIPO DI DISTURBO: DEGENERATIVO TRAUMA ALTRO..... TIPO INTERVENTO: PROTESI CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni) ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini) DECORSO POST-OPERATORIO NORMALE COMPLICATO RECUPERO FUNZIONALE COMPLETO PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)

ALTR0	<p>INTERVENTO 1</p> <p>Età</p> <p>ACROMEGALIA: ATTIVA GUARITA CONTROLLATA</p> <p>LOCALIZZAZIONE: SN DX</p> <p>TIPO DI DISTURBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEGENERATIVO TRAUMA ALTRO..... <p>TIPO INTERVENTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> PROTESI CORREZIONE FRATTURA (chiodo, viti, mezzi esterni) ALTRO (correzione meniscopatia o frattura tendini) <p>DECORSO POST-OPERATORIO</p> <ul style="list-style-type: none"> NORMALE COMPLICATO <p>RECUPERO FUNZIONALE</p> <ul style="list-style-type: none"> COMPLETO PARZIALE (difficoltà a deambulare, cammino con bastone, dolore durante deambulazione)
INTERVENTI RIABILITATIVI DURANTE LA VITA	<p>Ha mai svolto interventi di riabilitazione nella sua vita?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No <p>Quanto spesso andava dal terapeuta?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> < 1 volta all'anno <input type="radio"/> Poche volte all'anno <input type="radio"/> Diverse volte all'anno <p>In quale range di età si è concentrata la maggior parte dei trattamenti?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 20-30 <input type="radio"/> 30-40 <input type="radio"/> 40-50 <input type="radio"/> 50-60 <input type="radio"/> 60+ <input type="radio"/> Non so, non ricordo <input type="radio"/> Durante tutta la mia vita hanno avuto una frequenza regolare <p>Quale professionista ha incontrato?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Fisioterapista <input type="radio"/> Osteopata <input type="radio"/> Massaggiatore <input type="radio"/> Chiropratico <input type="radio"/> Agopunturista <input type="radio"/> Medico fisiatra <input type="radio"/> Medico ortopedico <input type="radio"/> Altro:
TRATTAMENTI RIABILITATIVI SVOLTI	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Massoterapia (massaggio terapeutico) <input type="radio"/> Rinforzo muscolare <input type="radio"/> Rieducazione posturale <input type="radio"/> Massaggio olistico (benessere) <input type="radio"/> Manipolazione fasciale <input type="radio"/> Esercizi di pilates <input type="radio"/> Linfodrenaggio <input type="radio"/> Kinesio taping (cerotti colorati elasticizzati) <input type="radio"/> Bendaggio elastocompressivo <input type="radio"/> Idrokinesiterapia (fisioterapia in acqua) <input type="radio"/> Riabilitazione respiratoria <input type="radio"/> Riabilitazione cardiologica <input type="radio"/> Riabilitazione neurologica <input type="radio"/> Riabilitazione pavimento pelvico <input type="radio"/> Impacchi (fango, argilla...) <input type="radio"/> Agopuntura <input type="radio"/> Coppettazione (aspirazione di alcuni punti con coppetta) <input type="radio"/> Tecar terapia (onde elettromagnetiche che scaldano i tessuti profondi)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Onde d'urto (onde acustiche ad alta intensità) ○ Elettrostimolazione (TENS, EMS) ○ Ultrasuono terapia (onde acustiche a bassa intensità) ○ Magneto terapia ○ Laser terapia ○ Balneoterapia (terme) <p>Altro:</p>						
<p>MOTIVO DELLA RIABILITAZIONE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dolore <ul style="list-style-type: none"> 1. Articolare 2. Muscolare 3. Tendineo 4. Cefalea (mal di testa) ○ Protesi ○ Difficoltà o incapacità di muoversi per alterazioni della meccanica articolare ○ Post-trauma ○ Post-chirurgia ○ Neuropatia ○ Altro: 						
<p>RISULTATI DELLA RIABILITAZIONE</p>	<p>Miglioramenti dopo le singole sedute</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sì ma solo per qualche ora ○ Sì e protratti nel tempo ○ No ○ Altro: <p>In una scala da 0 (no dolore) a 10 (peggior dolore immaginabile) quanto dolore aveva PRIMA della fisioterapia?</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">Nessun dolore</td> <td style="width: 80%; text-align: center; border: 1px solid black;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 2px;"> 012345678910 </div> </td> <td style="width: 10%; border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;">Il peggior dolore immaginabile</td> </tr> </table> <p>In una scala da 0 (no dolore) a 10 (peggior dolore immaginabile) quanto dolore ha adesso?</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">Nessun dolore</td> <td style="width: 80%; text-align: center; border: 1px solid black;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 2px;"> 012345678910 </div> </td> <td style="width: 10%; border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;">Il peggior dolore immaginabile</td> </tr> </table>	Nessun dolore	<div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 2px;"> 012345678910 </div>	Il peggior dolore immaginabile	Nessun dolore	<div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 2px;"> 012345678910 </div>	Il peggior dolore immaginabile
Nessun dolore	<div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 2px;"> 012345678910 </div>	Il peggior dolore immaginabile					
Nessun dolore	<div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 2px;"> 012345678910 </div>	Il peggior dolore immaginabile					



Regione del Veneto

AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITÀ PADOVA

Via Giustiniani, 1 – 35128 PADOVA – Tel. + 39 049 8211111

Cod.Fisc./P.IVA 00349040287 – www.aopd.veneto.it – P.E.C.: protocollo.aopd@pecveneto.it

Didas di Medicina

UOC Clinica Medica III

Centro per lo Studio e il Trattamento Integrato dell'Obesità

Direttore: Prof. Roberto Vettor

FOGLIO INFORMATIVO E MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER LA PARTECIPAZIONE DEI PAZIENTI AD UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Titolo ufficiale della sperimentazione

Valutazione dell'artropatia in pazienti affetti da acromegalia

Titolo ufficiale della sperimentazione in termini più comprensibili per il paziente

Valutazione dell'artropatia in pazienti affetti da acromegalia

Struttura-contesto in cui si svolgerà la sperimentazione Azienda ospedaliera di Padova UOC Clinica Medica 3

Centro coordinatore e coordinatore della sperimentazione Centro coordinatore Azienda ospedaliera di Padova UOC 3

Coordinatore della sperimentazione Pietro Maffei

Registro nel quale si è registrato o si registrerà la sperimentazione (se applicabile) ed eventuale codice identificativo se disponibile

Codice identificativo _____NA_____

Registro _____NA_____

Sperimentatore principale

Nominativo Pietro Maffei

Affiliazione Professore Associato

Sponsor/Ente finanziatore NA

Comitato etico

Territoriale dell'Area Centro Est Veneto CET ACEV

Questo documento è composto delle seguenti sezioni:

A. PREMESSA

B. SEZIONE INFORMATIVA. SINTESI DELLA SPERIMENTAZIONE: INFORMAZIONI CHIAVE

C. SEZIONE INFORMATIVA. APPROFONDIMENTI ULTERIORI D. SEZIONE ESPRESSIONE DEL CONSENSO

ALLEGATI
DOCUMENTI AGGIUNTIVI

Azienda Ospedale – Università Padova, Clinica Medica III, Via Giustiniani 1 – 35128 Padova Tel. +39 049 8211111

Gentile Sig.ra/Sig.re, le informazioni contenute nel seguente foglio informativo sono molto dettagliate. Le chiediamo di accettare di partecipare alla sperimentazione SOLO dopo avere letto con attenzione questo foglio informativo ed avere avuto un COLLOQUIO ESAURIENTE con un componente del gruppo di sperimentazione che le dovrà dedicare il TEMPO NECESSARIO per comprendere completamente ciò che le viene proposto.

A. PREMESSA

Gentile Signora/Signore,

Le proponiamo di partecipare alla sperimentazione clinica, che di seguito Le illustriamo.

È Suo diritto essere informata/o circa lo scopo e le caratteristiche della sperimentazione affinché Lei possa decidere in modo consapevole e libero se partecipare.

Questo documento ha l'obiettivo di informarla sulla natura della sperimentazione, sul fine che essa si propone, su ciò che comporterà per Lei la partecipazione, compresi i suoi diritti e responsabilità. La invitiamo a leggere attentamente quanto riportato di seguito. I ricercatori coinvolti in questo progetto, indicati all'inizio di questo documento, sono a disposizione per rispondere alle sue domande. Nessuna domanda che Le viene in mente è banale: non abbia timore di farla!

Oltre che con noi può discutere la proposta contenuta in questo documento con il suo medico di famiglia, i suoi familiari e altre persone di sua fiducia. Si prenda tutto il tempo necessario per decidere. Può portare a casa una copia non firmata di questo documento per pensarci o per discuterne con altri prima di prendere una decisione.

Se decide di non partecipare alla sperimentazione riceverà comunque la migliore assistenza possibile per i pazienti con la sua condizione/malattia.

Un suo rifiuto non sarà in alcun modo interpretato come una mancanza di fiducia.

Una volta che avrà letto questo modulo, avrà ricevuto risposta alle eventuali domande e avrà eventualmente deciso di partecipare alla sperimentazione, Le sarà chiesto di firmare un modulo di consenso, di cui riceverà una copia cartacea.

Pietro Maffei

B. SEZIONE INFORMATIVA.

SINTESI GENERALE DELLA SPERIMENTAZIONE: INFORMAZIONI CHIAVE

- Per quale ragione mi si chiede di partecipare a questa sperimentazione?

Le stiamo chiedendo di partecipare a una sperimentazione clinica perché lei è affetto da acromegalia ed ha un elevato rischio di patologia degenerativa osteo-articolare. Vogliamo svolgere una ricognizione delle problematiche osteoarticolari e dei relativi trattamenti farmacologici, riabilitativi e chirurgici attualmente utilizzati valutando la loro efficacia.

Lei è stata/o inclusa/o tra coloro ai quali si chiede di partecipare a questa sperimentazione perché presenta alcune caratteristiche cliniche che verranno meglio specificate nella sezione C.

- Quali sono gli obiettivi della sperimentazione? Quanti centri e pazienti vi prenderanno parte? *La sperimentazione viene fatta per rispondere a questa domanda "Qual è il grado di osteoartriosi in una popolazione di pazienti affetti da acromegalia?".*

GLI OBIETTIVI PRIMARI SONO:

- 1) VALUTARE LA PREVALENZA DELL'ARTROPATHIA NELL'ACROMEGALIA
- 2) VALUTARE TRATTAMENTI FARMACOLOGICI, RIABILITATIVI E CHIRURGICI E LA LORO EVENTUALE EFFICACIA

GLI OBIETTIVI SECONDARI SONO:

- 1) EVIDENZIARE I FATTORI PROGNOSTICI DELL'ARTROPATHIA IN ACROMEGALIA

*È previsto che la sperimentazione si svolga nell'Azienda Ospedaliera di Padova e vengano inclusi 49 pazienti. - **Quale è l'approccio assistenziale di routine per il trattamento della acromegalia?***

IN LETTERATURA NON SONO PRESENTI DELLE PROCEDURE BEN DEFINITE PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON ACROMEGALIA. I DATI DI FOLLOW-UP RIGUARDANTI LA PATOLOGIA OSTEO-ARTICOLARE NEL PAZIENTE CON MALATTIA ATTIVA, GUARITA E CONTROLLATA SONO SCARSI. INOLTRE, NON SONO PRESENTI DATI RIGUARDANTI IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI QUESTA COMPLICANZA. - **Decidere se partecipare o meno è una mia libera scelta?**

Può liberamente scegliere se partecipare o meno alla sperimentazione. Anche dopo aver accettato, potrà cambiare idea in qualsiasi momento.

- Se decido di non dare il mio consenso alla partecipazione alla sperimentazione quali scelte ho? *Nel caso in cui decida di non aderire alla sperimentazione, potrà comunque essere seguito dal centro clinico che la ha in cura e verrà trattato utilizzando le migliori metodologie terapeutiche approvate (non sperimentali) per la sua malattia.*

Inoltre, potrà partecipare ad un'altra sperimentazione eventualmente in corso.

- Cosa accade se decido di partecipare alla sperimentazione?

SE DECIDE DI PARTECIPARE ALLA SPERIMENTAZIONE LE VERRÀ SOMMINISTRATO UN QUESTIONARIO RIGUARDANTE IL SUO STILE DI VITA. IL QUESTIONARIO SARÀ COMPILABILE IN CIRCA 15 MINUTI, DOPODICHÉ LA SUA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO TERMINERÀ. SUCCESSIVAMENTE GLI SPERIMENTATORI ANALIZZERANNO I DATI DA LEI FORNITI. QUESTI DATI SARANNO UTILIZZATI ANCHE PER LO SVOLGIMENTO DELLA TESI DI UNO STUDENTE DEL C.D.L IN FISIOTERAPIA.

Prima di prendere parte alla sperimentazione, il medico le ha chiesto di eseguire alcuni esami e ha verificato che lei abbia le caratteristiche richieste per prendervi parte. Nel corso della sperimentazione non sono previste procedure invasive programmate.

- Quali sono i rischi e benefici se partecipo alla sperimentazione? *La partecipazione di pazienti e coniugi alla sperimentazione aiuta la acquisizione di informazioni utili al trattamento della patologia ed alla sua conoscenza ed arricchisce la letteratura già presente. Inoltre, essendo presente solamente la somministrazione di un questionario, lo studio non produce alcun rischio sulla sua salute.*

Benefici attesi

La partecipazione di pazienti e coniugi alla sperimentazione aiuta la acquisizione di informazioni utili al trattamento della patologia ed alla sua conoscenza ed arricchisce la letteratura già presente.

- Il consenso è definitivo? Posso decidere di ritirarmi dalla sperimentazione clinica (uscita volontaria)?

Può decidere di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo, senza dover motivare la sua decisione.

Il medico la terrà al corrente di eventuali cambiamenti nella sperimentazione che possano influenzare la sua volontà di partecipare.

- Vi sono ragioni per le quali la sperimentazione potrebbe essere interrotta non per mia volontà (conclusione anticipata)?

Trattandosi di uno studio osservazionale non ci sono rischi per la sua salute e per questo non sono presenti ragioni per cui la sperimentazione dovrebbe essere conclusa anticipatamente. Potrà comunque, anche in caso di ritiro dallo studio, continuare le visite pianificate di follow-up.

C. SEZIONE INFORMATIVA.

APPROFONDIMENTI ULTERIORI

1. Quale è lo scopo della sperimentazione?

La patologia degenerativa osteo-articolare è una delle complicanze più frequenti nel paziente affetto da acromegalia. I sintomi principali sono: dolore (anche per edema dei tessuti molli e compressione nervosa) e limitazione funzionale con forte impatto sulla qualità di vita (QOL). Per ridurre l'evoluzione dell'artropatia è necessaria una diagnosi precoce di acromegalia con successivo trattamento aggressivo, anche perché le manifestazioni ossee sono tra le complicanze meno reversibili in questa popolazione e circa il 70% dei pazienti durante follow-up anche con malattia curata va incontro a peggioramento dell'osteartropatia. Si vogliono valutare prevalenza e fattori prognostici dell'artropatia nell'acromegalia e valutare i trattamenti farmacologici, riabilitativi e chirurgici attualmente in uso e la loro eventuale efficacia.

2. Quali sono i gruppi di pazienti a confronto? Quale è l'intervento in sperimentazione?

Il gruppo di pazienti in studio sono il gruppo con diagnosi di acromegalia in qualunque fase di attività di malattia (attiva, guarita, controllata) e la popolazione di controllo sarà composta da coniugi o compagno/a convivente e/o fratello/sorella del paziente. Questa popolazione di controllo è confrontabile sia per età che per stile di vita con il gruppo in studio. Il campione scelto proviene dalla Clinica Medica 3 dell'Azienda Ospedaliera di Padova e l'unico criterio di esclusione è la mancanza di consenso.

Schema della sperimentazione clinica

Tipologia di studio	Studio osservazionale retrospettivo
Obiettivi primari	1) Valutare la prevalenza dell'artropatia nell'acromegalia 2) Valutare i trattamenti farmacologici, riabilitativi e chirurgici e la loro eventuale efficacia
Obiettivi secondari	1) Fattori prognostici dell'artropatia nell'acromegalia
Scopo	Valutazione del grado di osteoartrosi in pazienti affetti da acromegalia
Criteri di inclusione	Pazienti con diagnosi di acromegalia in qualunque fase di attività di malattia (attività, guariti, controllati) presso l'Azienda ospedaliera di Padova UOC 3
Criteri di esclusione	Mancanza di consenso
Numero di partecipanti	47 (più altri 47 gruppo di controllo)

3. Quali esami, test e procedure sono previste se partecipo alla sperimentazione?

DOVRÀ SVOLGERE UN QUESTIONARIO SULLA SUA QUALITÀ DI VITA ATTUALE E PASSATA E SUGLI INTERVENTI (RIABILITATIVI E CHIRURGICI) CHE HA SVOLTO. IL QUESTIONARIO LE IMPIEGHERÀ CIRCA 15 MINUTI. LE SUE VISITE, I FOLLOW-UP E LA TERAPIA CHE STA SVOLGENDO NON SARANNO MODIFICATI DALLO SVOLGIMENTO DEL QUESTIONARIO.

4. A quali rischi posso andare incontro se partecipo alla sperimentazione?

Trattandosi di uno studio osservazionale non ci sono rischi e per questo non sono presenti ragioni per cui la sperimentazione dovrebbe essere conclusa anticipatamente. Potrà, anche in caso di ritiro dallo studio, continuare le visite pianificate di follow-up e la sua terapia.

5. È utile/necessario informare il mio medico di famiglia?

NON È NECESSARIO CHE INFORMI IL SUO MEDICO DI FAMIGLIA. SE DECIDESSE DI INFORMARLO ANCHE LUI PER AVERE CHIARIMENTI POTRÀ CONTATTARE GLI SPERIMENTATORI.

6. Quale sarà il mio impegno e quali le responsabilità se decido di partecipare?

LE INFORMAZIONI CHE LEI FORNIRÀ TRAMITE IL QUESTIONARIO SONO UTILI ALLO SVOLGIMENTO DELLO STUDIO, ALLA RACCOLTA ED ALLA ELABORAZIONE DEI DATI, UTILI PER FORNIRE NUOVA LETTERATURA RIGUARDANTE L'ACROMEGALIA. PIÙ PRECISE E COERENTI SARANNO LE SUE RISPOSTE, PIÙ PRECISI E COERENTI SARANNO GLI ESITI DELLO STUDIO. È IMPORTANTE QUINDI CHE SI PREnda IL TEMPO NECESSARIO E, SE DOVESSE AVERE QUALSIASI TIPO DI DUBBIO, CHIEDA CHIARIMENTI AFFINCHÉ LE RISPOSTE DA LEI FORNITE RISPESCHINO LA REALTÀ.

7. Dovrò affrontare costi per la partecipazione alla sperimentazione? Sarò rimborsato di eventuali spese? Riceverò un compenso?

LA PARTECIPAZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE NON COMPORTERÀ ALCUN TIPO DI SPESA. NON È ALTRESÌ PRESENTE ALCUN TIPO DI COMPENSO DERIVATO DALLA PARTECIPAZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE.

8. Cosa succede se subisco un danno come conseguenza della partecipazione alla sperimentazione?

Trattandosi di uno studio osservazionale non ci sono rischi e per questo non sono presenti ragioni per cui la sperimentazione dovrebbe subire un danno come conseguenza di essa. Potrà comunque, anche in caso di ritiro dallo studio, continuare le visite pianificate di follow-up.

9. Come verranno trattati e chi avrà accesso ai miei dati sanitari, inclusi i dati identificativi, nel corso della sperimentazione?

I suoi dati, in particolare quelli personali e quelli sulla salute e soltanto nella misura in cui sono indispensabili in relazione all'obiettivo della sperimentazione e ai fini di farmacovigilanza, verranno trattati nel rispetto del Regolamento Ue 2016/679, noto come GDPR (General Data Protection Regulation) e del Decreto Legislativo 10 agosto 2018, n. 101. In termini pratici, i documenti relativi al partecipante saranno custoditi in luogo sicuro e non riporteranno il suo nome in chiaro, noto solo ai ricercatori, ma un codice identificativo.

I dati, resi anonimi, potranno essere oggetto di controllo da parte di enti regolatori e utilizzati per pubblicazioni scientifiche (riviste, convegni).

I suoi dati clinici raccolti ai fini della sperimentazione, così come i risultati degli esami effettuati, saranno conservati per i tempi previsti dalle normative e successivamente distrutti. Non verranno distrutti solo nel caso in cui a) non sia più possibile ricondurli alla sua identità, perché anonimizzati nel corso della sperimentazione stessa; b) in presenza di un suo specifico consenso informato.

Qualora i dati personali siano trasferiti a un paese terzo o a un'organizzazione internazionale, saranno adottate tutte le garanzie previste dall'articolo 46 del GDPR 679/2016 relative al trasferimento.

Informazioni ulteriori sono incluse nel modulo allegato di autorizzazione al trattamento dei dati.

10. Come potrò avere accesso ai risultati della sperimentazione?

Una volta conclusa la sperimentazione e raccolti tutti i dati da esso risultanti, essi saranno analizzati per trarne le conclusioni. Gli sperimentatori e il promotore si impegnano a renderli disponibili alla comunità scientifica.

La norma prevede la possibilità di accesso dei partecipanti ai risultati della sperimentazione. Pertanto, potrete chiedere al medico sperimentatore di comunicarvi i risultati generali della sperimentazione inviando una mail.

11. La sperimentazione è stata approvata dal Comitato Etico?

Il protocollo della sperimentazione che Le è stato proposto è stato esaminato ed approvato dal Comitato Etico Territoriale Area Centro EST Veneto. Il Comitato Etico ha tra le altre cose verificato la conformità della sperimentazione alle Norme di Buona Pratica Clinica ed ai principi etici espressi nelle Dichiarazione di Helsinki e che la sicurezza, i diritti e il vostro benessere siano stati protetti.

12. A chi posso fare riferimento per ottenere maggiori informazioni sulla sperimentazione clinica alla quale sono invitato a partecipare?

SPERIMENTATORE PRINCIPALE: PIETRO MAFFEI PIETRO.MAFFEI@UNIPD.IT

CLINICAL DATA MANAGER: SARA BRANDOLESE

SARA.BRANDOLESE@AOPD.VENETO.IT

13. Nel caso aderisca alla sperimentazione, chi potrò contattare in caso di necessità?

Per ogni dubbio e evento non programmabile o non programmato nel corso della sperimentazione (dubbi relativi al trattamento in corso, effetti collaterali, decisione di abbandonare la sperimentazione, etc.), potrà contattare: Dott. Pietro Maffei pietro.maffei@unipd.it

dott.ssa Sara Brandolese sara.brandolese@aopd.veneto.it

Qualora ritenesse opportuno segnalare eventi o fatti relativi alla sperimentazione cui ha aderito a soggetti non direttamente coinvolti nella sperimentazione stessa potrà fare riferimento al Comitato Etico Territoriale Area Centro EST Veneto che ha approvato la sperimentazione.

_____ / / _____

Nome per esteso del medico Data Ora Firma che ha consegnato l'informativa

D. SEZIONE ESPRESSIONE DEL CONSENSO

(Note: 1 copia per il partecipante, 1 copia per il/la responsabile della sperimentazione)

Titolo della sperimentazione: Valutazione dell'artropatia in pazienti affetti da acromegalia

Codice Protocollo, versione e data:

Promotore della sperimentazione: Azienda Ospedale Università di Padova

Sperimentatore Principale (NOME, AFFILIAZIONE, RIFERIMENTI): PROF MAFFEI PIETRO - PROFESSORE ASSOCIATO

Io _____ sottoscritto/a _____
nato/a _____ il ___/___/_____

DICHIARO

- di aver ricevuto dal Dottor _____ esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione alla ricerca in oggetto, secondo quanto riportato nella sezione informativa, facente parte di questo consenso, della quale mi è stata consegnata una copia in data _____ alle ore _____ (indicare data e ora della consegna);
- che mi sono stati chiaramente spiegati ed ho compreso la natura, le finalità, le procedure, i benefici attesi, i rischi e gli inconvenienti possibili e le modalità di trattamento alternativo rispetto alla sperimentazione clinica proposta;
- di aver avuto l'opportunità di porre qualsivoglia domanda allo sperimentatore dello studio e di aver avuto risposte soddisfacenti;
- di aver avuto il tempo sufficiente per riflettere sulle informazioni ricevute
- di avere avuto il tempo sufficiente per discuterne con terzi;
- di essere stato informato che il protocollo della sperimentazione e tutti i moduli utilizzati hanno avuto il parere favorevole del Comitato Etico competente;
- di essere consapevole che la ricerca potrà essere interrotta in ogni momento, per decisione del responsabile della ricerca;
- di essere stato informato che sarò messo al corrente di qualsiasi nuovo dato che possa compromettere la sicurezza della ricerca e che, per ogni problema o per ulteriori domande, potrò rivolgermi ai medici presso il quali sono in cura;

- che per la migliore tutela della mia salute sono consapevole dell'importanza (e della mia responsabilità) di informare il medico di medicina generale della sperimentazione alla quale accetto di partecipare. Sono consapevole dell'importanza di fornire tutte le informazioni (farmaci, effetti collaterali, ecc.) che mi riguardano allo sperimentatore;
- di essere stato informato che i risultati dello saranno resi noti alla comunità scientifica, tutelando la mia identità secondo la normativa vigente sulla privacy;
- di essere consapevole che qualsiasi scelta espressa in questo modulo di consenso potrà essere revocata in qualsiasi momento e senza alcuna giustificazione; di aver ricevuto una copia del presente modulo di consenso.

DICHIARO pertanto di

- volere NON volere partecipare alla sperimentazione
- volere NON volere essere informato di tutte le notizie inattese relative alla mia salute presente o futura che dovessero incidentalmente emergere dalle indagini previste dalla sperimentazione, incluse quelle genetiche, quando ciò possa comportare possibili benefici
- volere NON volere essere informato delle notizie inattese relative alla mia salute presente o futura solo quando ciò possa essere utile per la mia assistenza sanitaria o per consentirmi scelte riproduttive consapevoli
- volere NON volere essere ricontattato dopo il termine della sperimentazione per fornire informazioni sul mio stato di salute (si applica solo per contatti non previsti come follow-up dal protocollo di studio)

Se applicabile:

- accettare NON accettare il ricorso a farmaci anticoncezionali

_____ / / _____

Nome per esteso del paziente adulto Data Ora Firma

_____ / / _____

Nome per esteso rappresentante legale Data Ora Firma

DICHIARAZIONE DEL MEDICO CHE HA RACCOLTO IL CONSENSO

(Nome del paziente, luogo e data di nascita)

Titolo della sperimentazione: Valutazione dell'artropatia in pazienti affetti da acromegalia

Codice Protocollo, versione e data:

Promotore della sperimentazione/sponsor: Azienda Ospedale Università di Padova UOC Clinica Medica 3

Sperimentatore Principale (NOME, AFFILIAZIONE, RIFERIMENTI): PROF PIETRO MAFFEI – PROFESSORE ASSOCIATO

Io sottoscritto/a Prof./Dr. nella mia qualità di Sperimentatore principale (o delegato dello Sperimentatore principale)

DICHIARO

che il Paziente ha acconsentito spontaneamente alla sua partecipazione alla sperimentazione

Dichiaro inoltre di:

- aver fornito al Paziente esaurienti spiegazioni in merito alle finalità della sperimentazione, alle procedure, possibili rischi e benefici e alle sue possibili alternative;
- aver verificato che il Paziente abbia sufficientemente compreso le informazioni fornitegli
- aver lasciato al Paziente il tempo necessario e la possibilità di fare domande in merito alla sperimentazione
- di aver illustrato chiaramente la possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione o di modificare le scelte fatte
- non aver esercitato alcuna coercizione od influenza indebita nella richiesta del presente consenso
- avere fornito al paziente informazioni su come i risultati della sperimentazione gli/le saranno resi noti

Luogo e data

Ora

Nome Cognome (stampatello) del medico che ha fornito le Firma (e timbro)
informazioni e che ha raccolto il consenso

Il presente modulo è parte integrante e deve essere conservato
insieme al modulo informativo per il consenso informato



Regione del Veneto

AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITÀ PADOVA

Via Giustiniani, 1 – 35128 PADOVA – Tel. + 39 049 8211111

Cod.Fisc./P.IVA 00349040287 – www.aopd.veneto.it – P.E.C.: protocollo.aopd@pecveneto.it

Didas di Medicina
UOC Clinica Medica III
Centro per lo Studio e il Trattamento Integrato dell'Obesità
Direttore: Prof. Roberto Vettor

**Informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali nell'ambito della
Studio Clinico ai sensi del Regolamento (UE) 2016/679
Art 13 e 14 del Regolamento (UE) 2016/679, Regolamento generale sulla protezione dei dati -
GDPR**

Gentile Signore/Signora,

Le è stato proposto di partecipare allo *Studio Clinico osservazionale non interventistico retrospettivo*

Titolo completo dello Studio	Valutazione dell'artropatia in pazienti affetti da acromegalia
Codice protocollo	NA
Centro di sperimentazione	UOC Clinica Medica 3
Sperimentatore principale	Pietro Maffei
Contatti dello Sperimentatore principale	pietro.maffei@unipd.it

La *Studio Clinico* ha come finalità quella di valutare il grado di osteoartrosi in una popolazione di pazienti affetti da acromegalia

La partecipazione allo *Studio Clinico* comporterà un trattamento dei suoi dati personali.

Con questo documento, ai sensi dell'art. 13 e 14 del Regolamento UE 2016/679 (di seguito per brevità "GDPR"), Le forniamo le informazioni necessarie per comprendere come avverrà il trattamento dei suoi dati personali, al fine di consentirLe di decidere liberamente e consapevolmente se acconsentire o meno a tale trattamento in relazione allo Studio i cui dati vengono sotto indicati.

1. Titolari del trattamento

I Titolari del trattamento dei Suoi dati personali, nell'ambito dello Studio sono:

- l'**Azienda Ospedale-Università Padova**, con sede legale in via Giustiniani n. 1, 35128 Padova (ITALIA), C.F. e P.IVA 00349040287, tramite il Centro di sperimentazione *UOC 3* che tratterà i suoi dati identificativi e di salute;
- il **Promotore dello Studio Clinico: l'Azienda Ospedale-Università Padova**, con sede legale in via Giustiniani n. 1, 35128 Padova (ITALIA), C.F. e P.IVA 00349040287, tramite il Centro di sperimentazione *UOC Clinica Medica 3* tratterà i suoi dati identificativi e di salute;

Azienda Ospedale – Università Padova, Clinica Medica III, Via Giustiniani 1 – 35128 Padova Tel. +39 049 8211111

Ambedue, tratteranno, in qualità di **autonomi titolari**, ciascuno per gli ambiti di propria competenza e in accordo alle responsabilità previste dalle norme della buona pratica clinica (D.lgs. 211/2003) e alla normativa in materia di protezione dei dati personali (GDPR 679/2016 e D.Lgs. 196/2003 come modificato dal D.Lgs. 101/2018) e alle Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008), i Suoi dati personali, come specificato al punto 3.

2. Responsabile della protezione dei dati.

I dati di contatto del Responsabile della Protezione dei Dati, ai sensi dell'art. 37 del GDPR sono:

- per l'Azienda Ospedale- Università Padova è rpd.aopd@aopd.veneto.it; - per il Promotore è _rpd.aopd@aopd.veneto.it;

3. Categorie di dati oggetto del trattamento, finalità del trattamento, base giuridica del trattamento.

I dati trattati nell'ambito dello Studio Clinico sono quelli personali (anagrafici e di contatto), quelli riguardanti dati particolari quali quelli sulla salute e altri dati relativi a il suo stile di vita e alla sua patologia soltanto nella misura in cui sono indispensabili in relazione all'obiettivo dello *Studio Clinico*.

I dati personali che fornirà per le finalità che Le sono state sopra descritte verranno trattati sulla base del Suo espresso consenso, che costituisce, quindi, la base giuridica per rendere lecito il trattamento, ai sensi dell'art. 6, par. 1 lett. a) e dell'art. 9, par. 2 lett. a) del GDPR. Il trattamento dei dati personali relativi alla sua salute, al suo stile di vita ed alla sua patologia di acromegalia è indispensabile allo svolgimento della *Studio Clinico*: il rifiuto di conferirli non Le consentirà di parteciparvi, fermo restando che la partecipazione è assolutamente libera e volontaria e l'eventuale mancato consenso al trattamento dei dati non avrà alcun riflesso sulla Sua possibilità di accedere alle cure mediche presenti e future.

In qualsiasi momento potrà decidere di revocare il consenso ed in tal caso lo Sperimentatore interromperà il Trattamento e ne darà comunicazione al Promotore. La revoca del consenso non pregiudica la liceità del Trattamento dei Dati effettuato prima della revoca stessa.

4. Modalità di trattamento dei dati ed eventuali destinatari o categorie di destinatari dei dati personali.

In relazione alle suddette finalità i dati indicati saranno trattati (consultati, comunicati, raccolti, gestiti, distrutti, conservati ecc) con modalità cartacea o elettronica, in modo da garantire la sicurezza e la riservatezza dei dati stessi.

I suoi dati raccolti nel corso dello *Studio Clinico* saranno trattati (consultati, raccolti, gestiti e conservati, ecc.) dai titolari e dal relativo personale autorizzato e istruito, soggetti designati dal Promotore quali Responsabili del trattamento ai sensi dell'art. 28 del GDPR, nell'ambito dello studio.

La Sua partecipazione allo *Studio Clinico* implica che, in conformità alla normativa vigente, oltre al Responsabile scientifico e allo staff del Centro di sperimentazione UOC 3, anche il personale del Promotore o delle società esterne che eseguono per suo conto il monitoraggio e la verifica dello Studio Clinico, il Comitato etico e le autorità sanitarie italiane e straniere, potranno, nei casi previsti dalla Legge, conoscere i dati identificabili che La riguardano, contenuti anche nella Sua documentazione clinica originale, con modalità tali da garantire la riservatezza della Sua identità, fermo restando che la raccolta, la trasmissione al Promotore, come ogni altro trattamento, avverrà in forma pseudonimizzata come sopra riportato.

Il personale medico e autorizzato del Centro di sperimentazione, infatti, provvederà, a sostituire il nominativo con un codice secondo un processo chiamato "pseudonimizzazione". Soltanto il personale autorizzato del Centro di riferimento possiede la chiave di decrittazione che, se necessario, può essere utilizzata per ricollegare i dati pseudonimizzati al Suo nominativo, come in caso di visita di controllo, ispezione o audit da parte delle Autorità di controllo (AIFA e Comitati Etici).

Alla conclusione della *Studio Clinico* i dati saranno diffusi solo in forma rigorosamente anonima, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici senza che si possa ricondurre il dato alla Sua persona.

5. Periodo di conservazione dei dati.

I Suoi dati personali oggetto del trattamento saranno conservati dall'Azienda Ospedale-Università Padova e dal Promotore per un periodo di 5 anni dalla conclusione dello *Studio Clinico* in conformità a quanto previsto dal protocollo dello *Studio Clinico* e comunque per il periodo necessario a soddisfare lo scopo per il quale sono stati raccolti. Al termine di tale periodo, i dati personali saranno eliminati o conservati in forma anonimizzata, nel rispetto del principio di limitazione della conservazione di cui all'art. 5, par. 1, lett. e) del GDPR.

In ogni caso, presso i soggetti esterni che eventualmente collaborano con il Promotore per la gestione, l'elaborazione e/o l'analisi statistica, i dati vengono conservati per il solo periodo di tempo non superiore a quello necessario a concludere le attività affidate e successivamente distrutti.

I suoi dati di contatto potranno essere utilizzati, nel corso del periodo di conservazione suindicato, qualora Lei abbia rilasciato lo specifico consenso, per informarla su eventuali ulteriori attività di studio e ricerca.

6. Trasferimento dei dati al Promotore con sede in UE o con sede extra-UE oppure ad organizzazioni internazionali.

I Suoi dati saranno trasmessi al Promotore dello *Studio Clinico* che ha la propria sede legale in un Paese dell'Unione Europea. Il Promotore potrà trasferire i dati ad affiliate del gruppo societario e a terzi operanti per suo conto, in paesi al di fuori dell'Unione Europea, ma tale trasferimento potrà essere effettuato soltanto nel rispetto delle condizioni di cui al Capo V del GDPR, in particolare mediante: Decisione di adeguatezza emanata dall'Unione Europea;

7. Esercizio dei Suoi diritti.

Potrà esercitare i diritti cui indicati dagli artt. 15-22 del Regolamento EU 2016/679:

- di accedere ai Suoi dati personali;
- integrarli,
- aggiornarli,
- rettificarli,
- cancellarli ai sensi dell'art. 17 del GDPR dove non sussista una delle deroghe di cui al paragrafo 3; - diritto di ottenere la limitazione del trattamento (art. 18 del GDPR);
- il diritto di opporsi al trattamento;
- revocare il consenso in qualsiasi momento qualora il trattamento sia basato sul suo consenso esplicito.

Lei potrà esercitare i diritti sopra elencati rivolgendosi anche senza formalità (mail, lettera ecc.) direttamente al Centro di sperimentazione, nella persona delegata al trattamento dei dati Dott. Pietro Maffei pietro.maffei@unipd.it

Tali diritti potranno essere esercitati contattando il Titolare del trattamento Responsabile per la Protezione dei dati Personali (RPD) al seguente indirizzo e-mail: rp.d.aopd@aopd.veneto.it. Oltre ad esercitare i diritti sopra elencati, Lei ha anche il diritto di proporre reclamo all'Autorità di Controllo competente in materia, Garante per la Protezione dei Dati Personali (www.garanteprivacy.it).

Io sottoscritto Responsabile scientifico/Collaboratore del Responsabile scientifico, Dr/Dr.ssa _____ confermo di aver letto al paziente _____ la Nota Informativa al trattamento dei dati personali al paziente sopra indicata, di aver risposto alle domande che ha formulato e verificato che ne ha compreso il contenuto nella piena capacità di intendere e volere.

Nome e Cognome _____

Firma _____

Data _____

DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Con riferimento allo Studio

Titolo completo dello Studio	Valutazione dell'artropatia in pazienti affetti da acromegalia
Codice protocollo	NA
Centro di sperimentazione	UOC Clinica Medica 3
Sperimentatore principale	Prof. Maffei Pietro
Contatti dello Sperimentatore principale	pietro.maffei@unipd.it

Il sottoscritto paziente/interessato del trattamento _____ **nato a** _____, **residente in**

letta e compresa l'informativa resa ai sensi di cui all'art. 13 del Regolamento EU 2016/679, fornitami congiuntamente al presente documento di cui è parte integrante e di aver ricevuto tutte le informazioni comprensibili ed esaurienti e le risposte alle domande da me formulate, per il quale viene rilasciata la presente dichiarazione:

a) **acconsento** **non acconsento**
al trattamento dei miei dati personali inerenti allo *Studio Clinico* nei limiti e con le modalità indicate nell'informativa fornitami con il presente documento.

b) **acconsento** **non acconsento**
a conoscere eventuali informazioni inattese che durante lo *Studio Clinico*, dovessero emergere a mio carico.

c) **acconsento** **non acconsento**

ad essere contattato, nel corso del periodo di conservazione di cui al precedente Punto 5, per essere informato su eventuali ulteriori attività di studio e ricerca.

Nome e Cognome dell'interessato _____

Firma dell'interessato _____

Data _____