



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea
Dipartimento di Endocrinologia
**“Impatto del deficit di GH e della sua terapia
sulla qualità del sonno”**

Relatrice

Ch.ma Prof.ssa Mara Boschetti

Correlatrice

Dott.ssa Ilaria Patelli

Candidato

Lorenzo Giardino

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO	1
1. INTRODUZIONE	3
1.1. Fisiologia dell'ipofisi	3
1.1.1. Prolattina	4
1.1.2. Ormone Adrenocorticotropo.....	4
1.1.3. Gonadotropine.....	4
1.1.4. Ormone Tireotropo	5
1.1.5. Ormone della crescita.....	5
1.2. Ipopituitarismo	6
1.2.1. Ipopituitarismo congenito e da anomalie dello sviluppo	7
1.2.2. Ipopituitarismo Acquisito	7
1.2.3. Manifestazioni Cliniche e Diagnosi.....	11
1.3. Deficit di GH	12
1.3.1. Deficit di GH nel bambino	12
1.3.2. Diagnosi del deficit di GH nel bambino	13
1.3.3. Deficit di GH nell'adulto	13
1.3.4. Diagnosi del deficit di GH nell'adulto	14
1.3.5. Trattamento del deficit di GH.....	15
1.3.6. Analoghi del GH Long Acting.....	17
1.4. Il Sonno	18
1.4.1. Stadi del ciclo sonno-veglia	18
1.4.2. Ritmo circadiano e ultradiano del sonno.....	19
1.4.3. Funzioni del sonno	20
1.4.4. Disturbi del sonno	21
1.5. Correlazione tra Deficit di GH e Sonno	24
2. SCOPO DELLO STUDIO	28
3. MATERIALI E METODI	29
3.1 Pazienti e Terapia	29
3.2 Caratteristiche Cliniche ed Antropometriche	30
3.3 Esami Ematochimici	30

3.4	Qualità del sonno	31
3.5	Analisi Statistica.....	33
4.	RISULTATI	34
4.1	Confronto tra pazienti con GHD e il gruppo di controllo	34
4.2	Studio della coorte di pazienti GHD e confronto tra i questionari e le variabili.....	38
5.	DISCUSSIONE	48
6.	CONCLUSIONI	53
	BIBLIOGRAFIA	55

RIASSUNTO

Presupposti allo studio: Il deficit di GH è una condizione derivante da un'insufficiente produzione ipofisaria di ormone della crescita: se non trattato, causa nei pazienti pediatrici nanismo armonico, mentre nell'adulto variazioni della composizione corporea, del metabolismo lipidico e disfunzioni cardiovascolari. Perciò è necessario un trattamento sostitutivo basato sulla somministrazione di GH ricombinante a dosaggi variabili in base ad età, sesso e BMI.

Scopo dello studio: Sono note in letteratura le reciproche interazioni tra l'asse del GH e l'architettura del sonno: lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'impatto del deficit di GH e della sua terapia sostitutiva sulla qualità del sonno.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 32 pazienti adulti con deficit di GH in terapia con rGH (GH ricombinante) a dosaggio stabile, sottoposti ad esame clinico e dosaggio di IGF-1; i pazienti hanno compilato quattro questionari che indagavano la qualità del sonno (PSQI), la gravità dell'insonnia (ISI), la sonnolenza diurna (ESS) e le preferenze del paziente rispetto ai ritmi circadiani (MEQ). Le risposte sono state confrontate con quelle di un gruppo di controllo di 32 soggetti sani omogenei per età e sesso.

Risultati: Dal confronto con il gruppo di controllo è emerso che nel PSQI ($p = 0.02$) e nell'ISI ($p = 0.05$) i pazienti con GH hanno totalizzato punteggi inferiori indicativi di una miglior qualità del sonno e di minor insonnia. Non sono risultate differenze statisticamente significative per il MEQ e l'ESS. Non sono inoltre emerse correlazioni tra il punteggio dei questionari e l'età, il sesso, il body mass index, i livelli di IGF-1 e la posologia di GH.

Conclusioni: I pazienti con deficit di GH in terapia con rGH presentano, rispetto al gruppo di controllo, una migliore qualità soggettiva del sonno e una inferiore gravità di insonnia, mentre risulta sorprendentemente sovrapponibile la sonnolenza diurna tra i due gruppi.

ABSTRACT

Background: GH deficiency is a condition resulting from insufficient pituitary production of growth hormone: if untreated, it causes harmonic dwarfism in pediatric patients, while in adults it causes changes in body composition, lipid metabolism and cardiovascular dysfunction. Therefore, a replacement treatment based on the administration of recombinant GH at doses varying based on age, sex and BMI is necessary.

Aim of the study: The reciprocal interactions between the GH axis and sleep architecture are known in the literature: the aim of our study is to evaluate the impact of GH deficiency and its replacement therapy on sleep quality.

Protocols and methods: 32 adult patients with GH deficiency were enrolled on therapy with rGH (recombinant GH) at a stable dose, subjected to clinical examination and IGF-1 dosage; patients completed four questionnaires investigating sleep quality (PSQI), insomnia severity (ISI), daytime sleepiness (ESS) and patient preferences regarding circadian rhythms (MEQ). The responses were compared with those of a control group of 32 healthy subjects of the same age and sex.

Results: From the comparison with the control group, it emerged that in the PSQI ($p = 0.02$) and in the ISI ($p = 0.05$) patients with GH achieved lower scores indicative of better sleep quality and less insomnia. There were no statistically significant differences for the MEQ and ESS. Furthermore, no correlations emerged between the questionnaire scores and age, sex, body mass index, IGF-1 levels and GH dosage.

Conclusions: Patients with GH deficiency on rGH therapy present, compared to the control group, a better subjective quality of sleep and a lower severity of insomnia, while daytime sleepiness is surprisingly comparable between the two groups.

1. INTRODUZIONE

1.1. Fisiologia dell'ipofisi

L'ipofisi è un organo impari di circa 500 mg contenuto in una loggia osteofibrosa ricavata sulla superficie superiore dello sfenoide, al centro della sella turcica. Essa è formata da due lobi, il lobo anteriore o adenoipofisi e il lobo posteriore o neuroipofisi, distinti sia anatomicamente che funzionalmente¹.

L'adenoipofisi può essere definita "ghiandola coordinatrice" poiché insieme all'ipotalamo controlla le complesse funzioni regolatrici di molte altre ghiandole endocrine. Nell'uomo costituisce l'80% dell'ipofisi e origina dalla tasca di Rathke (estroflessione ectodermica dell'orofaringe).

La neuroipofisi è invece costituita da fibre nervose demielinizzate che originano dai nuclei sovraottico e paraventricolare: dai neuroni di tali nuclei hanno origine i granuli secretori che si accumulano a livello della neuroipofisi. I granuli contengono gli ormoni secreti dalla neuroipofisi tramite un meccanismo di esocitosi, ovvero l'ormone antidiuretico (ADH) e ossitocina.

L'adenoipofisi invece produce sei ormoni principali: la prolattina (PRL), l'ormone della crescita (GH), l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolostimolante (FSH) e l'ormone tireostimolante (TSH).

Gli ormoni ipofisari sono secreti in maniera pulsatile a partire da una serie di fattori rilasciati dall'ipotalamo e ognuno di questi ormoni determina poi specifiche risposte in diversi tessuti bersaglio periferici. I prodotti ormonali

di questi ultimi esercitano infine un feedback sia a livello ipotalamico che ipofisario al fine di modulare la funzione ipofisaria stessa. Ogni ormone dell'ipofisi anteriore viene regolato in maniera univoca e ciascuno presenta caratteristiche di secrezione altamente specifiche².

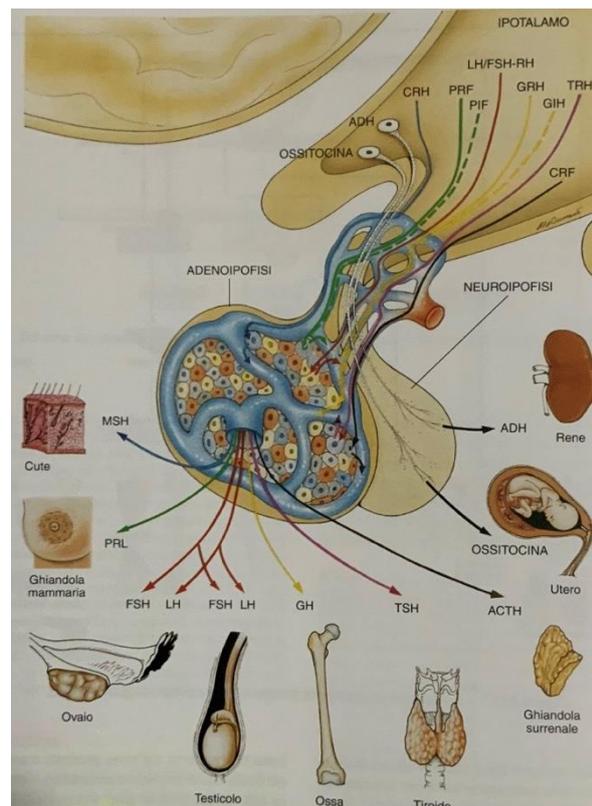


Figura 1 Anatomia dell'ipofisi, tratta da Trattato di Anatomia Umana.

1.1.1. Prolattina

La prolattina è una proteina di 198 aminoacidi sintetizzata dalle cellule lattotrope, che costituiscono il 20% della popolazione cellulare dell'ipofisi anteriore. La secrezione di PRL avviene in maniera pulsatile con picchi più alti durante il sonno REM, mentre il picco dei livelli sierici si osserva tra le 4 e le 6 del mattino.

Il rilascio di prolattina viene inibito dalla secrezione di dopamina, dai glucocorticoidi e dall'ormone tiroideo. Lo stimolo di secrezione viene invece mediato dal TRH, dal VIP, e da plurime sollecitazioni come la gravidanza, l'allattamento, l'esercizio fisico, i pasti e i rapporti sessuali.

Per quanto riguarda gli organi bersaglio, la prolattina a livello della mammella determina la proliferazione dell'epitelio lobuloalveolare e induce e in seguito mantiene la lattazione. La PRL inoltre riduce la funzione riproduttiva e l'impulso sessuale sopprimendo la secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine a livello ipotalamico (GnRH) e la secrezione delle gonadotropine ipofisarie (LH e FSH)².

1.1.2. Ormone Adrenocorticotropo

L'ormone adrenocorticotropo (ACTH) è una proteina di 39 aminoacidi secreta dalle cellule corticotrope, che costituiscono il 20% circa della popolazione cellulare ipofisaria. L'ACTH deriva da un precursore, la pro-opiomelanocortina (POMC), il cui gene codificante viene inibito dai glucocorticoidi e stimolato dall'ormone di rilascio dell'ACTH (CRH), dall'arginina-vasopressina, e dalle citochine proinfiammatorie, tra cui l'IL-6. Il CRH è dunque il principale fattore stimolante la sintesi e il rilascio di ACTH, e viene sintetizzato nel nucleo paraventricolare e nei centri cerebrali superiori. La secrezione di ACTH è pulsatile e presenta un ritmo circadiano, con picco alle 6 del mattino e nadir intorno alla mezzanotte.

La principale funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è quella di mantenere l'omeostasi metabolica e di mediare la risposta neuroendocrina allo stress. L'ACTH induce la steroidogenesi nella corteccia surrenale².

1.1.3. Gonadotropine

Le gonadotropine, LH ed FSH, sono due ormoni prodotti dalle cellule gonadotrope che costituiscono circa il 10% della popolazione cellulare ipofisaria. La loro sintesi e secrezione è regolata dal GnRH

ipotalamico secreto a impulsi ogni 60-120 minuti: la modalità pulsatile del GnRH è fondamentale per la produzione continua degli ormoni, mentre la produzione continua di GnRH provoca la desensibilizzazione delle cellule gonadotrope.

Nelle donne, l'esposizione cronica agli estrogeni ha un effetto inibitorio sulla secrezione di gonadotropine, mentre il livello crescente di estrogeni esercita un feedback positivo che aumenta l'ampiezza e la frequenza di secrezione delle gonadotropine; invece il progesterone riduce la frequenza della pulsatilità ma esalta la risposta delle gonadotropine al GnRH, Nei maschi il testosterone agisce sulla secrezione di gonadotropine attraverso un feedback negativo.

Le gonadotropine agiscono sull'ovaio e sul testicolo inducendo lo sviluppo e la maturazione delle cellule germinali e la sintesi degli ormoni sessuali. Nella donna l'FSH regola lo sviluppo dei follicoli ovarici e stimola la produzione di estrogeni da parte dell'ovaio, mentre l'LH è responsabile dell'ovulazione e del mantenimento del corpo luteo. Nell'uomo l'LH induce la secrezione di testosterone da parte delle cellule di Leydig, mentre l'FSH stimola lo sviluppo dei tubuli seminiferi e regola la spermatogenesi².

1.1.4. Ormone Tireotropo

L'ormone tireotropo (TSH) è secreto dalle cellule tireotrope che costituiscono il 5% della popolazione cellulare ipofisaria. La sua sintesi è stimolata dal fattore di rilascio ipotalamico TRH, mentre gli ormoni tiroidei, la dopamina, la somatostatina e i glucocorticoidi ne sopprimono la secrezione.

Il TSH viene secreto in modo pulsatile, anche se, rispetto alla pulsatilità delle altre tropine, la sua escursione è molto più modesta. Esso ha la funzione di stimolare la sintesi e il rilascio degli ormoni tiroidei da parte della tiroide².

1.1.5. Ormone della crescita

L'ormone della crescita (GH) è secreto dalle cellule somatotrope che costituiscono circa il 50% della popolazione cellulare dell'adenoipofisi.

La secrezione del GH avviene sotto un controllo complesso di fattori ipotalamici e periferici: essa viene stimolata dall'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH), che è un peptide ipotalamico di 44 aminoacidi. La grelina, e gli agonisti sintetici del recettore GHS-R esercitano un effetto di induzione sul GHRH e sono in grado di stimolare direttamente il rilascio di GH. La

somatostatina invece inibisce la secrezione di GH. Il GHRH viene secreto per impulsi che stimolano la secrezione di GH, mentre la somatostatina è responsabile del tono basale di secrezione di GH. L'IGF-I, il mediatore periferico del GH, ha un'azione di feedback negativo sul GH così come un eccesso cronico di glucocorticoidi.

La secrezione di GH avviene in modo pulsatile, con livelli massimi misurabili durante la notte, in particolare all'inizio del sonno. Il tasso di secrezione dell'ormone decresce nel corso degli anni tanto che nella mezza età i livelli ormonali sono pari al 15% di quelli rilevabili nella pubertà.

Il GH promuove la sintesi proteica e la ritenzione di azoto e riduce la tolleranza glucidica antagonizzando l'azione dell'insulina; stimola la lipolisi, provocando una conseguente riduzione della massa grassa viscerale e un aumento della massa magra. Il GH, inoltre, induce ritenzione di acqua, sodio e potassio e provoca l'elevazione di livelli sierici di fosfato inorganico.

Nel bambino la principale funzione fisiologica del GH è quella di promuovere l'accrescimento lineare, e l'azione del GH è mediata dal legame al suo recettore periferico espresso principalmente a livello epatico e in quantità modeste nel muscolo, nell'osso e nel tessuto adiposo. Il recettore del GH, una volta attivato, induce la trascrizione dell'IGF-I, un polipeptide di 70 aminoacidi sintetizzato soprattutto a livello epatico. L'IGF-I è prodotto anche dal muscolo e dall'osso, a livello dei quali svolge un'azione paracrina².

1.2. Ipofuitarismo

L'ipofuitarismo deriva da un'insufficiente produzione di uno o più ormoni secreti dall'ipofisi anteriore: può essere dovuto a patologie ereditarie, ma più comunemente è un disturbo acquisito che riflette l'effetto compressivo di tumori sellari o la conseguenza di processi traumatici, infiammatori o danni vascolari a carico di ipotalamo o ipofisi².

La prevalenza dell'ipofuitarismo è di circa 45 casi per 100000 con un'incidenza di circa 4 casi per 100000 all'anno³.

1.2.1. Ipopituitarismo congenito e da anomalie dello sviluppo

- **Displasia Ipofisaria**

La displasia ipofisaria può determinare uno sviluppo aplastico, ipoplastico o ectopico della ghiandola stessa.

- **Mutazioni di fattori tessuto-specifici**

I fattori di trascrizione Pit-1 e PROP1 hanno un ruolo determinante nello sviluppo e differenziazione delle linee cellulari ipofisarie: mutazioni nei geni che codificano tali fattori di trascrizione possono dare deficit combinati di GH, prolattina e TSH (PT-1), oppure GH, prolattina, TSH e gonadotropine (PROP1).

- **Disfunzioni di sviluppo ipotalamico**

Sindrome di Kallman → dovuta ad un deficit di sintesi di GnRH ipotalamico, associata ad anosmia o iposmia. Inizialmente la causa genetica era stata identificata in mutazioni inattivanti del gene KAL sul cr X, ma successivi studi hanno evidenziato un'altra dozzina di anomalie genetiche causanti un deficit isolato di GnRH.

Sindrome Bardet-Biedl → Disturbo caratterizzato dall'associazione tra ritardo mentale, anomalie renali, obesità e malformazioni delle mani e piedi: oltre a questi, nel 75% dei maschi e nel 50% delle femmine è presente un deficit di GnRH.

Mutazioni della Leptina e del Recettore della Leptina → questi deficit comportano alterazioni ipotalamiche, quali iperfagia, obesità e ipogonadismo centrale.

Sindrome Prader Willi → Sindrome causata da mutazioni nei geni SNRPN, NECDIN e di altri geni situati sul cromosoma 15q. essa è associata a ipogonadismo ipogonadotropo, iperfagia, obesità, ipotonia muscolare, ritardo mentale e diabete mellito².

1.2.2. Ipopituitarismo Acquisito

L'ipopituitarismo può essere la conseguenza di numerosi eventi: traumi accidentali o chirurgici; eventi vascolari; neoplasie ipotalamiche o ipofisarie; malattie infiammatorie; malattie infiltrative; radiazioni.

- **Malattie infiltrative Ipotalamiche**

Queste comprendono la sarcoidosi, l'istiocitosi X, l'amiloidosi e l'emocromatosi, le quali inducono un danno neuronale e biochimico a livello sia ipotalamico che ipofisario.

- **Lesioni Infiammatorie**

Il danno ipofisario e un deficit ormonale si osservano in infezioni croniche come la tubercolosi, le infezioni fungine opportunistiche associate all'AIDS e la sifilide terziaria.

- **Irradiazione Cranica**

L'irradiazione cranica può provocare nel tempo una disfunzione sia ipotalamica che ipofisaria, specialmente in bambini e adolescenti, che sono più suscettibili ai danni legati all'irradiazione terapeutica dei distretti cranio, testa, collo. La probabilità di sviluppare un deficit è correlata alla dose di irradiazione e al tempo intercorso dal termine dell'irradiazione stessa (fino a 2/3 dei pz irradiati con una dose di 50 Gy sviluppa deficit endocrini). Lo sviluppo di ipopituitarismo avviene circa dopo 5-15 anni dopo l'irradiazione e il primo deficit ad instaurarsi è quello di GH, seguito in ordine da quello di gonadotropine e ACTH.

- **Ipofisite Linfocitaria**

Questa patologia insorge più frequentemente nel post partum, il deficit risultante può essere transitorio o permanente e spesso associato a sintomi da effetto massa quali cefalea e disturbi visivi.

- **Apoplessia Ipofisaria**

Eventi vascolari emorragici acuti inraipofisari possono insorgere in un adenoma preesistente, oppure nel periodo post partum (Sindrome di Sheehan), o ancora in associazione a diabete, ipertensione e shock acuto. L'apoplessia è conseguenza della fisiologica iperplasia della ghiandola ipofisaria che avviene durante la gravidanza e che aumenta di per sé il rischio di emorragia e infarto.

- **Sella Vuota**

Nonostante questi pazienti possano mantenere una funzione ipofisaria normale data da una rima di tessuto ipofisario funzionante, l'ipopituitarismo può insorgere in maniera insidiosa².

- **Tumori ipofisari**

Gli **adenomi ipofisari** sono le cause più frequenti sia di sindromi ipersecretive che iposecretive di ormoni ipofisari nell'adulto e corrispondono a circa il 15% di tutte le neoplasie intracraniche e hanno una prevalenza di circa 80/100000⁴.

Sono neoplasie benigne che derivano da una delle cinque sottopopolazioni cellulari ipofisarie e possono essere costituite da un singolo tipo cellulare oppure possono includere diverse cellule con caratteristiche miste tra le diverse sottopopolazioni.

I tumori secernenti presentano una secrezione autonoma che risponde in maniera inferiore ai normali meccanismi di feedback inibitorio e la produzione ormonale non è sempre correlata alla massa tumorale (piccoli adenomi secernenti potrebbero causare significative alternazioni cliniche e ormonali e viceversa grandi adenomi che producono quantità inferiori di ormoni potrebbero essere clinicamente silenti e non diagnosticati qualora non creassero effetti massa e/o compressivi sulle strutture circostanti).

Circa 1/3 di tutti gli adenomi sono invece clinicamente non secernenti e non producono sindromi ipersecretive specifiche⁴.

I tumori ipofisari possono inoltre associati a parecchie sindromi familiari quali:

- Neoplasie endocrine multiple (MEN) 1: sindrome autosomica dominante caratterizzata da una predisposizione genetica allo sviluppo di neoplasie ipofisarie, paratiroidi e pancreatiche. La MEN1 è causata da una mutazione inattivante di MENIN, un gene costitutivamente attivato a livello del cromosoma 11q13.
- Complesso di Carney: caratterizzata da alterazioni cutanee, mixomi e neoplasie endocrine che includono tumori ipofisari, testicolari e surrenali.
- Sindrome di McCune-Albright: caratterizzata da displasia poliostotica fibrosa, chiazze cutanee pigmentate e una varietà di disordini endocrini, quali acromegalia e adenomi surrenalici.
- Acromegalia familiare: raro disturbo in cui i familiari affetti possono manifestare acromegalia o gigantismo.
- **Altre masse sellari**
- Craniofaringiomi: sono masse cistiche soprasellari derivanti dalla tasca del Rathke che si manifestano con cefalea, deficit del campo visivo, variabili gradi di ipopituitarismo, ma anche vomito, papilledema, idrocefalo e deterioramento cognitivo con alterazioni della personalità.
- Cordomi: si caratterizzano per erosione ossea, invasività locale e calcificazioni.
- Meningiomi: quando nascono nella regione sellare sono difficilmente distinguibili da adenomi ipofisari non secernenti.
- Metastasi ipofisarie: si manifestano in circa il 3% dei pazienti neoplastici, derivano principalmente dal cancro della mammella.
- Amartomi e Gangliocitomi Ipotalamici: possono derivare dagli astrociti, oligodendrociti, e neuroni con vari gradi di differenziazione e possono andare a ipersecretere neuropeptidi ipotalamici quali GnRH, GHRH e CRH. Raramente gli amartomi possono associarsi ad

anomalie craniofacciali, ano imperforato e disordini cardiaci, polmonari e renali andando a configurare la sindrome di Pallister-Hall.

- Gliomi ipotalamici e ottici: si manifestano principalmente nell'infanzia con anomalie visive.
- Tumori a cellule germinali cerebrali: quali disgerminomi e germinomi, teratomi e coriocarcinomi⁴.

Tabella 1, Cause Principali di Ipopituitarismo

<u>EZIOLOGIA IPOPITUITARISMO</u>	
<u>Anomalie strutturali-di sviluppo</u>	Displasia-Aplasia ipofisaria, Sella vuota, Difetti di fattori di trascrizione, Disordini Ipotalamici Congeniti (S.Prader-Willi, S.Kallmann, S.Bardet-Biedl)
<u>Cause Traumatiche</u>	Interventi chirurgici, Irradiazione Cranica, Traumi Cranici
<u>Neoplasie</u>	Adenomi Ipofisari, Masse Sellari, Cisti del Rathke, Craniofaringiomi, Meningiomi, Amartomi, Gangliocitomi, Metastasi ipofisarie
<u>Cause Infiltrativo-Infiammatorie</u>	Ipofisite Linfocitaria, Sarcoidosi, Emocromatosi, Istiocitosi X, Ipofisite Granulomatosa
<u>Cause Vascolari</u>	Apoplessia ipofisaria, Danni vascolari correlati alla gravidanza, Arteriti
<u>Infezioni</u>	Tubercolosi, Toxoplasmosi

1.2.3. Manifestazioni Cliniche e Diagnosi

Le manifestazioni cliniche dell'ipopituitarismo dipendono dal tipo di ormoni interessati e dall'estensione del danno.

Il deficit di GH provoca ritardo di crescita nei bambini e principalmente alterazioni della composizione corporea negli adulti.

Il deficit di gonadotropine porta ad alterazioni del ciclo mestruale associate a infertilità nella donna, mentre nell'uomo causa diminuita funzione sessuale, infertilità e perdita dei caratteri sessuali secondari.

Il deficit di TSH è causa di ritardo di crescita nei bambini e di ipotiroidismo sia nei bambini che negli adulti.

L'insufficienza surrenalica secondaria a deficit di ACTH provoca ipocortisolismo, una condizione potenzialmente letale.

Il deficit di PRL provoca incapacità ad allattare nella donna.

Al deficit di ormoni secreti dall'adenipofisi può anche associarsi il diabete insipido, causato da un deficit di ADH da parte della neuroipofisi.

Per quanto riguarda la diagnosi biochimica di ipopituitarismo, essa viene effettuata attraverso la dimostrazione di ridotti livelli delle singole tropine ipofisarie, associati ad altrettanto ridotti livelli di ormoni periferici.

A volte sono necessari test di stimolo per valutare la riserva ormonale ipofisaria, soprattutto per quanto riguarda gli assi del GH e dell'ACTH².

1.3. Deficit di GH

Le conseguenze della carenza di GH (GHD) sono particolarmente evidenti nel bambino a livello dello scheletro, con un conseguente ritardo di comparsa e di maturazione dei nuclei di ossificazione epifisari e un rallentamento del processo di allungamento delle ossa lunghe a livello delle cartilagini di coniugazione⁵.

La formazione della placca di accrescimento dipende infatti da vari stimoli ormonali, tra cui quello del GH, dell'IGF-I, degli steroidi sessuali, degli ormoni tiroidei, dei fattori di crescita paracrini e delle citochine.

Fattori quali la malnutrizione invece riducono l'attività dei condrociti, aumentano la resistenza al GH e provocano una riduzione dei livelli circolanti di IGF-I e IGFBP3.

La velocità di crescita media è di circa 6 cm/anno nell'infanzia e i picchi di crescita si osservano nella pubertà².

Secondo le statistiche europee, il deficit di GH negli adulti si presenta con un'incidenza annuale di circa 12-19 casi per milione⁶⁻⁷. La prevalenza di GHD dopo un trauma cerebrale è di circa il 12%⁸.

1.3.1. Deficit di GH nel bambino

I neonati con deficit di GH congenito presentano peso e lunghezza normali per l'età gestazionale, alla nascita possono presentare crisi ipoglicemiche severe con convulsioni, iperbilirubinemia combinata, ipotermia e, nei maschi, micropene.

Già dopo il primo anno di vita la velocità di crescita appare rallentata e il ritardo dell'accrescimento si fa severo intorno al 2°- 3° anno di vita. Se non si interviene con l'opportuna terapia, negli anni il bambino assume l'aspetto tipico della bassa statura ipofisaria, caratterizzata dal mantenimento delle normali proporzioni corporee (nanismo armonico): lo sviluppo scheletrico, infatti, avviene in modo proporzionato, ma non corrisponde all'età cronologica del paziente. Le mani e i piedi possono essere estremamente piccoli (acromicria), i tratti del volto rimangono infantili e quest'ultimo è spesso rotondeggiante per l'aumento del tessuto adiposo che interessa anche l'addome e i fianchi.

Lo sviluppo psichico e l'intelligenza sono di solito proporzionati all'età cronologica, anche se in età adulta il paziente potrebbe sviluppare disturbi psichici legati alle difficoltà di inserimento nell'ambiente sociale che incontra a causa del suo aspetto. Se il deficit è limitato al GH la pubertà

può essere ritardata, ma lo sviluppo sessuale è normale. La carenza di GH provoca infine una tendenza all'ipoglicemia che assume maggiore gravità nei casi in cui è associata a deficit di ACTH⁵.

1.3.2. Diagnosi del deficit di GH nel bambino

La definizione di bassa statura si basa sul percentile della statura (< al 3° percentile o inferiore alle - 2 DS per le tabelle di Tunner) e delle velocità di crescita, o ancora sul calcolo del target genetico. L'età ossea è generalmente < 2 DS rispetto all'età cronologica. Oltre a questi parametri auxologici, solo l'approccio biochimico permette di distinguere la bassa statura da deficit di GH rispetto alla bassa statura familiare o ai generici ritardi di crescita frequenti nella popolazione pediatrica. I livelli basali di GH così come quelli di IGF-I non sono diagnostici, ma solo i test dinamici di stimolo possono permettere di fare diagnosi. I test impiegati si suddividono in:

- Fisiologici → studio della pulsatilità notturna, esercizio fisico;
- Farmacologici → test alla clonidina, ipoglicemia insulinica, arginina+ GHRH.

Per definizione un picco di GH < 7ng/mL in due test di stimolo permette di porre diagnosi di deficit di GH. Infine, nei pazienti con diagnosi di deficit di GH, è opportuno valutare anche la restante funzione ipofisaria⁵.

1.3.3. Deficit di GH nell'adulto

Le manifestazioni cliniche del deficit di GH nell'adulto includono variazioni della composizione corporea e del metabolismo lipidico, compromissione della qualità di vita e disfunzioni cardiovascolari. Le alterazioni della composizione corporea comprendono riduzione della massa magra, aumento della massa grassa con deposito selettivo di grasso viscerale intraddominale e rapporto vita-fianchi aumentato. Possono essere inoltre presenti iperlipidemia, alterazioni della funzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa e aumento dei livelli plasmatici di fibrinogeno. La densità ossea si riduce, con conseguente aumento delle fratture².

I pazienti affetti da ipopituitarismo non trattato presentano un maggiore mortalità, lavorano meno spesso a tempo pieno, e anche quando ricevono la terapia sostitutiva, la loro capacità lavorativa rimane inferiore a quella della popolazione generale⁹.

Il Deficit di GH nell'adulto può derivare da una condizione già presente nell'infanzia oppure può comparire in età adulta sotto forma acquisita.

1.3.4 Diagnosi del deficit di GH nell'adulto

Per la diagnosi, il riscontro di valori di GH/IGF1 ridotti non sono sufficienti. Secondo le linee guida¹⁰⁻¹¹ è fondamentale che venga eseguito un test di stimolo che faccia uso di cut-off specifici, corretti secondo il BMI del paziente: i test che possono essere utilizzati sono quello della tolleranza insulinica, il test al glucagone e il test GHRH+arginina.

Qui di seguito i principali test diagnostici:

- Test di tolleranza insulinica: si somministra insulina, 0.05-0.15U/kg ev, dopodichè si eseguono prelievi ematici a 0, 30, 60, 120 minuti per GH e glucosio. Il glucosio dovrebbe scendere sotto 40 mg/dL e il GH dovrebbe essere >3-5 µg/L;
- Test al GHRH+Arginina: si somministra GHRH, 1µg/kg ev seguito da un'infusione di arginina 0.5g/kg dopo 30 minuti. GH dovrebbe salire >4µg/L;
- Test al glucagone: si somministra glucagone 1mg im, dopodichè si eseguono prelievi ematici a 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 e 240 min per GH e glucosio. Il GH dovrebbe salire >3µg/L.

In tutti i test i cut-offs per il GH devono essere correlati al BMI del paziente, e, in particolare:

- Per GHRH+arginina: Normopeso (BMI <25) cutoff GH >11.5 mcg/L, Sovrappeso (BMI 25-30) cutoff GH >8 mcg/L, Obeso (BMI >30) cutoff GH > 4.2 mcg/L¹²;
- Per Glucagone: normopeso (BMI < 25) e sovrappeso (BMI 25-30) con alta probabilità pre test cutoff GH 3 mcg/L; obeso (BMI > 30) e sovrappeso con bassa probabilità cut off GH 1 mcg/L¹³.

Il test di stimolo può essere evitato nel caso in cui vi siano dei criteri che predicono il deficit di GH dell'adulto con elevata specificità¹⁴, quali:

- patologia ipotalamo-ipofisaria organica (es: massa soprasellare trattata con irradiazione o chirurgia), con almeno altri tre assi ipofisari deficitari e con IGF1 ridotto (< -2 SDS);
- alterazioni genetiche a carico degli assi ipotalamo-ipofisari
- patologie strutturali cerebrali a carico di ipotalamo e ipofisi.

Altro aspetto importante è il retesting dei pazienti al passaggio dall'età pediatrica a quella adulta (in particolare coloro con deficit di GH isolato), dopo almeno un mese dalla sospensione della terapia con GH ricombinante¹⁰, fatta eccezione per i casi sopracitati.

1.3.5 Trattamento del deficit di GH

Sia nel bambino che nell'adulto si imposta una terapia sostitutiva con GH ricombinante.

Nel **bambino** si utilizza un dosaggio di circa 0,02-0,05 mg/kg/die sc. La terapia sostitutiva ristabilisce la velocità di crescita nei bambini con deficit di GH a circa 10 cm l'anno. Ovviamente se viene documentata un'insufficienza ipofisaria, gli altri eventuali deficit tropinici devono essere corretti².

Nell'**adulto** il trattamento è offerto a quei pazienti che abbiano un comprovato deficit di GH e che non presentano controindicazioni alla terapia. Si raccomanda una dose di 0.2-0.4 mg/die nei pazienti con età <60 anni e di 0.1-0.2 mg/die per pazienti >60 anni fino al raggiungimento di IGF-I nella norma in base al sesso e all'età. È consigliato titolare le dosi di GH e mantenere i livelli di GH sotto il limite superiore di normalità e ridurre le dosi se compaiono effetti collaterali.

Le dosi iniziali di sostituzione di GH devono essere preferibilmente basse per diminuire uno degli effetti collaterali della terapia, la ritenzione idrica, che si manifesta con un meccanismo dose-dipendente.

Se le donne dimostrano delle caratteristiche di resistenza al GH oppure effettuano un trattamento con estrogeni per via orale, richiedono dosi maggiori di terapia sostitutiva sia all'inizio che durante il mantenimento della terapia¹⁵; analogamente è necessario aumentare il dosaggio terapeutico nei pazienti che presentano come comorbidità l'obesità.

Non è raccomandata invece la somministrazione di GH in pazienti anziani che presentano bassi livelli di IGF-I aggiustati per età e senza una storia di disturbi ipotalamici e/o ipofisari, e per promuovere un miglioramento delle performance sportive.

Il monitoraggio del paziente e la risposta alla terapia si effettua valutando:

- i livelli di IGF-I dopo 6 settimane dall'inizio della terapia e dopo ogni cambiamento della dose; successivamente si valutano ogni 6 mesi;
- peso, circonferenza della vita, pressione e BMI ogni 6 mesi;
- la funzionalità surrenalica e tiroidea ogni 6 mesi;
- il profilo glicemico e lipidico ogni 6 mesi;
- Periodicamente masse residue ipofisarie tramite RM;
- La densità minerale ossea tramite DXA ogni 18 mesi;
- In generale la qualità di vita.

Complessivamente, il trattamento sostitutivo con rGH migliora il metabolismo lipoproteico, la composizione corporea e la densità ossea. Il tessuto adiposo viscerale diminuisce del 9% nelle

pazienti di sesso femminile¹⁶, mentre la massa magra corporea aumenta fino al 7% durante il primo anno di trattamento¹⁷⁻¹⁸. Il miglioramento della forza muscolare è sostenuto per almeno 10 anni¹⁷.

Anche il metabolismo lipidico migliora, con una diminuzione del colesterolo totale ed LDL, un aumento delle HDL, dei trigliceridi e della lipoproteina B100¹⁹.

L'incremento della massa ossea si verifica in 12 mesi, e lo sviluppo di fratture è rallentato nei pazienti che non presentavano precedentemente osteoporosi²⁰.

Per quanto riguarda gli **effetti collaterali** al trattamento sostitutivo con GH, questi si manifestano in circa il 20% dei pazienti che assumono delle dosi raccomandate, e includono ritenzione idrica con edemi periferici, artralgie, mialgie, parestesie, sindrome del tunnel carpale, apnee notturne, disturbi del sonno, dispnea. Se il dosaggio fosse troppo alto, potrebbero insorgere insulino-resistenza con diabete. Sebbene lo sviluppo di nuovi tumori e l'insorgenza di diabete siano motivo di preoccupazione, il profilo di sicurezza del trattamento con GH appare favorevole negli studi di sorveglianza a lungo termine²¹. L'effetto collaterale più serio è una ipertensione intracranica benigna che si presenta attraverso sintomi come mal di testa, soprattutto in età infantile²²⁻²⁵, più raramente in età adulta²⁶.

Il trattamento sostitutivo con GH non sembra aumentare il tasso di ricorrenza di adenomi ipofisari²⁷.

1.3.6 Analoghi del GH Long Acting

Il GH umano ricombinante è stato approvato nel 1985 dall'FDA come terapia sostitutiva in adulti con una storia di disturbi ipotalamo-ipofisari o con un deficit di GH ad esordio infantile sotto forma di iniezioni giornaliere sottocutanee.

Questa modalità di somministrazione frequentemente ha posto una barriera per l'inizio del trattamento o un problema per quanto riguarda l'aderenza alla terapia per alcuni pazienti e ciò ne ha causato una ridotta efficacia terapeutica²⁸⁻²⁹. Inoltre, dato che la terapia sostitutiva con GH è spesso usata per molti anni per raggiungere un ottimale accrescimento nel bambino e rappresenta potenzialmente un trattamento a vita per gli adulti, l'aderenza alla terapia è essenziale per ottenere l'efficacia terapeutica del trattamento.

In aggiunta, è stato dimostrato che la somministrazione a giorni alterni o 3 volte alla settimana è efficace come la somministrazione giornaliera³⁰, e inoltre non è stata notata una evidente differenza nella risposta metabolica alla somministrazione sottocutanea effettuata una volta al giorno, rispetto a due volte al giorno³¹ oppure rispetto ad una somministrazione continua endovena di GH³².

Dunque, dato che si pensa che la frequenza delle iniezioni sia uno dei fattori che contribuiscono alla non aderenza alla terapia in adulti con deficit di GH³³, un programma di dosaggio a frequenza ridotta sarebbe potenzialmente meno gravoso per i pazienti e potrebbe migliorare la compliance. Proprio con questo intento alcune compagnie hanno sviluppato gli "Analoghi del GH Long Acting" (LAGH), che vengono somministrati meno frequentemente rispetto alle iniezioni giornaliere.³⁴⁻³⁶

Per rendere la molecola di GH umano attiva più a lungo, sono stati sviluppati più metodi, che comprendono preparazioni DEPOT, molecole con PEG, composto sotto forma di profarmaci, molecole di GH legate in modo non covalente all'albumina e proteine di fusione del GH.

Al momento in Italia gli analoghi long acting sono già stati approvati nel paziente pediatrico; nell'adulto invece i trial clinici risultano ancora in corso.

1.4. Il Sonno

Il sonno è uno dei comportamenti umani più importanti, tanto che occupa quasi un terzo della nostra vita². Lo possiamo descrivere come una condizione fisiologica che interrompe transitoriamente la veglia³⁷.

1.4.1. Stadi del ciclo sonno-veglia

Il ciclo sonno-veglia si valuta mediante la polisonnografia, ovvero la registrazione simultanea dell'attività elettrica cerebrale (EEG), oculare (EOG), muscolare (EMG), cardiaca, respiratoria e dei movimenti e della posizione corporea nel sonno. La registrazione poligrafica permette di valutare la veglia e i vari stadi del sonno REM e NREM³⁷.

- **La veglia:** la veglia corrisponde allo stato di coscienza vigile e orientato. La veglia attentiva a occhi aperti o durante lo svolgimento di un compito è caratterizzata da un ritmo EEG β (13-20 Hz) di basso voltaggio, a movimenti oculari saccadici o di fissazione e attività EMG tonica o fasica.

La veglia quieta ad occhi chiusi in assenza di compiti è invece caratterizzata da un ritmo α sinusoidale (8-10 Hz) e da una riduzione dell'attività EMG³⁷.

- **Sonno NREM:** Il sonno NREM comprende tre stadi successivi caratterizzati da un progressivo rallentamento dell'attività elettrica cerebrale ed è promosso da neuroni GABAergici che prendono il sopravvento sui neuroni ipotalamici risveglianti e le aree troncoencefaliche del sistema ARAS risvegliante³⁷.

Stadio N1 → Detto stadio di transizione tra la veglia e il sonno, coincide con la comparsa di sonnolenza e corrisponde alla scomparsa del ritmo alpha, progressivamente sostituito da onde di basso voltaggio e frequenza mista, con attività θ . In questo stadio i movimenti oculari rallentano e il tono muscolare si riduce; la capacità di rispondere a stimoli sensoriali è ridotta, ma un soggetto risvegliato in questa fase spesso è convinto di non essersi addormentato; l'attività motoria può persistere per alcuni secondi con improvvise contrazioni muscolari (le scosse ipniche), a volte accompagnate da una sensazione di cadere nel vuoto e da immagini di tipo onirico^{2,37}.

Stadio N2 → Caratterizzato da due fenomeni principali: i fusi del sonno e i complessi K isolati. I primi sono brevi sequenze di onde sinusoidali a ritmo sigma, mentre i secondi sono costituiti da una breve scarica di onde lente puntute trifasiche di notevole ampiezza. In questo stadio sia i movimenti oculari che il tono muscolare sono ridotti, la soglia per il

risveglio è nettamente aumentata e i soggetti risvegliati in questa fase di sonno in genere confermano che stavano dormendo^{2,37}.

Stadio N3→ Lo stadio N3 (che attualmente ingloba i precedenti stadi N3 ed N4) è annunciato dalla comparsa di onde lente δ , ed è caratterizzato da movimenti oculari del tutto assenti e da una attività muscolare ancora più ridotta. Questa fase è anche detta del sonno profondo, perché la soglia del risveglio è molto alta e il risveglio dal sonno in questa fase esita in una certa confusione e l'attività onirica è ridotta o assente. La caratteristica macroscopica di questa fase è il fenomeno cellulare dell'oscillazione lenta, la quale interessa il potenziale di membrana di tutte le cellule corticali. Più il sonno diventa profondo, più l'oscillazione lenta aumenta di ampiezza e di frequenza.^{2,37}

- **Sonno REM:** così definito per la presenza di movimenti rapidi oculari, costituisce la vera e propria fase onirica del sonno, ed è caratterizzata dalla comparsa di:
 - 1) Desincronizzazione diffusa del tracciato EEG simile a quella della veglia con comparsa di attività rapida a basso voltaggio;
 - 2) Appiattimento dell'EMG con atonia muscolare che ci impedisce di vivere i nostri sogni
 - 3) Comparsa all'EOG di movimenti oculari rapidi saccadici e caotici.

L'alternanza di sonno REM con sonno NREM è regolata da due differenti gruppi neuronali GABAergici: i **neuroni REM-on**, colinergici, che vanno a inibire i **neuroni REM-off**, dopaminergici, che invece contribuiscono a inibire i neuroni REM-on³⁷.

1.4.2. Ritmo circadiano e ultradiano del sonno

A regolare la macrostruttura del sonno e il ciclo sonno veglia vi sono diversi processi:

- Il **Processo S (Sleep)**→ di tipo omeostatico, dipende dal precedente periodo di sonno e veglia e si manifesta come una propensione al sonno, una vera e propria pressione che a partire dal risveglio cresce progressivamente con un incremento esponenziale;
- Il **Processo C (Clock circadiano)**→ regolato a livello cellulare, in particolare a livello del nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo. Il processo circadiano è quindi una sinusoidale fatta da momenti di alta e bassa propensione al sonno, regolato attraverso la luce, la quale, attraverso la retina, raggiunge il nucleo soprachiasmatico e va a inibire la produzione di melatonina a livello dell'epifisi. In condizioni di buio invece questo meccanismo viene a

mancare e si avrà la produzione di melatonina e una conseguente maggiore propensione al sonno.

- Il **Processo U (Ultradiano)** → caratterizzato dall'alternarsi tra sonno REM e NREM³⁷.

Nonostante la presenza di questi processi, il sonno nell'uomo cambia notevolmente nel corso della vita e nelle diverse età di sviluppo. Il neonato, infatti, trascorre circa 16-18 ore al giorno dormendo, e presenta un sonno di tipo polifasico in cui ripetutamente si sveglia-mangia-dorme e così via. Man mano che cresce, a circa due-tre anni, il sonno diviene bifasico, con la presenza di un sonno notturno e di sonnellini pomeridiani. In questa fase, inoltre, non solo la quantità di sonno giornaliera si riduce, ma la proporzione di sonno REM raggiunge i livelli adulti (20%). I bambini tra i tre e i nove anni hanno la più alta percentuale di sonno NREM, con soglie per il risveglio particolarmente elevate. Nell'adulto il sonno diviene monofasico, diminuisce inoltre il sonno ad onde lente, mentre nell'anziano il sonno diviene spesso frammentato, aumentano i risvegli notturni, così come i periodi di sonno pomeridiano. Gli anziani tendono dunque a trascorrere più tempo a letto, ma in realtà dormono meno.

1.4.3. Funzioni del sonno

Il sonno è un fenomeno universale, presente e conservato in tutte le specie animali studiate, per cui è probabile che svolga una funzione essenziale, anche se non è ancora certo di quale funzione si tratti. Le principali proposte riguardano il recupero fisico, l'interazione con il sistema immunitario, il risparmio e la ricostituzione del glicogeno astrocitario consumato durante la veglia, il ripristino delle cellule e degli organelli intracellulari usurati, il ristoro dell'efficienza cognitivo-comportamentale esauritasi in veglia e il consolidamento della memoria. In particolare:

- **Immunità, infezioni e sonno:** è noto che le infezioni sistemiche attivano numerose citochine, molte della quali esercitano un effetto ipnoinducente.
- **Termoregolazione e sonno:** i neuroni termosensibili dell'ipotalamo influenzano il sonno e la veglia, e la deprivazione di sonno porta a gravi anomalie della termoregolazione.
- **Funzione sinaptica plastica:** la funzione del sonno sarebbe quella di ripristinare livelli ottimali di interazione sinaptica (downscaling sinaptico) dopo l'aumento globale delle connessioni e del consumo energetico sinaptico che si ha durante la veglia. Il riarrangiamento sinaptico si verifica principalmente nei neuroni coinvolti nella memorizzazione: il sonno, infatti, contribuirebbe a modificare strutturalmente le sinapsi, aumentandone le dimensioni e favorendo l'arricchimento dei recettori post-sinaptici eccitatori, specie nell'ippocampo.

- **Funzione glinfatica:** l'aumento della circolazione glinfatica durante il sonno permette la clearance dei metaboliti neurotossici prodotti durante la veglia, in particolare β -amiloide e i suoi oligomeri implicati nella patogenesi della malattia di Alzheimer³⁷.

1.4.4. Disturbi del sonno

I disturbi del sonno sono uno dei disturbi più diffusi e frequenti nella popolazione, in particolare in Italia vi sono circa 9 milioni di individui affetti da qualche forma di disturbo del sonno³⁷. Poiché i disturbi del sonno riducono l'efficienza complessiva diurna dell'individuo e la qualità di qualunque prestazione professionale, rappresentano complessivamente un problema con pesanti ripercussioni sociali in ogni settore.

DISTURBI DA INSONNIA

“Insonnia” indica sia un sintomo (presente nel 33-50% della popolazione adulta) che un disturbo soggettivo (nel 10-15% della popolazione) che può interessare l'inizio, la durata, il consolidamento o la qualità del sonno, che si verifica nonostante adeguate opportunità di dormire e comporta una qualsiasi perdita dell'efficienza diurna. Va notato inoltre che l'insonnia non è definita in base alla durata del sonno, ma dall'incapacità da parte del paziente di riconoscere il sonno come ristorativo e capace di far sentire riposati il giorno successivo.

Fattori di rischio sono l'avanzare dell'età, il sesso femminile, le comorbidità (mediche, psichiatriche, abuso di sostanze), il lavoro a turni e le problematiche socio-familiari.

L'insonnia può essere **cronica** (dovuta perlopiù a fattori ansiogeni generici che alterano il sonno notturno) quando dura da più di 3 mesi, oppure **di breve durata** quando dura meno di 3 mesi e insorge in seguito ad un evento stressante.

Tali disturbi sono caratterizzati da difficoltà nell'iniziare/mantenere il sonno, da un risveglio che insorge prima di quanto desiderato, da una resistenza ad andare a letto ad un orario appropriato o ancora dalla difficoltà a dormire senza l'intervento di persone che assistano il paziente. Sintomi conseguenti possono essere: fatica/malessere, indebolimento di attenzione, memoria, concentrazione, riduzione delle performance sociali, occupazionali, familiari, disturbi dell'umore con irritabilità, sonnolenza diurna e abulia³⁷.

APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO

Rappresentano il disturbo respiratorio ipnico più frequente e sono caratterizzate da ricorrenti episodi di apnea-ipopnea durante il sonno, la cui causa è una qualsivoglia alterazione anatomica/funzionale delle vie aeree superiori. Le ripetute apnee determinano uno sforzo respiratorio con riduzioni dei valori della saturazione, fluttuazioni della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa sistemica e polmonare, frammentazione del sonno.

L'OSA viene classificata sulla base dell'indice apnea-ipopnea (AHI, ovvero il numero di apnee e ipopnee per ora di sonno) in:

- Lieve se $5 < \text{AHI} < 15$
- Moderata se $15 < \text{AHI} < 30$
- Grave se $\text{AHI} > 30$

I sintomi suggestivi di OSA possono essere distinti in notturni (russamento abituale, pause respiratorie nel sonno testimoniate dal partner, fenomeno del chocking, sonno notturno non riposante e agitato con frequenti movimenti e risvegli) e diurni (eccessiva sonnolenza diurna, cefalea mattutina e xerostomia, difficoltà attentivo-mnesiche, depressione e riduzione delle capacità psicomotorie e della libido³⁷).

La sonnolenza diurna, sintomo più frequente e suggestivo, nonché pericoloso soprattutto in ambito lavorativo e nei tragitti casa-lavoro, è quantificabile mediante questionari standard come, ad esempio, la Scala ESS (Epworth Sleepness Scale), in cui un punteggio totale >10 denota un'eccessiva sonnolenza diurna da indagare tramite adeguato monitoraggio strumentale.

DISTURBI DA IPERSONNOLENZA CENTRALE

I disturbi di questo gruppo sono accomunati dalla sonnolenza diurna, caratterizzata da episodi di addormentamento o sonno incoercibili determinati dall'incapacità del paziente nel mantenere continuamente la vigilanza attentiva diurna, non motivati da carenza di sonno notturno o disturbi del ritmo circadiano³⁷.

NARCOLESSIA → La narcolessia è un'ipersonnia caratterizzata da un'eccessiva sonnolenza diurna, attacchi di sonno incontrollabile per intrusione di sonno REM durante la veglia, frammentazione del sonno notturno con numerosi risvegli, aumento patologico della durata totale del sonno, frequente associazione con attacchi cataplettici o di atonia muscolare generalizzata ed altri fenomeni peculiari. La malattia esordisce solitamente nell'infanzia-adolescenza con sintomi

peculiari, di cui il primo è quello cardinale associato in modo variabile ad altri quattro, ovvero: attacchi diurni di sonno incoercibile, cataplessia, paralisi al risveglio, allucinazioni ipnagogiche ed ipnopompiche e comportamento automatico³⁷.

PARASONNIE

Le parasonnie sono eventi fisici o esperienze indesiderabili che si verificano durante l'ingresso nel sonno, all'interno del sonno o durante i risvegli da quest'ultimo, e spesso comportano comportamenti complessi e apparentemente diretti ad uno scopo, sui quali però non esiste un controllo deliberato e cosciente³⁷.

PARASONNIE DEL SONNO NREM

- Sonnambulismo → episodi di deambulazione automatica che si manifestano solitamente nei bambini con un picco a 12 anni. Il soggetto si alza dal letto mentre dorme, tocca e ritocca le coperte oppure inizia a camminare per casa esibendo comportamenti anche complessi (cucinare, mangiare, suonare uno strumento musicale), inclusi il sonniloquio o vocalizzazioni. Al risveglio il paziente non conserva nessun ricordo dell'accaduto.
- Risvegli confusionali → brevi episodi di 30 secondi – 5 minuti in cui il paziente appare francamente confuso, disorientato e scarsamente reattivo agli stimoli esterni, e non appare né terrorizzato né manifesta altri disturbi comportamentali.
- Disturbo del comportamento alimentare correlato al sonno → caratterizzato da brevi abbuffate di cibo di 3-5 minuti e ricorrenti dalle 2 alle 8 volte a notte, non associate a sensazioni di fame³⁷.

PARASONNIE DEL SONNO REM

- Disturbo comportamentale del sonno REM → La parasonnia più frequente in età adulta-avanzata, è un disturbo del comportamento motorio in sonno REM caratterizzato dall'assenza della tipica atonia muscolare di questa fase. Di conseguenza il paziente è come se visse il proprio sogno, attua un comportamento motorio agitato costituito da movimenti complessi ma solitamente aggressivi e violenti che possono causare lesioni traumatiche all'eventuale partner.
- Paralisi del sonno isolata ricorrente → Si manifesta solitamente alla fine del sonno notturno come impossibilità a compiere qualunque movimento volontario per una decina di secondi, a causa della persistenza dell'atonia muscolare presente nel sonno REM, in veglia.

- Disturbi da incubo → i sogni a contenuto terrifico comportano un risveglio improvviso del paziente che metterà in atto vocalizzazioni e urla³⁷.

DISTURBI DEL MOVIMENTO CORRELATI AL SONNO

SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

Disturbo caratterizzato da disestesie mal definite di tipo crampiforme, a puntura di spillo, o abnormi sensazioni termiche profonde sgradevoli e insopportabili che insorgono all'estremità distale delle gambe e diffondono prossimalmente durante il riposo. Il disturbo si manifesta verso sera, soprattutto a letto e nella prima fase dell'addormentamento, e queste manifestazioni determinano l'irresistibile bisogno da parte del paziente di trovare sollievo muovendo incessantemente le dita dei piedi, i piedi e le gambe³⁷.

1.5. Correlazione tra Deficit di GH e Sonno

Dato che i recettori per il GH e l'IGF-I sono presenti in tutto il corpo, gli effetti fisiologici dell'asse GH-IGF-1 sono ancora oggetto di studi, soprattutto perché questi ultimi potrebbero essere clinicamente rilevanti in corso di deficit di GH. In particolare, è stato dimostrato in numerosi studi³⁸⁻³⁹ come vi siano interazioni bidirezionali tra l'asse del GH e la regolazione del sonno: infatti, è stato scoperto che il GH è secreto maggiormente durante il sonno, e più nello specifico durante gli stadi N3 ed N4, che costituiscono il sonno ad onde lente (SWS)⁴⁰⁻⁴³.

Andando più nello specifico, è stato dimostrato che il GHRH promuove il sonno NREM, e studi condotti sia su animali⁴³, sia sul genere umano⁴⁵⁻⁴⁶, hanno confermato che il GHRH ha un'azione ipnotica e aumenta in maniera

particolare la durata e/o l'intensità del sonno ad onde lente (SWS).

Per questi motivi, eccessivi livelli di GHRH in pazienti con deficit di GH potrebbero causare un aumento della sonnolenza diurna e della stanchezza: questo succede perché nei pazienti con deficit di GH di origine ipofisaria, venendo meno il feedback inibitorio del

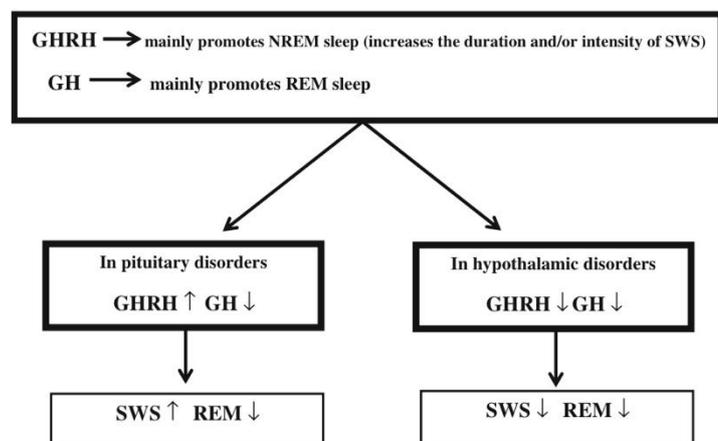


Figura 2, Effetti regolatori del GH e del GHRH sulle fasi del sonno REM e NREM. (Fonte: Tanrivedi, Unusual effects of GH deficiency in adults: a review about the effects of GH on skin, sleep, and coagulation, 2014)

GH sulla secrezione del GHRH ipotalamico, potrebbe verificarsi una ipersecrezione del GHRH⁴⁷.

In contrasto all'azione del GHRH, invece, studi preliminari su topi⁴⁸⁻⁵⁰ e sull'uomo^{52,53} indicano che il GH stimola il sonno REM.

Tuttavia, pochissimi studi hanno caratterizzato oggettivamente il sonno in pazienti con deficit di GH e, in letteratura, sono stati pubblicati solo 6 studi⁵⁴⁻⁵⁹ che hanno indagato gli effetti della terapia sostitutiva con GH sul sonno in pazienti adulti con GHD.

- In particolare, nello studio di Schneider et al.⁵⁹, non sono stati riscontrati effetti significativi della terapia sostitutiva con GH effettuata per sei mesi sul sonno notturno oppure sulla sonnolenza diurna negli adulti con deficit di GH. Ma, dato che il tracciato EEG del sonno al tempo basale dei pazienti dello studio era simile a quello del gruppo di controllo, si potrebbe presumere che il sonno non fosse sostanzialmente compromesso in quei pazienti. Nonostante ciò, si è potuto evincere che vi fosse una interazione tra sesso e trattamento tale da determinare un maggior tempo di sonno in fase REM nel sesso femminile piuttosto che nel sesso maschile.
- Altri autori invece hanno scoperto che la somministrazione di GH in un piccolo campione di 9 pazienti con deficit di GH isolato portasse ad una diminuzione del tempo di sonno totale, e ad un aumento del tempo di sonno REM⁵⁴.
- In uno studio del 2003⁶⁰ invece è stato dimostrato che il trattamento con GH per 3 mesi in 16 pazienti con multipli deficit di ormoni ipofisari non aveva effetto su parametri quali l'efficienza e la sonnolenza diurna, ma ha avuto invece miglioramenti sulla qualità e sulla latenza del sonno.
- In un altro studio⁵³ è stato dimostrato che una singola ed elevata dose di GH (5IU) somministrata 15 minuti prima di andare a letto in soggetti volontari sani ha comportato una diminuzione del tempo di sonno NREM SWS e un aumento del tempo di sonno REM.
- Un articolo scritto da Peker et al.⁵⁸ ha invece studiato l'architettura del sonno, il respiro e la qualità di vita in adulti con deficit di GH prima e dopo 6 mesi di terapia sostitutiva con GH in 19 pazienti: per tutti i pazienti il BMI medio era elevato e rimase invariato, mentre si registrò una significativa diminuzione del rapporto vita-fianchi dopo 6 mesi di terapia. Non furono riscontrati invece cambiamenti nel tempo totale di sonno e nella percentuale di sonno ad onde lente e sonno REM dopo il trattamento con GH. Anche l'indice AHI (apnea-ipopnea) era abbastanza alto all'inizio e rimase invariato al termine del trattamento. Nonostante ciò, da questo studio si poteva evincere che il trattamento con GH non induce né aggrava il disturbo delle apnee notturne in pazienti adulti con deficit di GH.

Inoltre, la terapia sostitutiva con GH migliorava la qualità di vita nei pazienti compresi nello studio.

- Il lavoro di Copinschi et al.⁴⁷ si proponeva invece di studiare la qualità oggettiva e soggettiva del sonno e la sonnolenza diurna in pazienti adulti con deficit di GH, visto che la stanchezza e la poca energia sono disturbi frequenti nei pazienti con deficit di GH e vista la relazione reciproca tra il sonno e l'asse del GH. Questo studio dimostrò che i pazienti con deficit di GH per cause ipofisarie presentano un eccesso di sonno ad onde lente (SWS), una qualità soggettiva del sonno scarsa e sonnolenza diurna. Inoltre, i pazienti più giovani che presentavano una maggior quantità di sonno ad onde lente tendevano ad avere punteggi di stanchezza maggiori, stanchezza che si dimostrava essere la problematica maggiore che alterava la qualità di vita e la sonnolenza diurna di questi pazienti. I pazienti più anziani invece presentavano un minor tempo di sonno REM, che potrebbe essere coinvolto nell'insorgenza di disturbi della memoria, come testimoniato da diversi lavori⁶¹. Inoltre, anche se un aumento dei risvegli e una diminuzione del sonno totale sono caratteristiche tipiche dell'invecchiamento⁶², il deficit di GH per cause ipofisarie sembra causare un peggioramento di questi disturbi del sonno con un invecchiamento più precoce dei meccanismi di regolazione del sonno.
- L'articolo di Morselli et al.⁵⁶ invece si proponeva di esaminare l'impatto della terapia sostitutiva con GH sulla qualità oggettiva del sonno, rispetto al placebo, dopo 4 mesi di terapia. Rispetto al placebo, il trattamento sostitutivo con GH nei pazienti con GHD per cause ipofisarie ha determinato un tempo totale di sonno più breve di quasi un'ora e una diminuzione dell'intensità del sonno NREM come quantificato dall'attività delta dell'EEG (l'attività delta è una misura della pressione del sonno e diminuisce esponenzialmente durante la notte per raggiungere livelli minimi alla fine della notte). In un loro precedente studio che confrontava il sonno nei pazienti con GHD di origine ipofisaria rispetto ai controlli abbinati individualmente per età, sesso e BMI, gli autori avevano osservato quantità eccessive di attività delta, associate a una scarsa qualità soggettiva del sonno⁴⁷: sebbene limitati dalle piccole dimensioni del campione, i risultati di questo studio suggeriscono comunque che la terapia sostitutiva con GH corregge questo peculiare disturbo del sonno.
- Lo studio di Zaffanello et al.⁶³ si pone l'obiettivo di valutare la relazione tra il GH e il sonno nei bambini: il GHD sembra avere un effetto negativo sul sonno nei bambini e la terapia con GH ha dimostrato di avere un effetto benefico sui parametri del sonno. I loro dati hanno dimostrato che esiste il potenziale per cui il GHD abbia un impatto negativo

sul sonno nei bambini, tra cui difficoltà ad addormentarsi, sonno agitato, risvegli frequenti, breve durata del sonno e scarsa qualità del sonno. Pertanto, sembrerebbe consigliabile eseguire uno studio del sonno (ad esempio, con polisonnografia) prima di iniziare la terapia con GH nei bambini con GHD. Ciò consentirebbe la valutazione delle caratteristiche del sonno, l'identificazione di eventuali disturbi del sonno correlati a GH e lo sviluppo di un piano di gestione personalizzato. Ciò consentirebbe anche di monitorare accuratamente i cambiamenti nel sonno durante il trattamento con GH. Questo approccio personalizzato svolgerà un ruolo importante nel migliorare il benessere generale e i risultati per gli individui interessati.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Viste le precedenti conoscenze riguardanti le reciproche interazioni tra l'asse del GH e l'architettura del sonno che si trovano in letteratura, lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'impatto del deficit di GH e della sua terapia sostitutiva sulla qualità del sonno di un gruppo di 32 pazienti adulti con diagnosi di deficit di GH in trattamento con rGH (ormone ricombinante), seguiti presso l'Unità Operativa di Endocrinologia dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, qui sottoposti sia ad esami ematochimici sia a questionari (in particolare svolti nel 2024) che valutassero la loro qualità del sonno, ma anche eventuali disturbi causati da alterazioni dello stesso.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Pazienti e Terapia

La nostra casistica si compone di 32 pazienti adulti con diagnosi clinica e laboratoristica di deficit di GH così distribuiti:

- 15 pazienti con deficit di GH secondario a intervento chirurgico volto a rimuovere lesioni quali ad esempio adenomi, meningiomi;
- 7 pazienti con deficit di GH post-intervento chirurgico seguito da radioterapia;
- 9 pazienti con deficit di GH per cause genetiche e/o idiopatiche.

Per quanto riguarda l'età alla diagnosi, 26 pazienti hanno avuto diagnosi in età adulta, mentre 6 pazienti l'hanno avuta in età infantile.

Le caratteristiche generali dei pazienti facenti parte del nostro studio sono riassunti nella tabella sottostante.

Tabella 2 Sesso, età, età media alla diagnosi dei 32 pazienti partecipanti allo studio

Forma	Nr. Pazienti	M/F	Età (anni)	Età media diagnosi
Deficit post neurochirurgia	15	8/7	77-34	36,2
Deficit post radioterapia +/- neurochirurgia	7	5/2	85-52	49,1
Deficit genetico/idiopatico	9	4/5	63-23	15,7

Per quanto riguarda invece la terapia sostitutiva con GH:

- 11 pazienti sono in trattamento con Nutropin (dosaggi compresi tra 0.2mg e 0.7mg/die);
- 8 pazienti sono in trattamento con Norditropin (dosaggi compresi tra 0.150 e 0.6mg/die) ;
- 5 pazienti sono in trattamenti con Saizen (dosaggi compresi tra 0.2mg e 0.7 mg/die);
- 4 pazienti sono in trattamento con Genotropin (dosaggi compresi tra 0.2 e 0.4mg/die);
- 2 pazienti sono in trattamento con Omnitrope (dosaggio 0.3mg/die).

Il gruppo di controllo è composto da 32 soggetti sani, di cui 18 di sesso maschile e 14 di sesso femminile, di età comprese tra i 23 e gli 84 anni.

3.2 Caratteristiche Cliniche ed Antropometriche

Durante i controlli eseguiti in occasione delle visite ambulatoriali, sono stati raccolti i seguenti parametri:

- Altezza (m);
- Peso (kg);
- Pressione Arteriosa sistolica e diastolica in ortostatismo (mmHg).

Sulla base dei valori di peso e altezza è stato quindi calcolato il Body Mass Index (BMI) secondo la formula:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Weight (kgs)}}{[\text{Height (m)}]^2}$$

Figura 3, Formula di calcolo BMI

I valori risultanti sono stati poi interpretati sulla base delle classi indicate dall'Organizzazione Mondiale della sanità, riportate nella tabella sottostante.

Tabella 3, Classi BMI (fonte: WHO)

BMI	Stato Nutrizionale
$\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$	Sottopeso
18.6-24.9 kg/m^2	Peso Normale
25-29.9 kg/m^2	Sovrappeso
30-34.9 kg/m^2	Obesità I Grado
35-39.9 kg/m^2	Obesità II Grado
$\geq 40 \text{ kg/m}^2$	Obesità III Grado

3.3 Esami Ematochimici

I pazienti hanno eseguito presso l'ambulatorio di Endocrinologia del Padiglione 12 dell'Ospedale San Martino alcuni prelievi ematochimici al mattino a digiuno. I campioni sono stati successivamente analizzati e refertati dalla Medicina di Laboratorio dell'IRCCS Ospedale San Martino. I parametri valutati sono stati soprattutto quelli di IGF1, il quale presenta range differenti in base a sesso ed età.

3.4 Qualità del sonno

Al fine di valutare la qualità del sonno e gli eventuali disturbi causati da disturbi dello stesso nei pazienti partecipanti al nostro studio, i 32 pazienti hanno compilato i questionari:

- **Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI):** è una scala di valutazione messa a punto allo scopo di fornire una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno. È un questionario composto da 19 domande che devono essere valutate dal soggetto stesso e da altre 5 alle quali deve rispondere il compagno di letto o di stanza (e che non entrano comunque nel punteggio totale, ma servono solo come informazione clinica). Le 19 domande sono raggruppate in 7 item chiave: la qualità soggettiva del sonno (quanto bene la persona percepisce di aver dormito), la latenza di sonno (il tempo impiegato per addormentarsi), la durata del sonno (la quantità totale di ore dormite), l'efficacia abituale del sonno (il rapporto tra il tempo trascorso a letto e il tempo che effettivamente il paziente ha passato a dormire), i disturbi del sonno (risvegli, interruzioni del sonno, difficoltà a rimanere addormentati), l'uso di farmaci ipnotici che facilitassero il sonno ed i disturbi durante il giorno (la disfunzione diurna in termini di sonnolenza, faticabilità, abulia). Ogni risposta alle domande viene valutata su una scala da 0 a 3, con 0 che rappresenta nessun problema, e 3 che indica un problema grave. Il punteggio complessivo del PSQI varia da 0 a 21, dove un **punteggio compreso tra 0 e 5** indica una buona qualità del sonno, mentre un **punteggio >5** suggerisce una scarsa qualità del sonno che potrebbe essere correlata a suoi disturbi.
- **Insomnia Severity Index (ISI):** questionario utilizzato per valutare la gravità dell'insonnia, composto da domande in cui si chiede al paziente di valutare le caratteristiche della propria insonnia, ovvero: la difficoltà ad addormentarsi, la difficoltà nel mantenere il sonno, la soddisfazione del paziente nei confronti del proprio sonno, le ripercussioni diurne sull'efficienza diurna, la preoccupazione per il sonno (ovvero ansia/preoccupazione per la mancanza di sonno), le ripercussioni funzionali (ovvero in quale grado il paziente sente che il proprio problema di insonnia interferisca con le attività quotidiane), e infine la percezione della gravità del proprio problema di insonnia. Ogni risposta viene valutata con una scala da 0 (assenza del problema) a 4 (problema molto grave): il punteggio totale va da 0 a 28. **Punteggio 0-7:** insonnia assente o molto lieve; **punteggio 8-14:** insonnia lieve; **punteggio 15-21:** insonnia moderata; **punteggio 22-28:** insonnia grave.

- **Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ):** questionario utilizzato per valutare le preferenze del paziente rispetto ai ritmi circadiani. Il questionario integrale comprende 19 domande, ma in questo studio abbiamo solamente inserito una domanda in cui si chiedeva al paziente quale fosse il momento della giornata in cui si sentisse più sveglio e performante. Il punteggio che abbiamo utilizzato va da 1 a 4, dove **1**: decisamente più attivo al mattino; **2**: un po' più attivo al mattino rispetto alla sera; **3**: un po' più attivo alla sera rispetto al mattino; **4**: decisamente più attivo alla sera.

- **Epworth Sleepiness Scale (ESS):** è un questionario utilizzato per valutare il livello di sonnolenza diurna del paziente: in particolare chiede al paziente di valutare la probabilità di addormentarsi da parte dello stesso in 8 situazioni quotidiane comuni, alcune poco stimolanti, altre di più. Le situazioni sono: seduto a leggere, guardando la TV, seduto in un luogo pubblico (come un teatro o una riunione), come passeggero in auto per un'ora senza fermate, sdraiato a riposare nel pomeriggio, seduto a parlare con qualcuno, seduto tranquillo dopo pranzo (senza aver consumato alcolici), in macchina, fermo in coda o in attesa al semaforo. Ogni situazione viene valutata con una scala da 0 (non mi addormenterei mai) a 3 (c'è elevata probabilità di addormentarsi). Il punteggio totale varia da 0 a 24. **Punteggio 0-5**: bassa sonnolenza diurna (normale); **punteggio 6-10**: sonnolenza diurna media; **punteggio 11-12**: sonnolenza diurna superiore alla norma; **punteggio 13-15**: sonnolenza diurna moderata; **punteggio 16-24**: sonnolenza diurna grave.

3.5 Analisi Statistica

I diversi parametri utilizzati sono stati usati per effettuare un confronto sia tra la coorte di pazienti GHD e il gruppo di controllo, sia per confrontare i risultati dei questionari che abbiamo somministrato (**PSQI, ISI, MEQ, ESS**) con variabili della nostra coorte, ovvero con la **dose di terapia**, con **l'esordio di malattia** (in età adulta o infantile), con l'**età** dei pazienti, **BMI** e **sex**.

Per il confronto tra le variabili abbiamo utilizzato il Software R Core Team (2024), (R: A Language and Environment for Statistical Computing) con i pacchetti Patil, I. (2021), (Visualizations with statistical details: The “ggstatsplot” approach) e Journal of Open Source Software.

I dati sono poi stati analizzati sfruttando il Test di Wilcoxon-Mann-Whitney e il χ test.

Lo studio caso-controllo è stato impostato utilizzando i dati di altri 32 soggetti sani, omogenei per sesso ed età.

4. RISULTATI

4.1 Confronto tra pazienti con GHD e il gruppo di controllo

Andando a confrontare i risultati del questionario **PSQI** tra la coorte di pazienti con deficit di GH (2 in figura) e il gruppo di controllo (0 in figura), abbiamo notato come si possa evidenziare una correlazione statisticamente significativa ($p=0.03$) dalla quale possiamo dedurre come i pazienti con deficit di GH adeguatamente trattati con terapia sostitutiva con GH ricombinante abbiano sia dei valori singoli, sia una media di valori PSQI decisamente inferiori rispetto al gruppo di controllo (media 5.25 vs 8.97 rispettivamente). In considerazione di ciò, possiamo affermare come rispetto al gruppo di controllo i pazienti della coorte abbiano una qualità soggettiva del sonno migliore.

Nonostante ciò, considerando che un punteggio PSQI compreso tra 0 e 5 indica una buona qualità del sonno e un punteggio >5 una scarsa qualità del sonno che potrebbe essere correlata a disturbi del sonno, dobbiamo anche notare come 15 pazienti su 32 della coorte presentino un punteggio >5 , mentre gli altri 17 presentano effettivamente una buona qualità soggettiva del sonno.

Nel gruppo di controllo, invece, questa proporzione è spostata maggiormente verso una minore qualità del sonno, con 24 individui che presentano un $PSQI > 5$ e 8 con valori compresi tra 0 e 5.

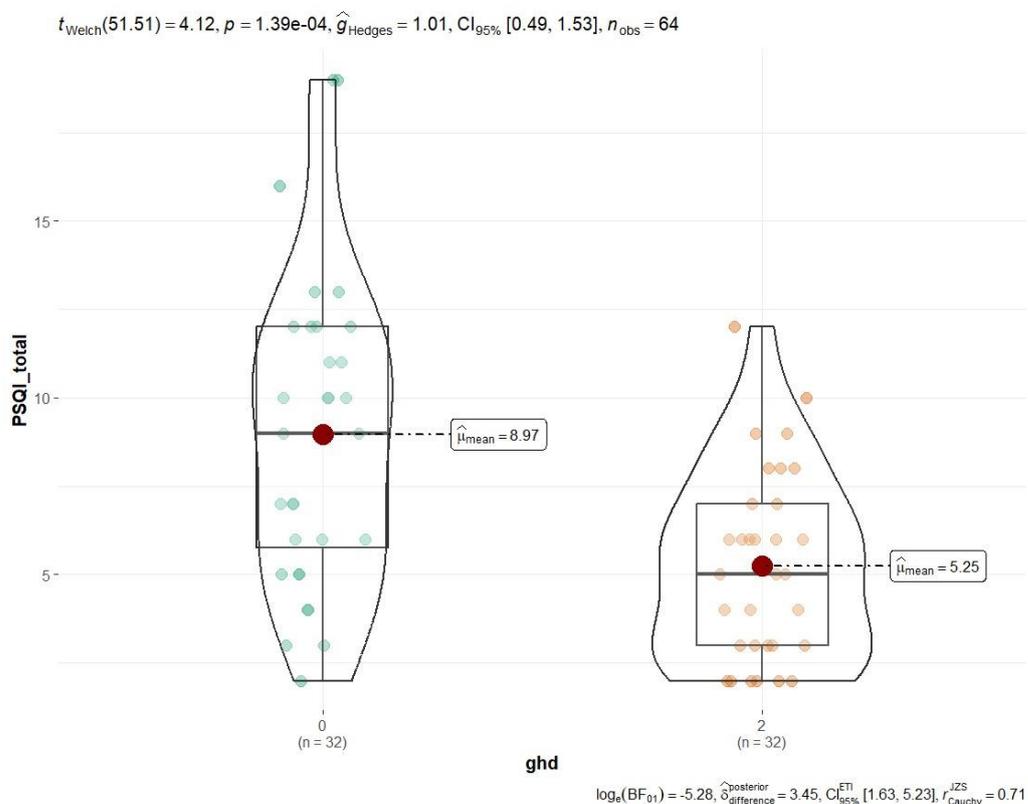


Figura 4, Violin plot Valori PSQI: gruppo di controllo (0) vs coorte pz GHD (2)

Successivamente, confrontando i risultati del questionario **ISI** tra la coorte di pazienti con deficit di GH (2 in figura) e il gruppo di controllo (0 in figura), abbiamo nuovamente notato come si possa evidenziare una correlazione statisticamente significativa ($p=0.05$) dalla quale possiamo dedurre come i pazienti con deficit di GH adeguatamente trattati con terapia sostitutiva con GH ricombinante abbiano sia dei valori singoli, sia una media di valori ISI decisamente inferiori rispetto al gruppo di controllo (media 4.75 vs 9.84 rispettivamente). In considerazione di questi risultati, si può affermare che il problema di insonnia sia più presente e importante nel gruppo di controllo rispetto alla coorte di pazienti con deficit di GH.

Andando ancor di più nello specifico, possiamo notare che nella coorte di pazienti GHD ben 23 pazienti su 32 presentino un ISI <7 (e quindi un problema di insonnia assente o molto lieve), 7 pazienti presentino un ISI compreso tra 7 e 14 (insonnia lieve) e solo 2 pazienti presentino un ISI di 15 (insonnia moderata). Nessuno nella coorte di pazienti presenta invece valori associati ad una problematica di insonnia grave (compresi tra 22 e 28). Nella coorte, inoltre, il valore medio di ISI (4.75) si attesta ben sotto al valore (7) al di sopra del quale il problema di insonnia comincia ad essere presente.

Contrariamente, nel gruppo di controllo, 13 individui su 32 presentano valori <7 e quindi associati a

insonnia molto lieve o assente, mentre ben 19 pazienti presentano una problematica di insonnia dal lieve al grave, così distribuiti: 12 pazienti con insonnia lieve, 5 pazienti con insonnia moderata, 2 con insonnia grave.

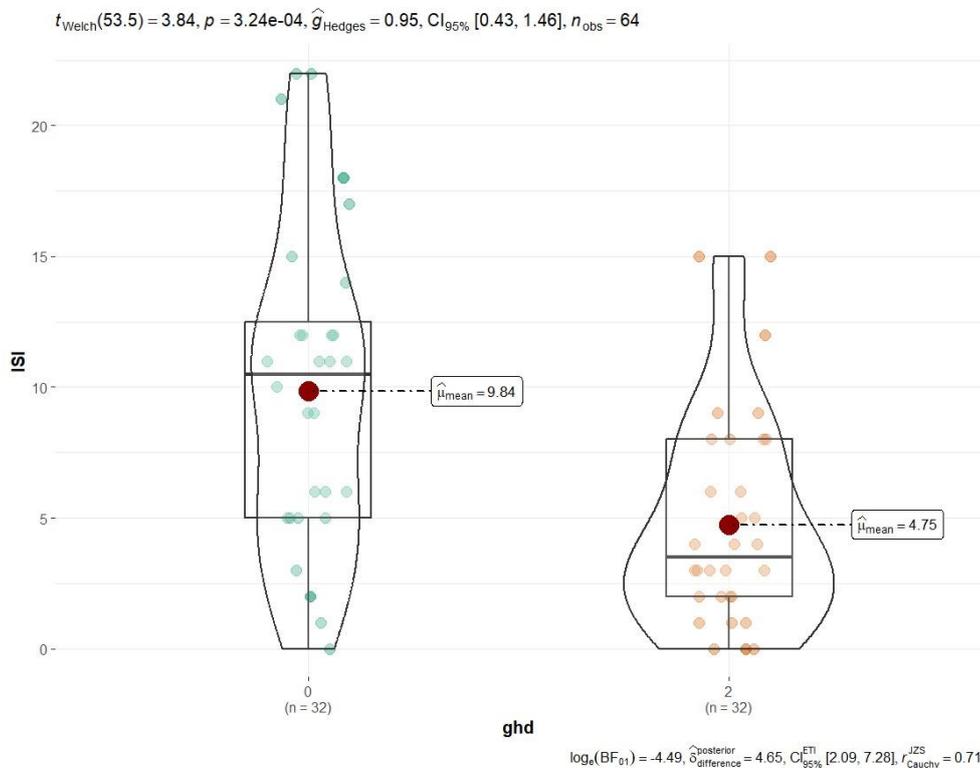


Figura 5, Violin plot valori ISI: gruppo di controllo (0) vs coorte pz GHD (2)

In aggiunta, abbiamo confrontato i risultati del questionario **ISI** tra il gruppo di controllo (0 in figura) e la coorte dei pazienti suddivisa in base all'**esordio** del deficit di GH: esordio in età adulta (1 in figura), ed esordio in età infantile (2 in figura). Questo ulteriore confronto ci conferma come si possa evidenziare una correlazione statisticamente significativa ($p=2.45e-03$) dalla quale possiamo dedurre come i pazienti con deficit di GH adeguatamente trattati con terapia sostitutiva con GH ricombinante abbiano sia dei valori singoli, sia una media di valori ISI decisamente inferiori rispetto al gruppo di controllo (medie rispettivamente esordio infantile-adulto-controlli di 3.33 vs 5.08 vs 9.84). In considerazione di questi risultati, si può affermare che il problema di insonnia non solo è più presente e pesante nel gruppo di controllo, ma sembra che i pazienti che hanno iniziato la terapia sostitutiva con GH in età infantile abbiano un problema di insonnia ancora meno rilevante rispetto ai propri pari che invece hanno avuto la diagnosi in età adulta. Nonostante ciò, questa differenza potrebbe essere stata influenzata dal fatto che il numero di pazienti con esordio di patologia in età infantile (6) presente nel nostro studio sia decisamente inferiore rispetto a quello dei pazienti con esordio di malattia in età adulta (26).

Tra i pazienti della coorte con esordio di deficit di GH in età infantile, infatti, solo 1 paziente su 6 presenta un punteggio ISI di 8 (insonnia lieve), mentre gli altri 5 presentano valori di ISI corrispondenti ad un problema di insonnia assente oppure molto lieve.

Tra i pazienti con esordio di patologia in età adulta, 18 pazienti su 26 presentano valori <7 (insonnia assente o molto lieve), 6 presentano valori compresi tra 8 e 14 (insonnia lieve) e solo 2 pazienti hanno avuto un valore di 15 (insonnia moderata).

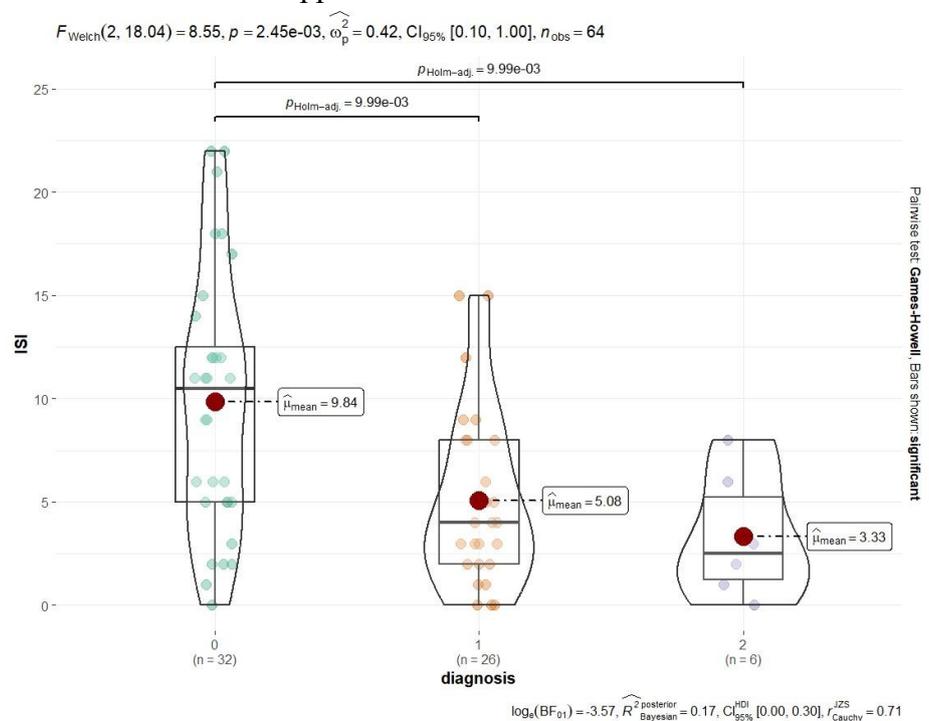


Figura 6, Violin plot valori ISI: gruppo di controllo (0) vs pz GHD esordio adulto (1) ed esordio infantile (2)

Infine, andando a confrontare i risultati del questionario ESS tra la coorte di pazienti con deficit di GH (2 in figura) e il gruppo di controllo (0 in figura), abbiamo notato sorprendentemente come non sono risultate differenze statisticamente significative ($p=1.00$). Possiamo dedurre dal grafico a violino sottostante come i pazienti con deficit di GH adeguatamente trattati con terapia sostitutiva con GH ricombinante abbiano una media di valori ESS esattamente identica rispetto al gruppo di controllo (media 6.50). Questo è un dato piuttosto inatteso, poiché i problemi di insonnia e una qualità peggiore del sonno che abbiamo riscontrato precedentemente nel gruppo di controllo avrebbero potuto portare ragionevolmente ad una maggiore sonnolenza diurna, cosa che invece non si evince in questo caso.

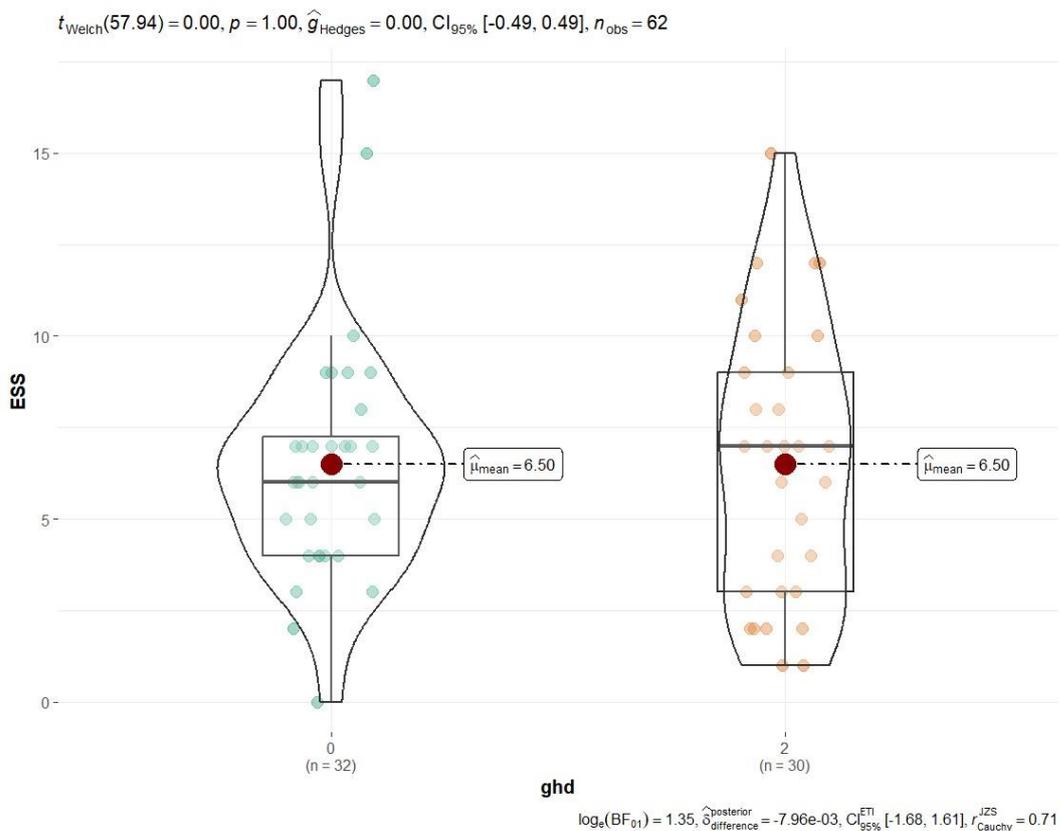


Figura 7, Violin plot valori ESS: gruppo di controllo (0) vs coorte pz GHD (2)

4.2 Studio della coorte di pazienti GHD e confronto tra i questionari e le variabili

- STUDIO DELLA COORTE DI PAZIENTI GHD E CONFRONTO TRA PAZIENTI DI SESSO MASCHILE E PAZIENTI DI SESSO FEMMINILE

Analizzando i valori del questionario **PSQI** dei pazienti con deficit di GH, abbiamo notato che non sono emerse correlazioni ($p=0.85$) tra i valori del PSQI e il **sex** dei pazienti (fig. 8, dove 1=sexo maschile, 2=sexo femminile).

Analizzando nello specifico i valori, si può notare una maggiore variabilità nei dati provenienti dal sesso femminile, anche se quest'ultima potrebbe essere stata influenzata dall'unico dato elevato (PSQI=12). Infatti, nonostante questo, le medie di punteggio PSQI tra i due gruppi sono quasi sovrapponibili (5.17 vs 5.36 rispettivamente).

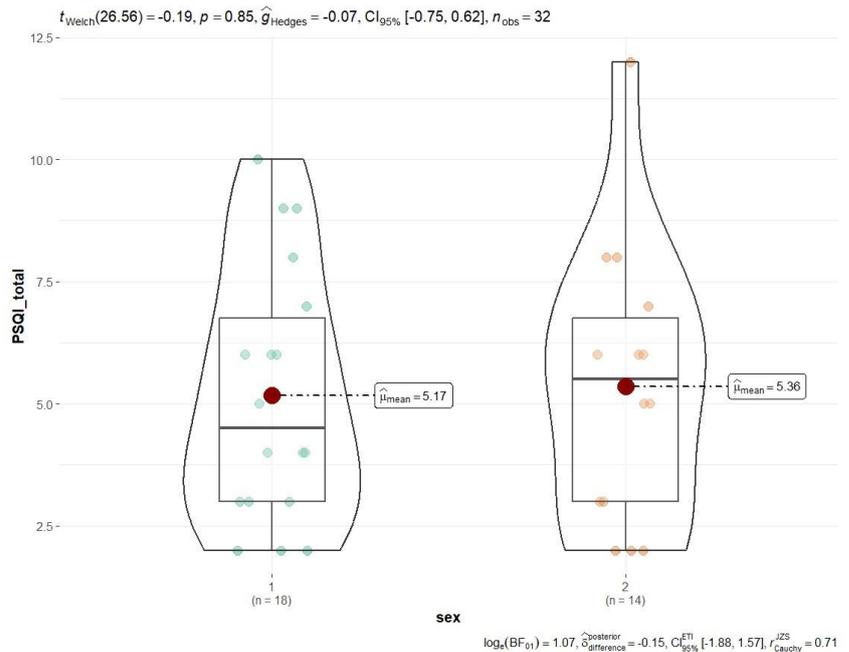


Figura 8, Violin plot valori PSQI: sesso maschile (1) vs sesso femminile (2)

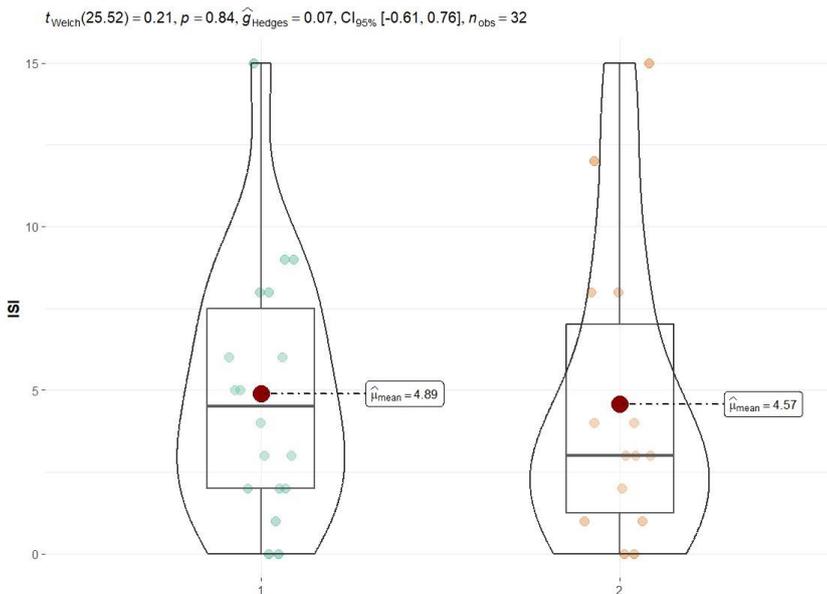


Figura 9, Violin plot valori ISI: pazienti sesso maschile (1) vs sesso femminile (2)

Confrontando i valori del questionario **ISI** dei pazienti della nostra coorte, anche in questo caso abbiamo appurato che non sono emerse correlazioni statisticamente significative ($p= 0.84$) tra i valori dell'ISI e il **sex** dei pazienti. Anche analizzando i dati, si nota che anche la distribuzione dei valori è simile, così come la media (4.89 vs 4.57 rispettivamente).

Confrontando infine i valori del questionario **ESS**, nuovamente non sono emerse correlazioni statisticamente significative ($p=0.54$) tra i valori ESS e il **sex**. Possiamo però notare che il sesso femminile (2) presenta una media leggermente superiore rispetto al sesso maschile (7.00 vs 6.12 rispettivamente) e una maggiore variabilità di valori, aspetto che potrebbe però essere influenzato dal piccolo campione. Nonostante questo, è interessante sottolineare come i valori medi di entrambi i gruppi siano nel range di ESS (6-10) che corrisponde ad una sonnolenza diurna media, dato che si scontra con gli ottimi punteggi che i pazienti con deficit di GH avevano riguardo alla qualità del sonno e alla gravità dell'insonnia.

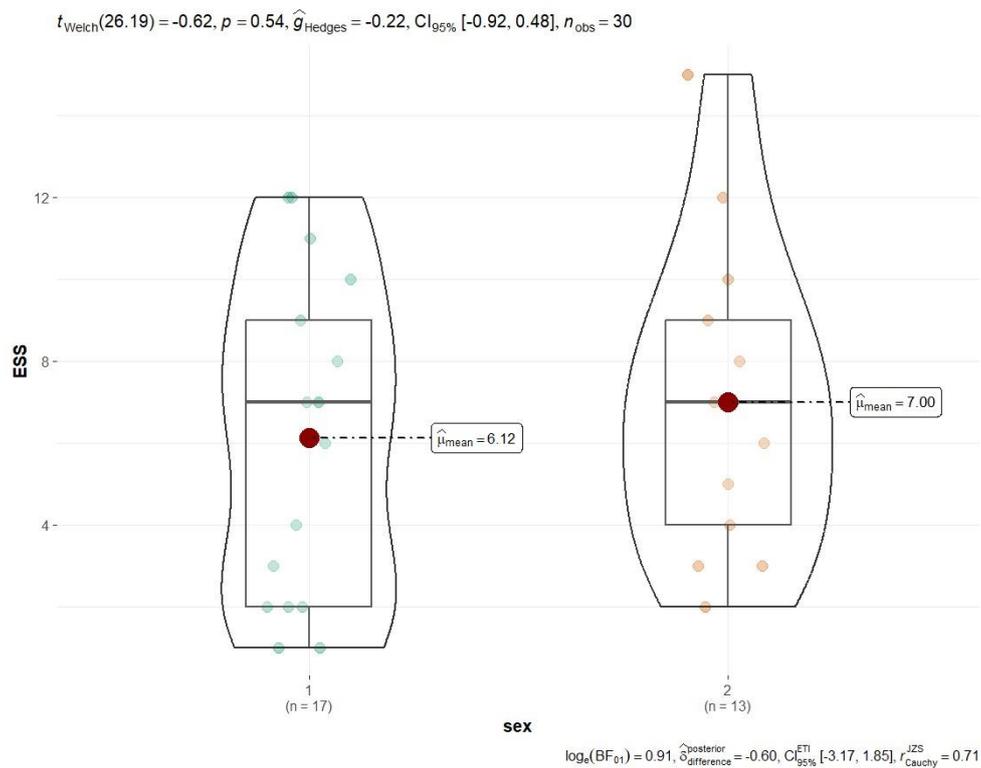


Figura 10, Violin plot valori ESS: sesso maschile (1) vs sesso femminile (2)

- STUDIO DELLA COORTE DI PAZIENTI CON DEFICIT DI GH E CONFRONTO TRA BMI DEI PAZIENTI

Confrontando i valori del questionario **PSQI** dei pazienti con deficit di GH, abbiamo notato che non sono emerse correlazioni ($p=0.76$) tra i valori del PSQI e il **BMI** dei pazienti (1=sottopeso, 2=peso normale, 3=sovrappeso, 4=obeso). Scartando il gruppo 1 (sottopeso) perché caratterizzato da un numero esiguo di pazienti, si nota come il PSQI dei tre gruppi rimanenti sia molto simile, con valori medi nel gruppo 2, 3 e 4 rispettivamente di 5.62 vs 5.30 vs 4.89. Addirittura, sorprendentemente, sembrerebbe da questo grafico che i pazienti obesi abbiano una migliore qualità soggettiva del sonno.

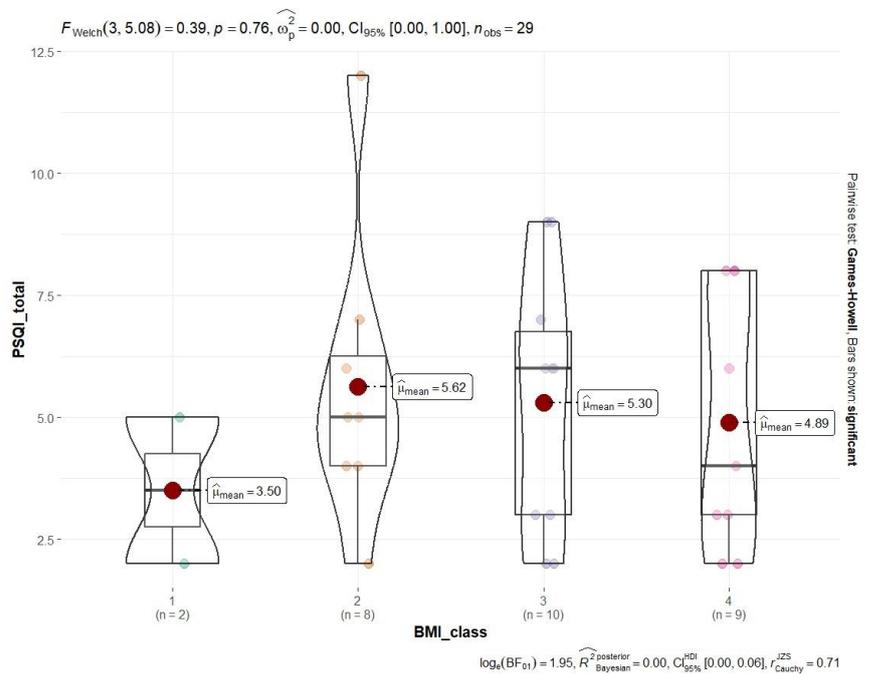


Figura 11, Violin plot valori PSQI vs classi BMI, sottopeso (1), peso normale (2), sovrappeso (3), obeso (4)

Analizzando i valori del questionario **ISI** dei pazienti della nostra coorte, anche in questo caso

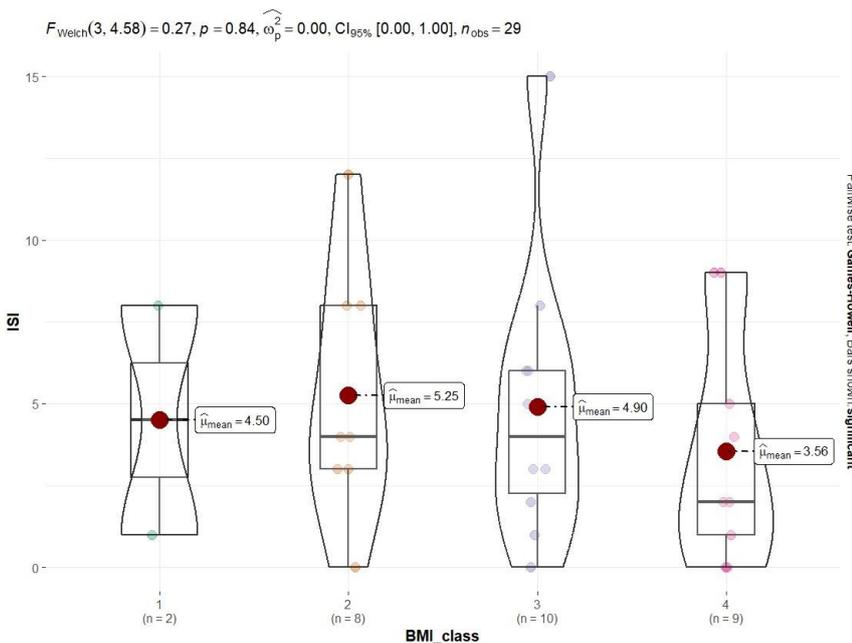


Figura 12, Violin plot valori ISI vs classi BMI, sottopeso (1), peso normale (2), sovrappeso (3), obeso (4)

abbiamo appurato che non sono emerse correlazioni statisticamente significative ($p=0.84$) tra i valori dell'ISI e il **BMI** dei pazienti. Si nota che la distribuzione dei valori è simile, così come la media (rispettivamente 4.50 vs 5.25 vs 4.90 vs 3.56): valori medi che si trovano tra l'altro in un range di insonnia assente o molto lieve.

Di nuovo, sorprendentemente, il gruppo 4 (obeso) ha il migliore valore di ISI.

Infine, confrontando i valori del questionario **ESS**, nuovamente non sono emerse correlazioni statisticamente significative ($p=0.20$) tra i valori ESS e il **BMI**. Nonostante ciò, possiamo notare che in questo caso, rispetto ai questionari precedenti, c'è una maggiore differenza nelle medie dei quattro gruppi (rispettivamente 4.50 vs 8.14 vs 6.44 vs 5.00). Scartando solo virtualmente il gruppo dei pazienti sottopeso per il suo esile numero di campioni, si nota chiaramente un sorprendente andamento decrescente di sonnolenza diurna passando da BMI normale (2), sovrappeso (3) e obeso (4): ancora più nello specifico, nel gruppo 4 troviamo ben 2 pazienti con valore ESS addirittura di 0, dato che invece non compare in nessuno degli altri gruppi. Questo dato potrebbe però essere stato influenzato dalla presenza, nel gruppo 4, di pazienti obesi affetti da OSAS in terapia con CPAP, la quale potrebbe essere la responsabile di un sonno più ristoratore e di una diminuita sonnolenza diurna, sintomo cardine della sindrome delle apnee notturne.

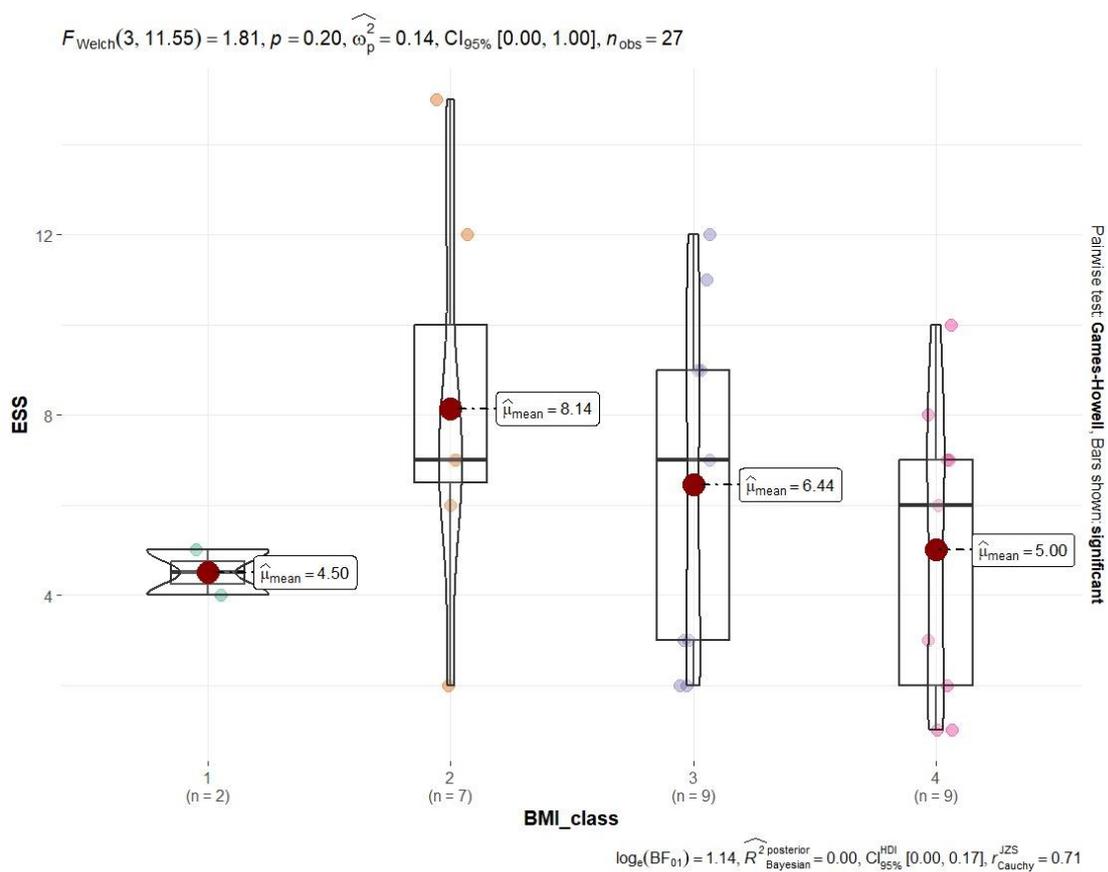


Figura 13, Violin plot valori ESS vs classi BMI, sottopeso (1), peso normale (2), sovrappeso (3), obeso (4)

- STUDIO DELLA COORTE DI PAZIENTI CON GHD E CONFRONTO TRA ETÀ DEI PAZIENTI

Confrontando i valori del questionario **PSQI** dei pazienti con deficit di GH, abbiamo notato che non sono emerse correlazioni statisticamente significative ($p=0.53$) tra i valori del PSQI e l'età dei pazienti (1=tra 20 e 40 anni, 2=tra 40 e 65 anni, 3=over 65). Nonostante ciò, notiamo un andamento crescente delle medie dei risultati PSQI a partire dal gruppo più giovane al gruppo più anziano: quest'ultimo gruppo (3) presenta inoltre la maggiore variabilità di punteggi, presentando sia punteggi

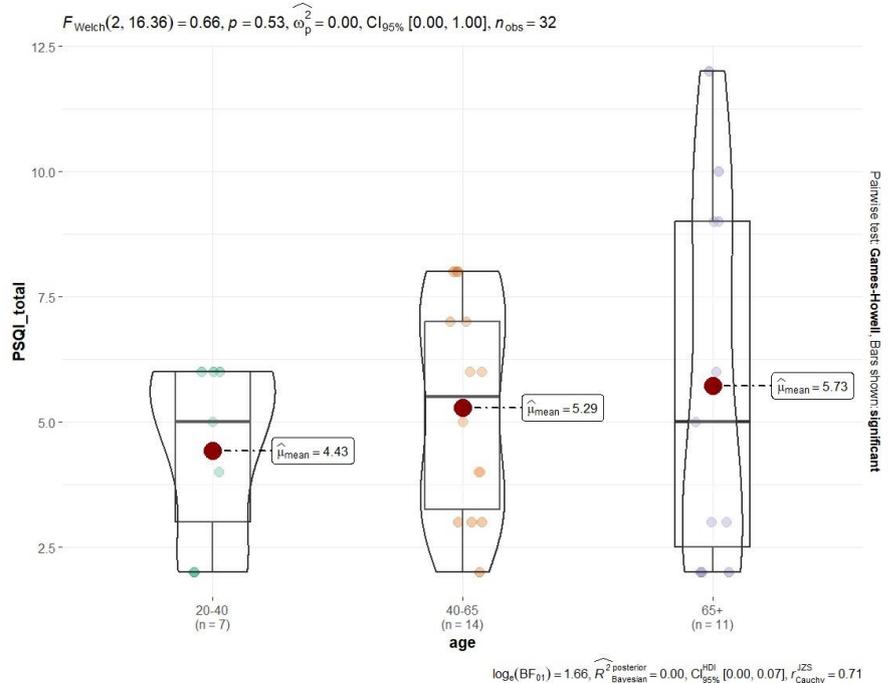


Figura 14, Violin plot valori PSQI vs classi di età: 20-40 (1), 40-65 (2), >65 (3)

decisamente buoni (2 punteggi di 0, ottima qualità del sonno), sia picchi di punteggio compreso tra 10 e 12 (scarsa qualità del sonno) che invece sono assenti negli altri due gruppi.

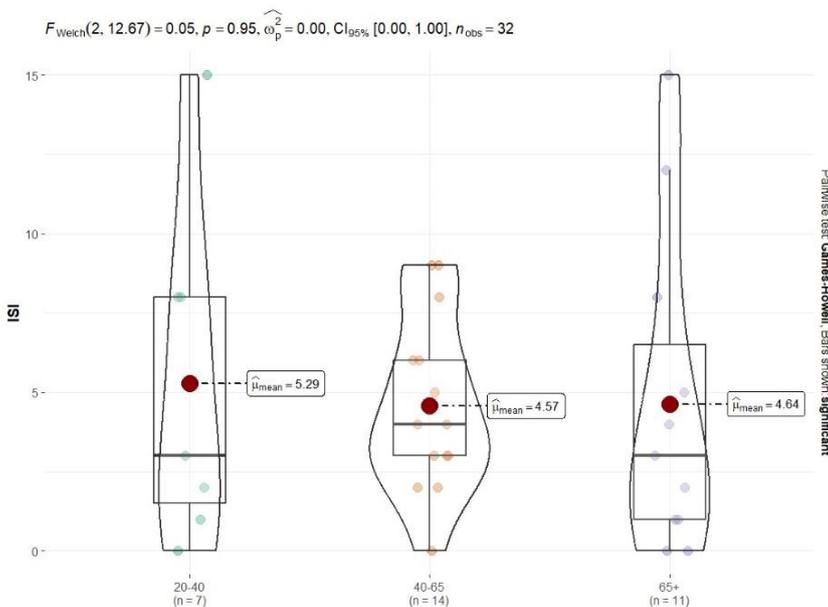


Figura 15, Violin plot valori ISI vs classi età, 20-40 (1), 40-65 (2), >65 (3)

Spostandoci successivamente alla valutazione del questionario **ISI**, anche in questo caso non abbiamo rilevato correlazioni statisticamente significative ($p=0.95$) tra i valori ISI e le età dei pazienti della nostra coorte. In questo caso le medie dei valori dei tre gruppi sono molto simili (rispettivamente 5.29 vs 4.57 vs 4.64), così come la distribuzione dei dati tra la categoria 1 e la categoria 3, i quali

presentano dei picchi di valori ISI di 15 (corrispondenti ad una insonnia di livello moderato). La categoria 2, invece, è caratterizzata da valori che presentano una differenza minore in totale.

Infine, considerando i valori del questionario **ESS**, non sono emerse correlazioni statisticamente significative ($p=0.60$) tra i valori ESS e l'età dei pazienti arruolati nello studio. I valori medi sono sorprendentemente sovrapponibili (rispettivamente 5.86 vs 5.78) tra la categoria più giovane (1) e la categoria di pazienti più anziani (3), mentre il gruppo intermedio (2) presenta valori medi leggermente più elevati (7.29): nonostante ciò, questi tre valori medi rientrano tutti nella fascia di punteggio correlata ad una sonnolenza diurna media, riscontrabile dunque in tutti e i gruppi di età considerati.

Guardando con attenzione, stupisce ancora una volta come solo nel gruppo di pazienti >65 anni (3) troviamo ben due punteggi di 0 che corrispondono ad una bassa sonnolenza diurna, mentre nel gruppo dei pazienti più giovani (1) troviamo il picco di punteggio (15) considerando tutta la nostra coorte di individui arruolati nel nostro studio.

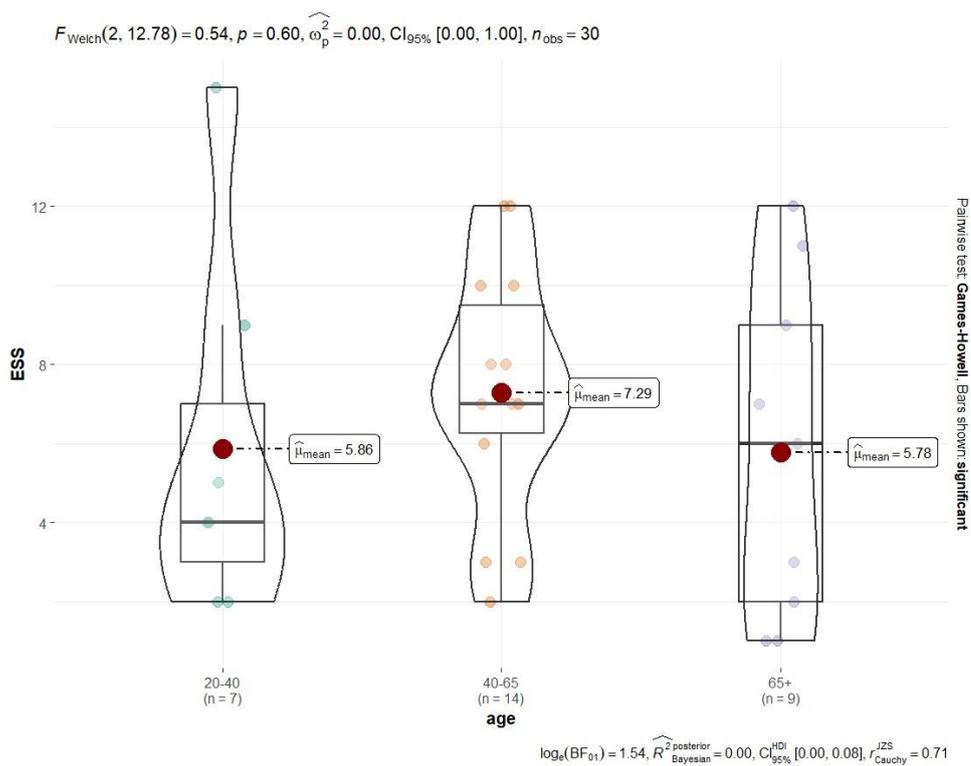


Figura 16, Violin plot valori ESS vs classi età, 20-40 (1), 40-65 (2), >65 (3)

- STUDIO DELLA COORTE DI PAZIENTI CON GHD E CONFRONTO TRA L'ESORDIO DI PATOLOGIA

Andando a confrontare i valori del questionario **PSQI** della nostra coorte di pazienti, abbiamo notato che non sono emerse correlazioni statisticamente significative ($p=0.32$) tra i valori del PSQI e l'**esordio** della patologia (1=in età adulta, 2=in età infantile). In questo caso i valori medi del PSQI risultano essere inferiori nel gruppo 2, ma questo dato potrebbe essere influenzato dal fatto che quest'ultimo presenta un numero di soggetti decisamente inferiore rispetto alla classe che ha ricevuto la diagnosi in età adulta. Tuttavia, a prima vista appare evidente come nel gruppo 2 i singoli valori di PSQI siano effettivamente più bassi rispetto a quelli che si trovano nel gruppo 1.



Figura 17, Violin plot valori PSQI vs esordio della malattia, in età adulta (1), in età infantile (2)

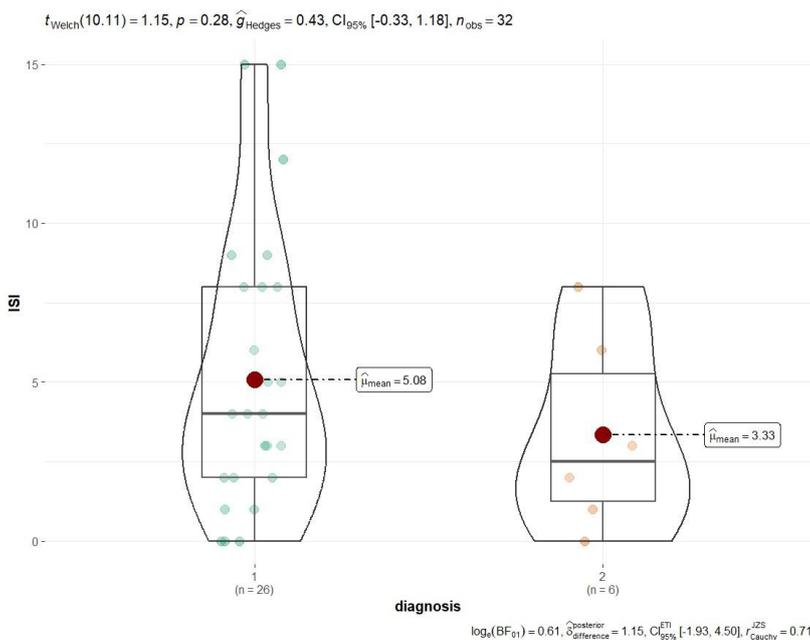


Figura 18, Violin plot valori ISI vs vs esordio della malattia, in età adulta (1), in età infantile (2)

Considerando i risultati del questionario **ISI**, anche in questo frangente non abbiamo rilevato correlazioni statisticamente significative ($p=0.43$) tra i valori ISI e l'**esordio** della patologia nei pazienti arruolati al nostro studio. Un po' come abbiamo visto nel grafico sovrastante, i valori medi dell'ISI sono inferiori nel gruppo 2 che ha avuto la diagnosi in età infantile: in questo gruppo, inoltre, si nota come predominino valori corrispondenti ad

un'insonnia molto lieve o assente, mentre nel gruppo 1 abbiamo anche valori corrispondenti ad insonnia lieve o moderata.

Arriviamo dunque a considerare i valori del questionario **ESS**, per il quale non sono emerse correlazioni statisticamente significative ($p=1.00$) con l'**esordio** della patologia nei nostri pazienti.

I valori medi dell'ESS sono esattamente uguali, e, contrariamente ai primi due questionari, in questo caso i picchi di valori li troviamo nel gruppo dei pazienti con diagnosi in età infantile (2). Anche considerando i 2 picchi di valori del gruppo 2, notiamo che in questa classe i valori predominanti appartengono alla classe di bassa sonnolenza diurna (valori <5), mentre nel gruppo 1 sono di più di valori >5 (maggiore sonnolenza) rispetto a quelli corrispondenti ad una bassa sonnolenza diurna. Tuttavia, bisogna sempre porre l'attenzione sul fatto che i due gruppi sono squilibrati in quanto a numero di dati (26 vs 6).

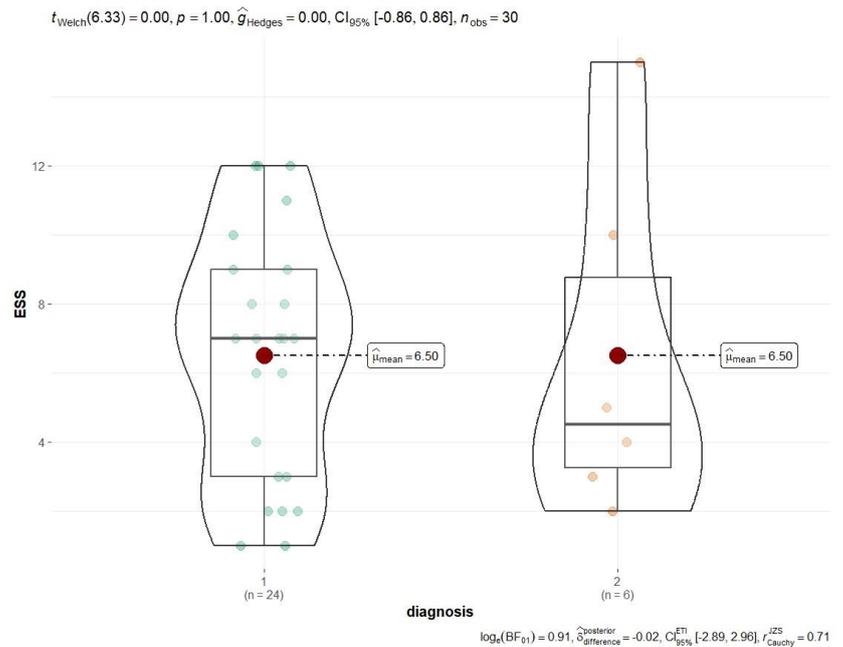


Figura 19, Violin plot valori ESS vs esordio della malattia, in età adulta (1), in età infantile (2)

- STUDIO DELLA COORTE DI PAZIENTI GHD E CONFRONTO TRA LA POSOLOGIA DI GH

Considerando i risultati del questionario **PSQI**, non abbiamo rilevato correlazioni statisticamente significative ($p=0.07$) tra i valori del PSQI e la **posologia** di GH nei pazienti arruolati al nostro studio.

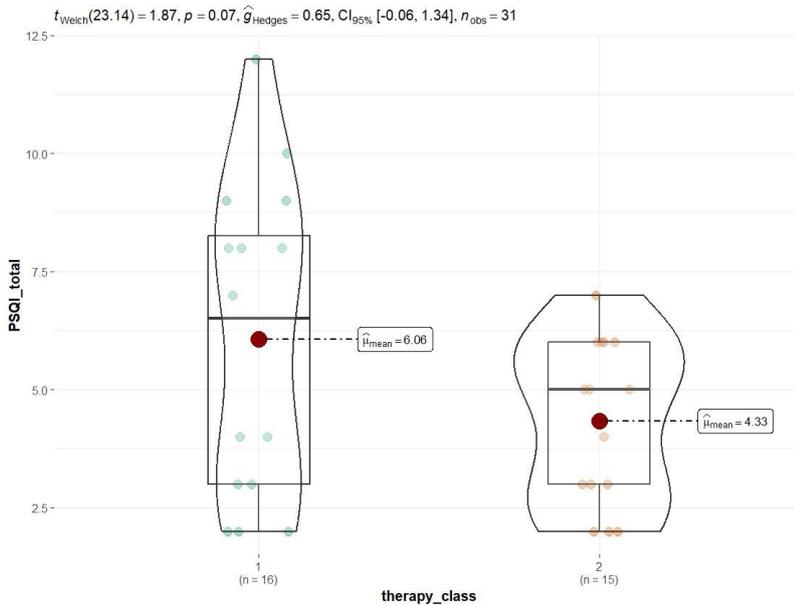


Figura 20, Violin plot valori PSQI vs classi di terapia: posologia <2 mg/settimana (1), posologia >2mg/settimana (2)

Ciò nonostante, la media di valori tra il gruppo 1 (posologia <2mg/settimana) e il gruppo 2 (>2mg/settimana) risulta differente (6.06 vs 4.33), con il gruppo 2 che presenta dei valori in generale più bassi che indicano una migliore qualità soggettiva del sonno. Nel gruppo 2 solo 5 pazienti su 15 presentano un PSQI >5, mentre nel gruppo 1 più della metà dei pazienti presenta un PSQI correlato a disturbi del sonno: questi dati

potrebbero far pensare dunque che un dosaggio maggiore di GH sia correlato ad una migliore qualità soggettiva del sonno.

Passando alla valutazione del questionario **ISI**, nuovamente non abbiamo trovato correlazioni statisticamente significative ($p=0.67$) tra i valori dell'ISI e la **posologia** della terapia in atto, ma differentemente dal caso sopracitato, in questo caso non troviamo una differenza sostanziale tra le medie di valori ISI (rispettivamente 5.12 vs 4.47) nei due gruppi di pazienti, e anche la distribuzione dei dati tra le due classi appare molto simile e bilanciata.

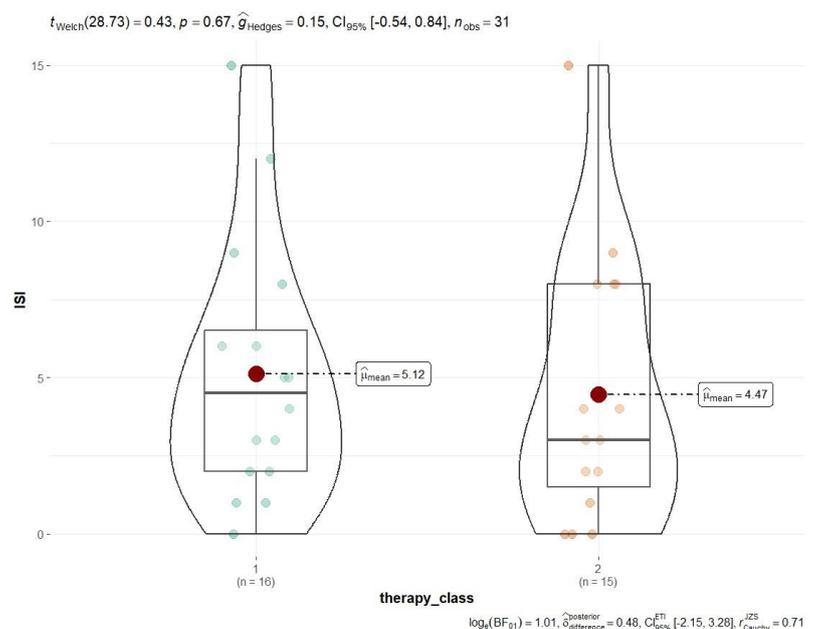


Figura 21, Violin plot valori ISI vs classi di terapia: posologia <2 mg/settimana (1), posologia >2mg/settimana (2)

Proseguendo nella valutazione, osserviamo nuovamente con stupore i valori del questionario **ESS**: non abbiamo trovato correlazioni statisticamente significative tra i valori ESS e la **posologia** di terapia, ma stavolta la tendenza che riguarda le medie si è ribaltata, con la presenza nel gruppo 2 di una maggiore sonnolenza diurna media (rispettivamente 6.00 vs 7.21), dato che tutto sommato appare in contrasto rispetto ai valori degli altri due questionari, in cui trovavamo nel gruppo 2 di pazienti una migliore qualità soggettiva del sonno e un minor disturbo del sonno correlato all'insonnia.

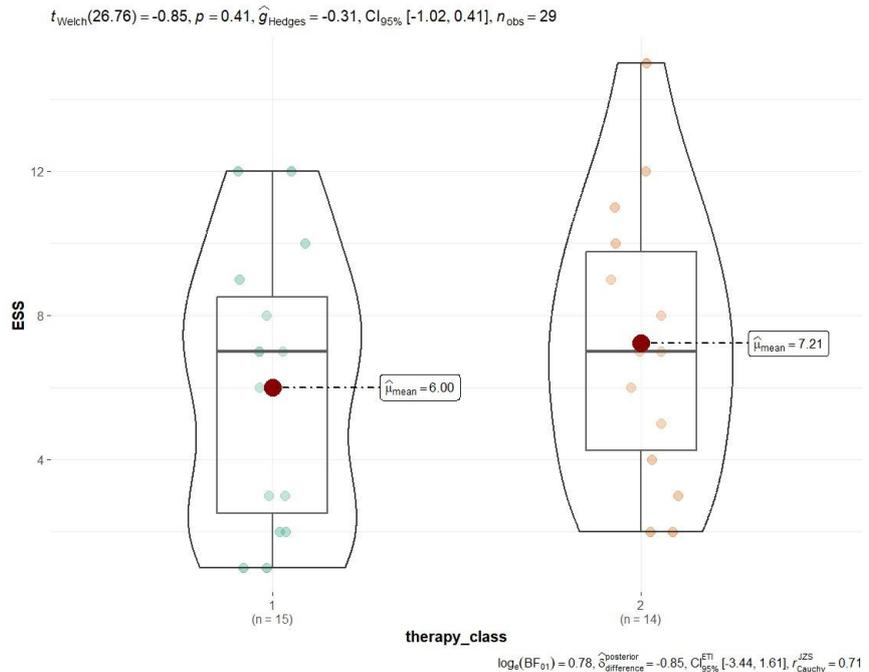


Figura 22, Violin plot valori ESS vs classi terapia: posologia <2 mg/settimana (1), posologia >2mg/settimana (2)

5. DISCUSSIONE

Le reciproche interazioni tra l'asse del GH e l'architettura del sonno sono note da tempo: tuttavia, gli studi in letteratura riguardanti le conseguenze del trattamento con GH ricombinante sui pazienti con deficit di GH sono spesso caratterizzate da risultati contrastanti, anche in relazione al fatto che si tratta, come nel caso del nostro studio, di coorti di pazienti dal numero piuttosto limitato. Inoltre, gli studi che si trovano in letteratura su questa tematica sono relativamente recenti.

Nello *studio di Schneider et al.*⁵⁹ del 2005 non erano stati riscontrati effetti significativi della terapia sostitutiva con rGH effettuata per sei mesi sul sonno notturno oppure sulla sonnolenza diurna negli adulti con deficit di GH. Le nostre analisi confermano in parte questa considerazione: infatti, sia prendendo in considerazione il confronto tra il nostro gruppo di controllo, sia lo studio della nostra coorte, si nota dai violin plot che i pazienti con deficit di GH in trattamento sostitutivo abbiano sia dei valori singoli, sia una media di valori PSQI e ISI, che testimoniano una migliore qualità soggettiva del sonno e un minore impatto dell'insonnia. Questo significherebbe che effettivamente il trattamento sostitutivo con GH migliori l'architettura del sonno e dunque la sua qualità, diminuendo dunque il rischio di sviluppare disturbi del sonno come l'insonnia.

Analogamente allo studio di Schneider et al.⁵⁹, anche nel nostro studio non abbiamo trovato differenze statisticamente significative che riguardassero la sonnolenza diurna tra il gruppo di controllo e la coorte dei nostri pazienti. Questo dato ci è sembrato piuttosto inatteso, perché se da un lato i pazienti trattati con GH presentano una minore insonnia e una migliore qualità soggettiva del sonno, dall'altro avrebbero dovuto giovare di questi dati avendo una minore sonnolenza diurna sostenuta da un sonno più ristoratore. Così non è accaduto anche nel nostro studio, analogamente allo studio di Schneider et al.

Oltre a questo aspetto, lo studio di Schneider aveva evidenziato delle interazioni tra sesso e trattamento tali da determinare un maggior tempo di sonno in fase REM nel sesso femminile piuttosto che nel sesso maschile. Nel nostro studio non abbiamo effettuato analisi polisonnografiche sui nostri pazienti, ma dall'analisi delle risposte ai questionari che abbiamo utilizzato, non sono emerse invece correlazioni tra il sesso e la qualità del sonno, la gravità dell'insonnia e la sonnolenza diurna.

Anche lo *studio di Pavel* et al.⁶⁰ aveva dimostrato che il trattamento sostitutivo con GH per 3 mesi non aveva effetto negativo sulla sonnolenza diurna, dato in accordo con i nostri risultati. In aggiunta, e nuovamente in accordo con le nostre analisi, questo studio aveva dimostrato miglioramenti sulla qualità del sonno. Anche nel nostro studio, infatti, abbiamo notato una correlazione statisticamente significativa tra i valori del PSQI della nostra coorte e il gruppo di controllo, con valori medi e singoli che testimoniavano una qualità soggettiva del sonno migliore.

È molto interessante lo *studio di Copinschi* et al.⁴⁷, il quale si è proposto di studiare la qualità soggettiva del sonno e la sonnolenza diurna in pazienti adulti con deficit di GH: da questo elaborato si dimostrò che i pazienti con deficit di GH presentavano una scarsa qualità soggettiva del sonno e una maggiore sonnolenza diurna. Questi risultati sono coerenti alle nostre analisi: i nostri pazienti presentano mediamente dei valori PSQI inferiori rispetto al gruppo di controllo. Nonostante ciò, bisogna considerare anche che 15 pazienti su 32 della nostra coorte presenta dei valori PSQI >5, correlati ad una scarsa qualità del sonno. Questa proporzione era sì molto più marcata nel gruppo di controllo (24 su 32), ma nella nostra casistica dobbiamo rilevare che quasi la metà dei pazienti presenta una qualità soggettiva del sonno non ottimale.

Analogamente, anche i valori ISI dei nostri pazienti erano migliori rispetto a quelli del gruppo di controllo, e, alla luce di questi risultati, possiamo affermare che il problema di insonnia è più presente e rilevante nel gruppo di controllo rispetto alla nostra coorte di pazienti con deficit di GH in trattamento sostitutivo. I pazienti con deficit di GH del nostro studio presentano mediamente valori ben al di sotto della soglia oltre la quale il problema di insonnia comincia ad essere presente, e nessun paziente della nostra casistica presenta valori associati ad insonnia grave. Nel gruppo di controllo, invece, ben 19 pazienti su 32 presentano problemi legati all'insonnia, e tra questi, 2 pazienti presentano punteggi di ISI associati ad insonnia grave.

In considerazione di questi dati, il nostro studio si pone in maniera coerente rispetto ai risultati dello studio sopracitato.

Lo stesso studio dimostrava anche che i pazienti più anziani avessero una peggiore qualità del sonno, il quale era caratterizzato anche da un aumento dei risvegli e una diminuzione del tempo totale di sonno tipici dell'invecchiamento. Coerentemente a questi risultati, anche il nostro studio ha fatto emergere un andamento crescente delle medie dei valori del PSQI a partire dal gruppo più giovane (20-40 anni) fino al gruppo più anziano (>65 anni): questo testimonia una peggiore qualità soggettiva del sonno nei pazienti anziani, i quali presentano anche maggiori punteggi elevati del PSQI rispetto

ai gruppi di altre età. Contrariamente a queste conclusioni, i valori medi del questionario ESS erano pressoché sovrapponibili tra le diverse categorie di età: in tutte le classi di età la media dei valori correlava con una sonnolenza diurna media, ma sorprendentemente e in disaccordo con quanto detto prima, solo nel gruppo di pazienti over 65 abbiamo trovato ben due punteggi di 0 che corrispondono ad una bassa sonnolenza diurna, mentre nel gruppo di pazienti più giovani (20-40 anni) abbiamo trovato il picco di punteggio (15) di tutta la nostra coorte di pazienti arruolati nel nostro studio. Questo potrebbe essere spiegato con i ritmi diurni più stressanti in questa fascia di età legati ad impegni di studio e lavoro, per cui anche alterazioni più blande del riposo notturno possono generare una maggior affaticabilità in pazienti meno compensati dal punto di vista ormonale.

Sempre nello stesso articolo era stato dimostrato che nei pazienti con deficit di GH si aveva un aumento di attività delta: essa è una misura della pressione di sonno, quantifica l'intensità del sonno NREM, e suoi eccessivi livelli sono associati ad una scarsa qualità soggettiva del sonno. *Lo studio di Morselli et al.*⁵⁶, sebbene limitato dalle piccole dimensioni del campione, dimostrava che la terapia sostitutiva con GH corregge queste peculiari alterazioni architetturali del sonno, che hanno dei riscontri anche sulla percezione soggettiva della qualità del sonno. Questi dati sono completamente in accordo con i nostri risultati precedentemente discussi.

Soffermandoci infine interamente sul nostro studio, dal confronto con il gruppo di controllo, è emerso che i pazienti della nostra coorte hanno totalizzato dei punteggi medi inferiori sia nel PSQI sia nell'ISI: da questi risultati possiamo quindi affermare che il trattamento sostitutivo con GH migliora la qualità soggettiva del sonno e anche i disturbi del sonno legati all'insonnia.

Suddividendo la nostra coorte di pazienti in base all'esordio del deficit di GH (in età adulta e in età infantile), e confrontando i valori del questionario ISI di questi gruppi con il gruppo di controllo, è emerso che il problema di insonnia non solo è più presente sia in termini quantitativi che qualitativi nel gruppo di controllo, ma sembra che i pazienti che hanno iniziato la terapia sostitutiva con rGH in età infantile abbiano un problema di insonnia ancora meno rilevante rispetto ai propri pari che invece hanno avuto un esordio di patologia in età adulta. Nonostante ciò, il numero piuttosto limitato di pazienti con esordio di deficit di GH in età infantile presente nel nostro studio potrebbe rendere meno impattante questo risultato.

Parlando invece del confronto caso-controllo effettuato sui valori dei questionari ESS e MEQ, non abbiamo trovato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Sorprendentemente, i valori di sonnolenza diurna tra gruppo di controllo e la nostra coorte erano sovrapponibili. Questo è stato un dato piuttosto inatteso, perché ragionevolmente una migliore qualità soggettiva del sonno e una

minor incidenza di problematiche legate all'insonnia avrebbero potuto avere come corrispettivo diurno una diminuzione della sonnolenza da parte dei pazienti.

Prendendo in considerazione invece il confronto tra i valori dei questionari della nostra coorte e alcune delle loro caratteristiche, possiamo affermare di non aver trovate correlazioni statisticamente significative né con il sesso dei pazienti, né con il BMI, né con l'età dei pazienti, né con l'esordio di malattia, né con la posologia di GH.

Per quanto riguarda le differenze legate al sesso, i valori del PSQI tra sesso maschile e femminile sono risultati molto simili, così come quelli dell'ISI. All'analisi dell'ESS invece abbiamo notato un valore medio leggermente superiore nel sesso femminile rispetto al sesso maschile. Questo aumento potrebbe avere una correlazione con la posologia del GH: le donne, infatti, a causa di resistenza al GH oppure a causa di trattamenti con estrogeni per via orale, richiedono dosi maggiori di terapia sia all'inizio che durante il mantenimento della terapia¹⁵. Coerentemente a questa informazione, anche nel confronto tra i valori dell'ESS e la posologia di GH (<2mg/settimana o <2mg/settimana), abbiamo notato che i pazienti che ricevevano un dosaggio maggiore di GH presentavano mediamente una maggiore sonnolenza diurna.

Per quanto riguarda il confronto in base al BMI, scartando il gruppo dei pazienti sottopeso perché troppo esile rispetto agli altri, abbiamo notato, sorprendentemente e contrariamente al fatto che un BMI elevato è un fattore di rischio per disturbi del sonno (es. Sindrome delle apnee notturne), un andamento decrescente nei valori medi del PSQI, dell'ISI e dell'ESS a partire dal gruppo normopeso e continuando verso i gruppi sovrappeso e obeso.

Questo dato potrebbe però essere stato influenzato però dalla presenza di alcuni pazienti affetti da OSAS in terapia con CPAP, la quale potrebbe essere la responsabile di un sonno più ristoratore e di una diminuita sonnolenza diurna, la quale è uno dei sintomi cardine di questa patologia.

Andando a confrontare le età dei pazienti con i risultati dei questionari somministrati, notiamo un andamento crescente di valori PSQI che testimoniano una peggiore qualità soggettiva del sonno nel gruppo di pazienti più anziani, dato in contrapposizione con i risultati ISI in cui invece riscontriamo un sostanziale equilibrio di valori tra i vari gruppi. Il risultato più sorprendente si ha con i valori del questionario ESS: i valori medi risultano essere quasi sovrapponibili tra il gruppo di pazienti più giovane (20-40 anni) e il gruppo di pazienti anziani (>65 anni), mentre il gruppo intermedio (40-65anni) presenta valori medi di sonnolenza diurna leggermente più elevati.

Spostandoci sull'esordio di patologia, il gruppo di pazienti che ha avuto una diagnosi in età infantile presenta valori PSQI ed ISI inferiori, che stanno a indicare una migliore qualità del sonno e una

minore incidenza di insonnia: questi dati, anche se non statisticamente significativi, e anche se influenzati dal piccolo campione di pazienti che hanno avuto la diagnosi in età infantile nella nostra coorte di pazienti, potrebbero suggerire il fatto che le modificazioni architetturali del sonno causate dal deficit di GH vengono corrette maggiormente se si interviene in età infantile piuttosto che in età adulta. Per quanto riguarda invece i valori ESS tra le due categorie di esordio della patologia, non sembrano esserci differenze.

Per quanto riguarda le differenze legate alla posologia di GH, sembrerebbe dai nostri dati che i pazienti che ricevono $>2\text{mg/}$ settimana di terapia abbiano valori migliori sia di PSQI che di ISI, ma, sorprendentemente, presentino in contrasto punteggi maggiori legati alla sonnolenza diurna.

6. CONCLUSIONI

Anche se gli studi in letteratura rimangono pochi e caratterizzati da un numero di pazienti piuttosto limitato, il deficit di GH e la sua terapia sostitutiva con GH ricombinante hanno sicuramente un impatto sull'architettura del sonno e hanno ripercussioni sui pazienti in termini di qualità soggettiva del sonno, incidenza di disturbi del sonno e sonnolenza diurna.

In conclusione, il nostro studio evidenzia come la terapia sostitutiva con GH generi una migliore qualità del sonno e una inferiore gravità di insonnia nei pazienti con deficit di GH sotto trattamento rispetto al gruppo di controllo.

Differentemente, le relazioni tra i questionari del sonno e le diverse variabili che abbiamo analizzato (sesso-BMI-età-esordio di patologia-posologia) mostrano dati non statisticamente significativi e a volte contrastanti, anche forse per il numero esiguo di pazienti arruolati nello studio.

Ciò nonostante, sembrerebbe utile eseguire uno studio del sonno più approfondito (ad esempio avvalendosi della polisonnografia), per meglio comprendere i meccanismi che correlano le alterazioni architettoniche del sonno con l'asse del GH, prima di iniziare la terapia nei pazienti GHD. Ciò consentirebbe da una parte di comprendere meglio e valutare le modificazioni del sonno indotte dal deficit di GH, e dall'altra di monitorare i cambiamenti del sonno durante il trattamento, migliorando così il benessere generale dei pazienti attraverso programmi di gestione più personalizzati.

Tuttavia, essendo la polisonnografia un esame poco accessibile, l'utilizzo dei questionari PSQI, ISI, MEQ ed ESS potrebbe essere un buon strumento di screening per selezionare i pazienti sui quali effettuare lo studio polisonnografico.

BIBLIOGRAFIA

1. Anatomia Umana, Anastasi G., Capitani S., Carnazza M.L.; *Trattato Di Anatomia Umana*, 4° Edizione 2010.
2. Fisiologia Medica, Conti F., Battaglia-Mayer A., Battaglini P.P.; *Fisiologia Medica*, 2° Edizione 2010.
3. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:735–740
4. Harrison, Kasper D.L., Fauci A.S.; *Harrison Principi Di Medicina Interna*, 19° Edizione 2017
5. Rugarli C., Cappio F.C., Cappelli G.; *Rugarli Medicina Interna Sistematica*, 7° Edizione 2015
6. Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P, et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:595–600
7. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2006;155: 61–71
8. Tanrivedi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev*. 2015;36:305-342
9. Holmer H, Svensson J, Rylander L, et al. Psychosocial health and levels of employment in 851 hypopituitary Swedish patients on long term GH therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:842-852
10. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3888-3921. doi: 10.1210/jc.2016-2118. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27736313.
11. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE. *Endocr Pract*. 2019 Nov;25(11):1191-1232. doi: 10.4158/GL-2019-0405. PMID: 31760824.

12. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Feb;18(1):1-16. doi: 10.1016/j.ghir.2007.07.004. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17766155.
13. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE. *Endocr Pract.* 2019 Nov;25(11):1191-1232. doi: 10.4158/GL-2019-0405. PMID: 31760824.
14. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:477-485
15. Johannsson G, Bjarnason R, Bramnert M, et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1575-1581
16. Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, et al. Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2063–2071.
17. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2048–2056
18. Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Ten years of growth hormone (GH) replacement normalizes muscle strength in GH deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:809–816
19. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2192–2199
20. Mo D, Fleseriu M, Qi R, et al. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:331–338
21. Child CJ, Conroy D, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Erfurth EM, Robison LL. Incidence of primary cancers and intra cranial tumour recurrences in GH-treated and untreated adult hypopituitary patients: analyses from the Hypopituitary Control and Complications Study. *Eur J Endocrinol.* 2015;172: 779–790

22. Loukianou E, Tasiopoulou A, Demosthenous C, Brouzas D. Pseudotumor cerebri in a child with idiopathic growth hormone insufficiency two months after initiation of recombinant human growth hormone treatment. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2016;2016:4756894. (EL 3; SCR)
23. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Fleming GA, Stadel BV. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr*. 1995;126:996-999. (EL 3; CCS)
24. Riasi HR, Salehi F, Hajihosseini M. Approach to chronic second ary headache: a case report on unusual drug side-effects. *Iran J Med Sci*. 2017;42:611-614. (EL 3; SCR)
25. Rogers AH, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Pseudotumor cerebri in children receiving recombinant human growth hormone. *Ophthalmology*. 1999;106:1186-1190. (EL 3; CCS)
26. Vischi A, Guerriero S, Giancipoli G, Lorusso V, Sborgia G. Delayed onset of pseudotumor cerebri syndrome 7 years after starting human recombinant growth hormone treatment. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:178-180. (EL 3; SCR)
27. vanVarsseveld NC, van Bunderen CC, Franken AA, Koppeschaar HP, vander Lely AJ, Drent ML. Tumor recurrence or regrowth in adults with nonfunctioning pituitary adenomas using GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3132–3139
28. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One*. 2011;6:e16223. (EL 3; CCS)
29. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract*. 2008;14:143-154. (EL 2; ES)
30. Amato G, Mazziotti G, Di Somma C, et al. Recombinant growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults: a long-term controlled study on daily versus thrice weekly injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3720-3725. (EL 1; RCT)
31. Hoybye C, Rudling M. Long-term GH treatment of GH-deficient adults: comparison between one and two daily injections. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:950-956. (EL 1; RCT)
32. Laursen T, Gravholt CH, Heickendorff L, et al. Long-term effects of continuous subcutaneous infusion versus daily subcutaneous injections of growth hormone (GH) on the insulin-like growth factor system, insulin sensitivity, body composition, and bone and lipoprotein metabolism in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1222-1228. (EL 2; PCS)

33. Auer MK, Stieg MR, Hoffman J, Stalla GK. Is insulin-like growth factor-I a good marker for treatment adherence in growth hormone deficiency in adulthood? *Clin Endocrinol.* 2016;84:862-869. (EL 2; RCCS)
34. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:C1-8. (EL 4; NE)
35. Hoybye C, Cohen P, Hoffman AR, et al. Status of long-acting growth hormone preparations-2015. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:201-206. (EL 4; NE)
36. Yuen KCJ, Miller BS, Biller BMK. The current state of long acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25:267-273. (EL 4; NE)
37. Neurologia Fazio-Loeb, Garbarino S., Primavera A., Rodriguez G., Seitun A.; *Neurologia di Fazio-Loeb*, 5° Edizione, 2019
38. A. Steiger, Sleep, endocrinology. *J. Intern. Med.* 254, 13–22 (2003)
39. E. Van Cauter, L. Plat, G. Copinschi, Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep* 21, 553–566 (1998)
40. C. Gronfier, G. Brandenberger, Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med. Rev.* 2, 17–29 (1998)
41. K. Spiegel, R. Leproult, E.F. Colecchia, M. L’Hermite-Baleri aux, Z. Nie, G. Copinschi, E. Van Cauter, Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279, R874–R883 (2000)
42. E. Van Cauter, A. Caufriez, M. Kerkhofs, A. Van Onderbergen, M.O. Thorner, G. Copinschi, Sleep, awakenings, and insulin like growth factor-I modulate the growth hormone (GH) secretory response to GH-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 1451–1459 (1992)
43. E.D. Weitzman, Biologic rhythms and hormone secretion patterns. *Hosp. Pract.* 11, 79–86 (1976)
44. F. Obal Jr, R. Floyd, L. Kapas, B. Bodosi, J.M. Krueger, Effects of systemic GHRH on sleep in intact and hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.* 270, E230–E237 (1996)
45. L. Marshall, M. Molle, G. Boschen, A. Steiger, H.L. Fehm, J. Born, Greater efficacy of episodic than continuous growth hormone-releasing hormone (GHRH) administration in promoting slow-wave sleep (SWS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 1009–1013 (1996)

46. A. Steiger, J. Guldner, U. Hemmeter, B. Rothe, K. Wiedemann, F. Holsboer, Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology* 56, 566–573 (1992)
47. G. Copinschi, A. Nedeltcheva, R. Leproult, L.L. Morselli, K. Spiegel, E. Martino, J.J. Legros, R.E. Weiss, J. Mockel, E. Van Cauter, Sleep disturbances, daytime sleepiness, and quality of life in adults with growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 2195–2202 (2010)
48. F. Obal Jr, R. Floyd, L. Kapas, B. Bodosi, J.M. Krueger, Effects of systemic GHRH on sleep in intact and hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.* 270, E230–E237 (1996)
49. L. Marshall, M. Molle, G. Boschen, A. Steiger, H.L. Fehm, J. Born, Greater efficacy of episodic than continuous growth hormone-releasing hormone (GHRH) administration in promoting slow-wave sleep (SWS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 1009–1013 (1996)
50. A. Steiger, J. Guldner, U. Hemmeter, B. Rothe, K. Wiedemann, F. Holsboer, Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology* 56, 566–573 (1992)
51. F. Obal Jr, P. Alfoldi, A.B. Cady, L. Johannsen, G. Sary, J.M. Krueger, Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits. *Am. J. Physiol.* 255, R310–R316 (1988)
52. C. Astrom, Interaction between sleep and growth hormone. Evaluated by manual polysomnography and automatic power spectrum analysis. *Acta Neurol. Scand.* 92, 281–296 (1995)
53. W.B. Mendelson, S. Slater, P. Gold, J.C. Gillin, The effect of growth hormone administration on human sleep: a dose response study. *Biol. Psychiatry* 15, 613–618 (1980)
54. C. Astrom, J. Lindholm, Growth hormone-deficient young adults have decreased deep sleep. *Neuroendocrinology* 51, 82–84 (1990)
55. S. Ismailogullari, F. Tanriverdi, F. Kelestimur, M. Aksu, Sleep architecture in Sheehan's syndrome before and 6 months after growth hormone replacement therapy. *Psychoneuroendocrinology* 34, 212–219 (2009)
56. L.L. Morselli, A. Nedeltcheva, R. Leproult, K. Spiegel, E. Martino, J.J. Legros, R.E. Weiss, J. Mockel, E. Van Cauter, G. Copinschi, Impact of GH replacement therapy on sleep in adult patients with GH deficiency of pituitary origin. *Eur. J. Endocrinol.* 168, 763–770 (2013)
57. W. Nolte, C. Radisch, A. Rodenbeck, J. Wiltfang, M. Hufner, Polysomnographic findings in five adult patients with pituitary insufficiency before and after cessation of human growth hormone replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 56, 805–810 (2002)

58. Y. Peker, J. Svensson, J. Hedner, L. Grote, G. Johannsson, Sleep apnoea and quality of life in growth hormone (GH)-deficient adults before and after 6 months of GH replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 65, 98–105 (2006)
59. H.J. Schneider, H. Oertel, H. Murck, T. Pollmacher, G.K. Stalla, A. Steiger, Night sleep EEG and daytime sleep propensity in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency before and after six months of growth hormone replacement. *Psychoneuroendocrinology* 30, 29–37 (2005)
60. Pavel, M.E., Lohman, T., Hahn, E.G., Hoffmann, M., 2003. Impact of growth hormone on central nervous activity, vigilance, and tiredness after short term therapy in growth hormone-deficient adults. *Horm. Metab. Res.* 35, 114–119
61. Hornung OP, Regen F, Danker-Hopfe H, Schredl M, Heuser I 2007 The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effects of cholinergic medication. *Biol Psychiatry* 61: 750–757
62. Van Cauter E, Leproult R, Plat L 2000 Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA* 284:861–868
63. Zaffanello M, Pietrobelli A, Cavarzere P, Guzzo A and Antoniazzi F (2024) Complex relationship between growth hormone and sleep in children: insights, discrepancies, and implications. *Front. Endocrinol.* 14:1332114. doi: 10.3389/fendo.2023.1332114