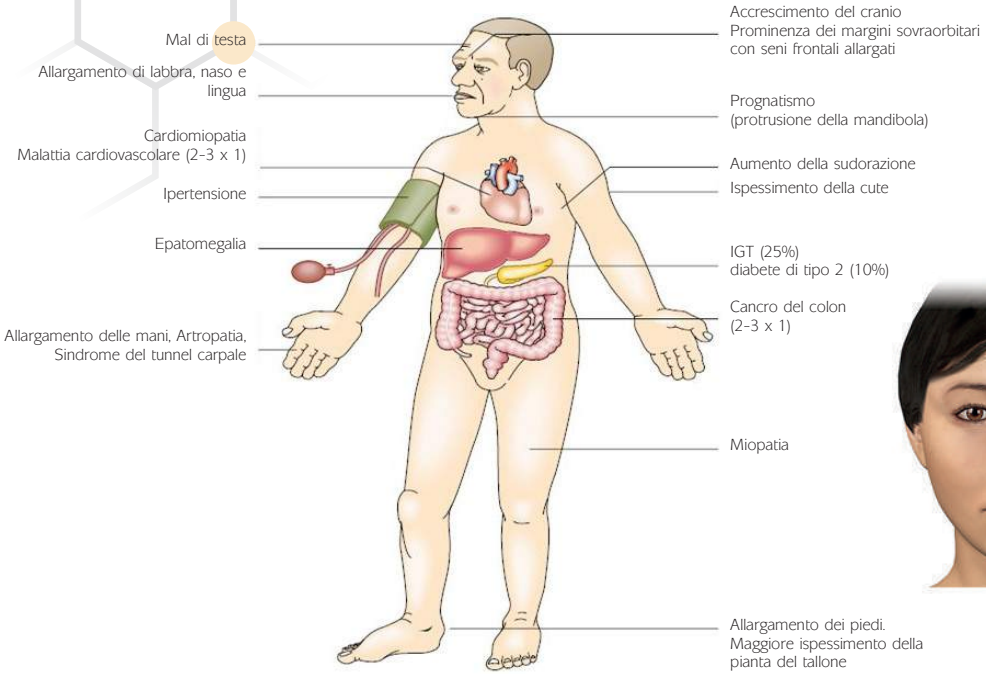
# Acromegalia

Con il contributo non condizionato di

NOVARTIS

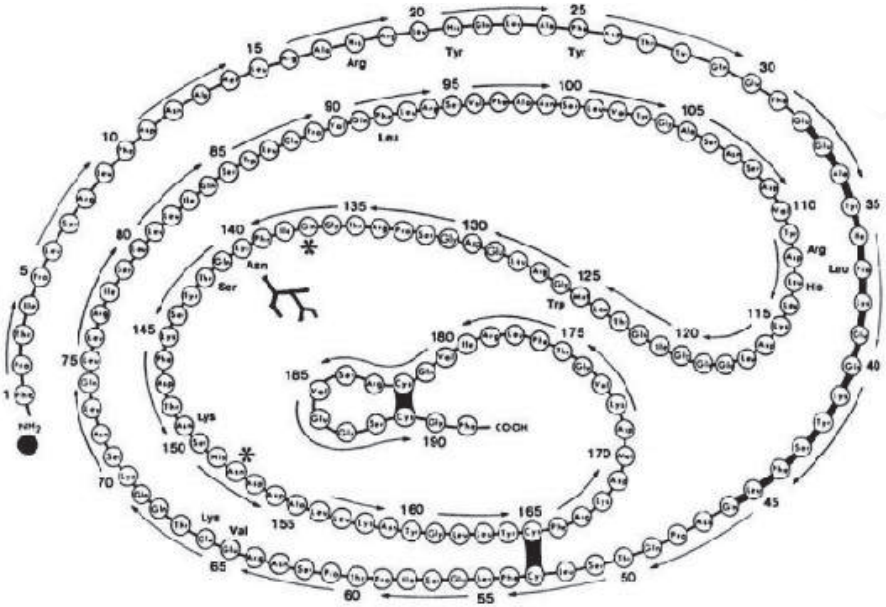
# Acromegalia

L'acromegalia è in genere caratterizzata dalle seguenti manifestazioni cliniche...



Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

…Tuttavia il parametro biochimico distintivo (eccesso di GH) dell'acromegalia è fondamentale per la diagnosi




Struttura primaria dell'ormone GH

I parametri biochimici considerati nel controllo della malattia (controllo dei livelli di GH e normalizzazione dei livelli di IGF-1, i cui criteri sono cambiati nel tempo) sono stati oggetto di discussione per oltre un decennio.

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

# Dosaggio per GH

Attualmente, i dosaggi utilizzati con maggiore frequenza sono i dosaggi immunometrici di tipo sandwich, con cui un secondo anticorpo si lega a diversi traccianti:

- Tracciante radioattivo (IRMA)
- Tracciante colorimetrico mediato da enzima (ELISA)
- Tracciante fluorimetrico (IFMA)
- Tracciante chemiluminescente (ILMA, ICMA)

# Dosaggi per GH: fattori tecnici che ne influenzano le prestazioni

- Eterogeneità delle isoforme umane in circolo nel siero
- Specificità degli epitopi degli anticorpi policlonali utilizzati
- Interferenza della proteina leganteGH endogena
- Utilizzo di unità di misura diverse (mU/L vs. μg/L) per documentare i livelli di GH
- Diversi standard in uso nei dosaggi commerciali
- Suggerimento dell'impiego del primo e del secondo standard internazionale (IS) per il GH ricombinante (IS88/624 e 98/574), che consiste in GH 22 kDa di purezza superiore al 95%, anziché dello IS80/505 derivante dall'ipofisi, che contiene una miscela di isoforme

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

# Storia dei criteri dei livelli casuali di GH

**Prima degli anni '90**

- Il livello **basale di GH inferiore a 5 ng/mL** viene utilizzato per definire la guarigione in seguito al trattamento dell'acromegalia

**Durante gli anni '90**

- **Livello basale di GH inferiore a 2,5 ng/mL**

**2000**

- Una dichiarazione di consenso sulla diagnosi e il trattamento dell'acromegalia ("criteri di Cortina") stabilisce che **concentrazioni casuali di GH inferiori a 0,4 ng/mL** e concentrazioni di IGF-1 aggiustate per età e sesso rappresentano i criteri di esclusione dell'acromegalia.

**2010**

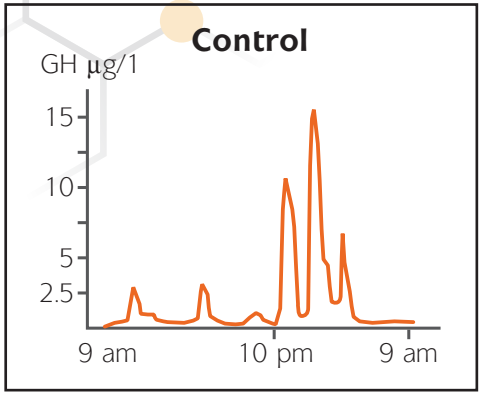
- Una dichiarazione di consenso rivista definisce il "controllo dell'attività della malattia" in seguito a un intervento terapeutico utilizzando **concentrazioni casuali di GH inferiori a 1 ng/mL** in combinazione a livelli normali di IGF-1.

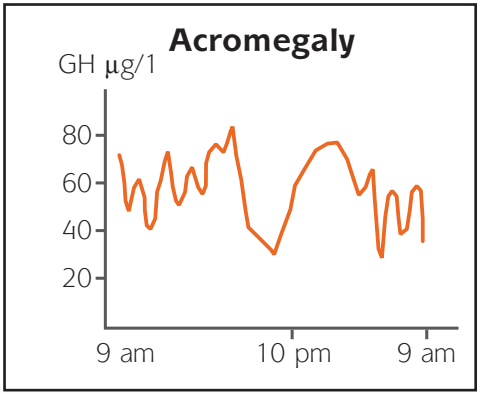
Schilbach et al. Pituitary 2017

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

# Misurazione del GH: livelli casuali di GH

In un soggetto normale, la secrezione di GH è pulsatile e diurna. Inoltre, le concentrazioni di GH oscillano nel corso della giornata, ad esempio dopo i pasti. I livelli di GH possono risultare elevati in presenza di malattia epatica, malnutrizione e diabete mellito non controllato[1].




**A causa della mancanza di un range di normalità e di sicurezza ben definito, si ritiene che i livelli casuali di GH non permettano di formulare né escludere una diagnosi di acromegalia.**

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

1. Katznelson et al., Endocr. Pract. 2011

# Misurazione del GH: soppressione di GH in seguito a OGTT

Per la diagnosi dell'acromegalia, la valutazione della soppressione di GH dopo il test da carico orale di glucosio (OGTT) è preferibile rispetto al livello casuale di GH.

**Per raggiungere un livello di standardizzazione, è stata proposta una dose di glucosio di 75 g[1].**

Il nadir di GH raggiunto durante il OGTT deve poi essere confrontato con un valore di cut-off specifico; in caso di superiorità o di inferiorità è possibile, rispettivamente, formulare o escludere la diagnosi di acromegalia.
Il valore di cut-off utilizzato per interpretare il nadir dei livelli di GH è stato modificato con lo sviluppo di dosaggi specifici per GH sempre più sensibili[1].

1. Katznelson et al., Endocr. Pract. 2011

Con il contributo non condizionato di NOVARTIS

# Storia dei criteri del nadir dei livelli di GH

**Prima degli anni '90**

- Il livello basale di GH inferiore a 5 ng/mL viene utilizzato per definire la guarigione in seguito al trattamento dell'acromegalia

**Durante gli anni '90**

- Il livello basale di GH inferiore a 2,5 ng/mL **e il nadir di GH inferiore a 2 ng/mL in seguito al carico orale di glucosio** sono indicativi di successo terapeutico. Ai tempi, per definire la guarigione, alcuni autori propongono valori di cut-off addirittura inferiori per GH durante OGTT (<1 ng/mL).

**2000**

- Una dichiarazione di consenso sulla diagnosi e il trattamento dell'acromegalia ("criteri di Cortina") stabilisce che concentrazioni casuali di GH inferiori a 0,4 ng/mL o un **nadir di GH durante OGTT inferiore a 1 ng/mL**, entrambi accompagnati da concentrazioni di IGF-1 aggiustate per età e sesso, rappresentano i criteri di esclusione dell'acromegalia.

**2010**

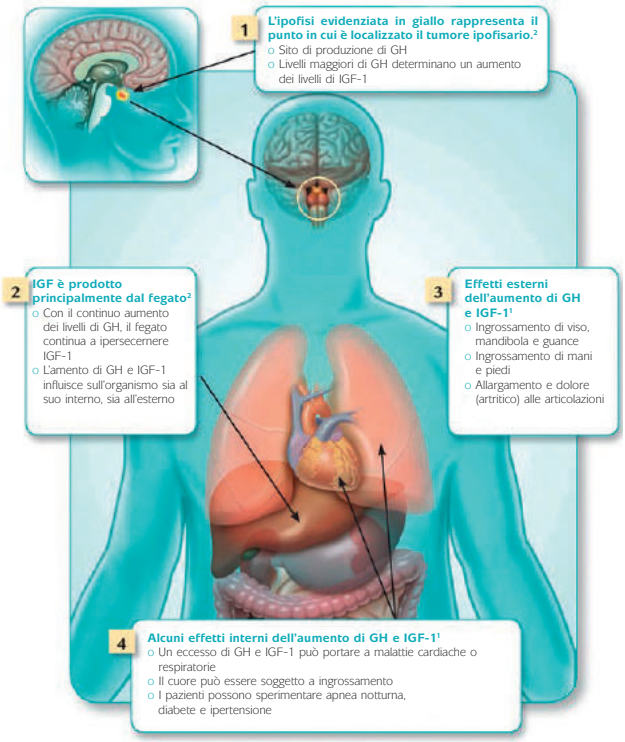
- Una dichiarazione di consenso rivista definisce il "controllo dell'attività della malattia" in seguito a un intervento terapeutico utilizzando concentrazioni casuali di GH inferiori a 1 ng/mL e un **nadir di GH durante OGTT inferiore a 0,4 ng/m** (in combinazione a livelli normali di IGF-1).

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

Schilbach et al. Pituitary 2017

# Storia dei criteri dei livelli casuali di GH

L'acromegalia è in genere caratterizzata dalle seguenti manifestazioni cliniche, tuttavia i suoi parametri biochimici distintivi (eccesso di GH e IGF-1) sono fondamentali per la diagnosi.




**Per la conferma biochimica dell'acromegalia e per valutare la risposta biochimica a qualsiasi trattamento medico (a eccezione della terapia GHRA), è raccomandata la misurazione di IGF-1 nel siero e dei livelli di GH soppresso dal glucosio[1].**

1. Katznelson et al., Endocr. Pract. 2011

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

# Misurazione di IGF-1

Oltre alla soppressione di GH durante OGTT, è raccomandata anche la misurazione di IGF-1 per valutare lo stato biochimico nell'acromegalia[1-4].

- I livelli di IGF-1 possono essere determinati in qualsiasi momento della giornata, senza che il paziente sia a digiuno.
- I livelli di IGF-1 devono essere confrontati con i dati normativi dipendenti dall'età generati per tutte le fasce di età per entrambi i sessi.

**Gli estrogeni e le malattie sistemiche, compresi gli stati catabolici, l'insufficienza epatica o renale, la malnutrizione e il diabete mellito possono ridurre i livelli di IGF-1 e determinare valori falsi-negativi.**

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

1. Katznelson et al., Endocr. Pract. 2011
2. Melmed et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update JCEM 2009
3. Trainer Editorial: acromegaly - consensus, what consensus? JCEM 2002
4. Giustina et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. JCEM 2000

# Dosaggi per IGF-1: fattori tecnici che ne influenzano le prestazioni

Utilizzo di diversi dosaggi commerciali (IRMA, RIA, ELISA, CLIA)

- Dosaggio competitivo vs. non competitivo: il secondo è più sensibile e specifico rispetto al primo
- Interferenza della proteina legante IGF endogena
- Uso di diversi standard nei dosaggi commerciali (reagente di riferimento internazionale (IRR) dell'OMS 87/518 e IRR 02/254).
  (Con lo standard (02/254) è altamente raccomandato seguire il metodo di laboratorio CLIA (Clinician Laboratory Improvement Amendments) per ottenere i valori sierici di IGF-1)

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

# Linee guida e raccomandazioni per il miglioramento del monitoraggio

Diagnosi

Intervento chirurgico (se possibile)

Terapia medica (in caso di risposta non adeguata all'intervento chirurgico o di candidato poco idoneo all'intervento)

Radioterapia o terapia combinata (in caso di risposta non adeguata alla terapia medica)

## CRONOLOGIA DEL TRATTAMENTO DELL'ACROMEGALIA

**Linee guida attuali sul monitoraggio GH**

- Livelli di GH a digiuno a 1 giorno dall'intervento chirurgico
- OGTT con GH <1 ng/mL dopo 12 settimane dall'intervento chirurgico
- OGTT annuale per recidiva

**IGF-1**

- IGF-1 nel siero dopo 12 settimane dall'intervento chirurgico
- Ripetizione del test per altre 9-12 settimane per valutare eventuali ritardi nella normalizzazione di IGF-1
- Misurazioni annuali di IGF-1

**Raccomandazioni**

- Monitoraggio più frequente
- Integrazione di altri biomarcatori
- Aggiornamento delle linee guida per livelli di GH/IGF-1 discrepanti

**Linee guida attuali sul monitoraggio**

**Trattamento con SSA**

- GH e IGF1

**Trattamento DA**

- GH e IGF1
- Monitoraggio delle 4-6 settimane dopo la modifica del dosaggio

**Trattamento con antagonista del GHR**

- Solo IGF-1

**Raccomandazioni**

- Definire intervalli temporali ottimali per ogni classe di agenti
- Linee guida specifiche per recidive parziali o transitorie
- Definire strategie per i pazienti con lievi innalzamenti ormonali o malattia

Follow-up regolare per malattia persistente o ricorrente

**Raccomandazioni**

- Definire intervalli temporali ottimali per l'assistenza a lungo termine
- Definire il ruolo dei sintomi specifici
- Implementare strategie volte a identificare le recidive tardive
- Implementare strategie per evitare la perdita al follow-up

Con il contributo non condizionato di NOVARTIS

1. Silvestein, Endocrine Connections, 2015

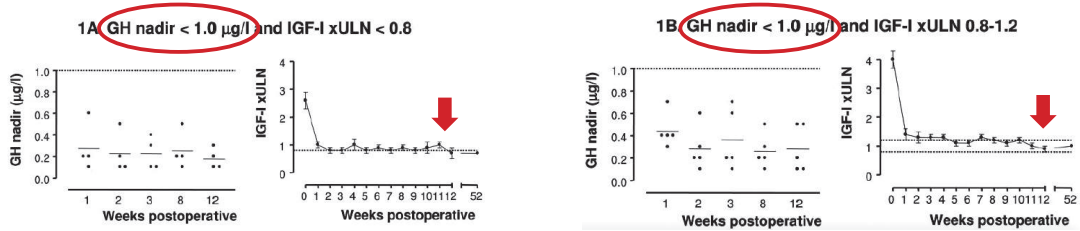
# Raccomandazioni per il monitoraggio dell'acromegalia dopo l'intervento chirurgico

- Fino al 35% dei pazienti con acromegalia attiva presenta risultati discrepanti ai test per GH e IGF-1 in seguito all'intervento chirurgico[1].
- I risultati discordanti più comuni riguardano livelli elevati di IGF-1 nonostante la soppressione di GH, mentre si osservano raramente livelli normali di IGF-1 con soppressione anomala di GH[2-4].

1. Alexopoulou et al., JCEM, 2008; 2. Katznelson et al., Endocr. Pract., 2011; 3. Freda et al., Clin Endocr, 2009; 4. Kanakis et al. Clin Endoc 2016

# Tempistiche delle valutazioni postoperatorie: IGF-1

Qual è la cinetica postoperatoria di IGF-1 e il suo valore predittivo di guarigione?




In tutti i pazienti con un nadir di GH postoperatorio inferiore a 1 g/L, IGF-1 si è ridotto marcatamente nella prima settimana successiva all'intervento chirurgico, dopodiché si è verificata una stabilizzazione graduale fino a valori inferiori a 0,8 ULN e compresi tra 0,8 e 1,2 ULN rispettivamente.
L'ULN è stato definito come 2 DS dei range di riferimento aggiustati per età e sesso, come pubblicato da Brabant et al., Horm Res, 2003.

1. Feelders et al., J Clin Endocrinol Metab, 2006

Con il contributo non condizionato di NOVARTIS

# Tempistiche delle valutazioni postoperatorie: IGF-1

Qual è la cinetica postoperatoria di IGF libero e il suo valore predittivo di guarigione?

**I singoli profili IGF-1 postoperatori sono variati in modo significativo fino alla Settimana 12 e, indipendentemente dalla guarigione, è stato possibile riconoscere nei pazienti pattern di stabilizzazione precoce, intermedia e tardiva. Per questo motivo, l'analisi dei livelli di IGF-1 per la valutazione della guarigione non deve essere eseguita nelle 12 settimane successive all'intervento chirurgico all'ipofisi.**

Nei pazienti con acromegalia persistente, i livelli medi di IGF-1 si sono inizialmente ridotti per poi stabilizzarsi a partire dalla seconda settimana successiva all'intervento.

L'ULN è stato definito come 2 DS dei range di riferimento aggiustati per età e sesso, come pubblicato da Brabant et al., Horm Res, 2003.

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

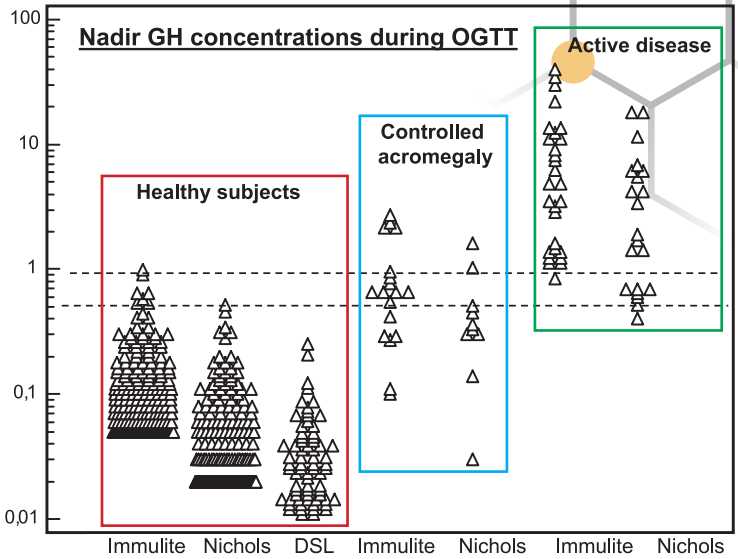
1. Feelders et al., J Clin Endocrinol Metab, 2006

# Problemi durante la misurazione del GH in presenza di acromegalia

**OGTT da 75 g in:**

- 46 pazienti con acromegalia (18 con malattia controllata, 28 non controllata)
- 213 soggetti sani

I risultati ottenuti con il dosaggio Immulite sono stati, in media, 2,3 volte superiori rispetto a quelli ottenuti con l'analizzatore Nichols e 6 volte superiori rispetto a quelli ottenuti con l'analizzatore Diagnostic Systems Laboratories. L'impiego dei valori limite di cut-off di 1 g/L (Immulite) e 0,5 g/L (Nichols) ha permesso di identificare il 95% dei pazienti con malattia attiva e il 78-80% dei pazienti in remissione.




**È obbligatorio definire la metodologia di dosaggio per stabilire i criteri relativi all'acromegalia guarita o controllata utilizzando la soppressione di GH in seguito al carico di glucosio.**

1. Arafat et al., J Clin Endocrinol Metab, 2008

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

## Interferenza di pegvisomant nei dosaggi per GH

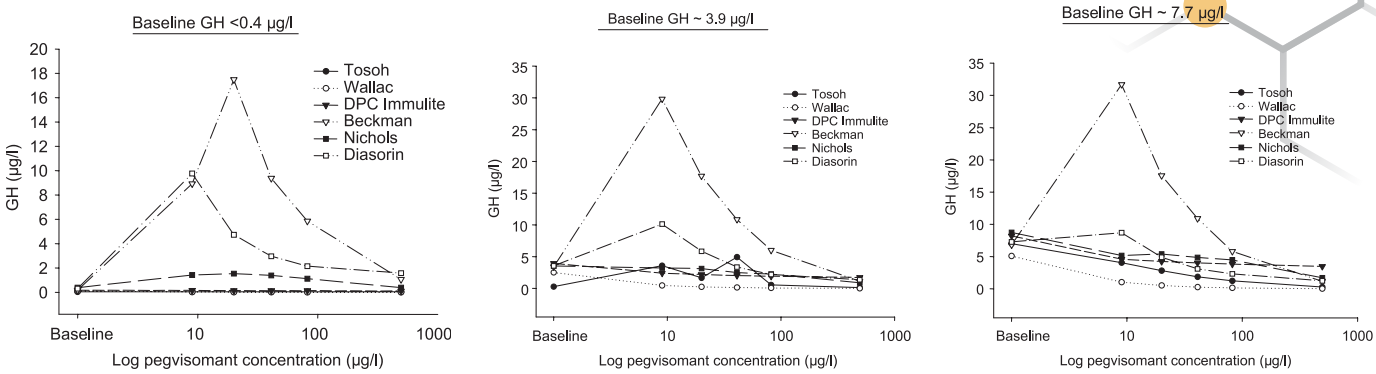
I campioni sierici raggruppati con concentrazioni di GH <0,38, 3,85 e 7,69 mg/L sono stati preparati aggiungendo concentrazioni crescenti di pegvisomant (9000–494 000 mg/L). I campioni sono stati analizzati utilizzando i seguenti dosaggi[1]:

| **Assay** | **Assay design** | **Incubation time** (min) | **Antibodies used** | **Analytical sensitivity** (manufacturer provided; ng/ml) | **Intraassay variation** (% CV) | **WHO calibration** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nichols Advantage | Simultaneous | 60 | One mouse monoclonal and one goat polyclonal | 0.1 | <6% at GH >2 ng/ml | 1st IS 80/505 |
| DPC Immulite 2000 | Sequential | 30 | One murine monoclonal and one rabbit polyclonal | 0.01 | <7% at GH >2.5 ng/ml | 2nd IS 98/574 |
| Diasorin IRMA | Simultaneous | 90 | Two mouse monoclonal | 0.2 | <6% at GH >1 ng/ml | 1st IS 80/505 |
| Beckman Access Dxl | Simultaneous | 42 | One mouse monoclonal and one goat polyclonal | 0.003 | <8% at GH >0.1 ng/ml | 1st IS 80/505 |
| Tosoh AIA | Sequential | 30 | Two mouse monoclonal | 0.07 | <6% at GH >2 ng/ml | 2nd IS 98/574 |
| Wallac Delfia | Simultaneous | 120 | Two mouse monoclonal | 0.01 | <2.5% at GH >0.4 ng/ml | 1st IS 80/505 |

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

1. Paisley et al., EJE, 2007

## Interferenza di pegvisomant nei dosaggi per GH

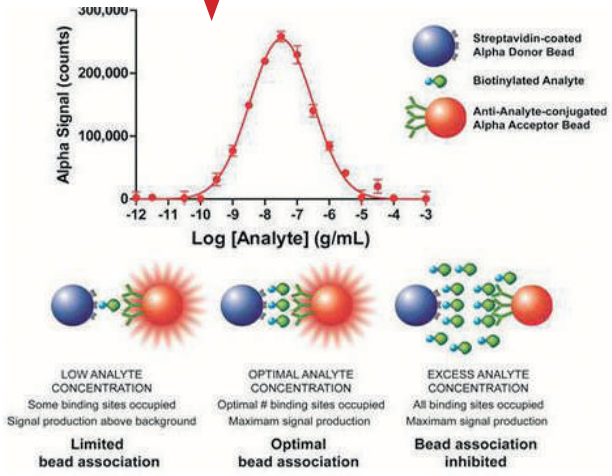



I risultati dimostrano che, nella maggior parte dei dosaggi per GH, la presenza di pegvisomant determina una riduzione dei livelli di GH plasmatico misurati accompagnata da un calo progressivo con concentrazioni di pegvisomant più elevate.

1. Paisley et al., EJE, 2007

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

## Interferenza di pegvisomant nei dosaggi per GH: possibile spiegazione tecnica




Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

1. Paisley et al., EJE, 2007

# Problemi durante la misurazione di IGF-1 in presenza di acromegalia

**Quali valori di riferimento per IGF-1 nel siero devono essere considerati nella popolazione normale?**

- differenza tra sessi nei range di riferimento degli adulti con soggetti di sesso con valori IGF-1 medi superiori di 6-26 μg/L
- il range di riferimento per i soggetti di sesso femminile era generalmente un pò più ampio rispetto ai soggetti di sesso maschile a causa dell'effetto degli estrogeni nelle femmine che, come è ben noto, influenza i livelli di IGF-1
- i valori medi di alcuni sottogruppi di campioni di riferimento differivano significativamente dalla media totale, riflettendo l'influenza di diversi fattori che potrebbero influenzare i livelli sierici di IGF-1, ossia le differenze tra popolazioni in relazione al background genetico o allo stato nutrizionale, le influenze preanalitiche come la raccolta e la conservazione dei campioni, così come le differenze tra i laboratori

1. Brabant et al., Horm Res, 2003.

Con il contributo non condizionato di NOVARTIS

| A | Age, years | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Age in years | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75–80 |
| Total (fig. 1a) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| +2 SD | 154 | 151 | 156 | 176 | 205 | 239 | 284 | 336 | 395 | 457 | 518 | 572 | 614 | 638 | 639 | 612 | 581 | 548 | 519 | 493 | 402 | 354 | 329 | 315 | 304 | 292 | 276 | 257 | 237 | 220 | 209 |
| +1 SD | 101 | 98 | 104 | 118 | 139 | 168 | 204 | 248 | 297 | 349 | 401 | 448 | 485 | 506 | 506 | 486 | 456 | 427 | 402 | 380 | 303 | 261 | 242 | 230 | 221 | 211 | 198 | 183 | 163 | 153 | 144 |
| Mean | 60 | 58 | 63 | 73 | 89 | 111 | 140 | 175 | 215 | 259 | 302 | 342 | 373 | 391 | 391 | 374 | 348 | 324 | 303 | 284 | 220 | 187 | 170 | 161 | 153 | 145 | 135 | 123 | 110 | 99 | 92 |
| −1 SD | 31 | 30 | 33 | 40 | 51 | 68 | 90 | 117 | 149 | 184 | 220 | 252 | 278 | 294 | 294 | 279 | 258 | 235 | 220 | 205 | 153 | 127 | 113 | 106 | 100 | 94 | 86 | 77 | 67 | 59 | 54 |
| −2 SD | 13 | 12 | 14 | 18 | 26 | 37 | 52 | 72 | 96 | 124 | 152 | 179 | 200 | 212 | 213 | 201 | 183 | 167 | 153 | 140 | 100 | 79 | 69 | 64 | 60 | 55 | 48 | 43 | 36 | 31 | 27 |
| Males (fig. 1b) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| +2 SD | 136 | 134 | 138 | 153 | 175 | 205 | 240 | 285 | 336 | 392 | 449 | 504 | 552 | 588 | 608 | 608 | 586 | 554 | 534 | 497 | 402 | 350 | 323 | 307 | 296 | 285 | 271 | 255 | 238 | 223 | 213 |
| +1 SD | 90 | 87 | 91 | 102 | 118 | 143 | 173 | 210 | 253 | 303 | 347 | 396 | 438 | 470 | 487 | 487 | 468 | 440 | 414 | 391 | 308 | 265 | 242 | 228 | 219 | 210 | 198 | 186 | 172 | 159 | 151 |
| Mean | 54 | 53 | 55 | 63 | 76 | 95 | 119 | 149 | 184 | 223 | 264 | 304 | 340 | 367 | 382 | 382 | 365 | 341 | 319 | 299 | 230 | 194 | 174 | 163 | 156 | 148 | 139 | 129 | 118 | 108 | 101 |
| −1 SD | 29 | 28 | 30 | 35 | 44 | 58 | 76 | 99 | 127 | 159 | 193 | 226 | 256 | 279 | 292 | 292 | 278 | 257 | 239 | 222 | 153 | 135 | 120 | 111 | 105 | 99 | 92 | 84 | 75 | 68 | 63 |
| −2 SD | 13 | 12 | 13 | 16 | 22 | 31 | 44 | 62 | 83 | 107 | 134 | 162 | 186 | 205 | 216 | 216 | 204 | 187 | 172 | 158 | 112 | 89 | 77 | 70 | 66 | 61 | 56 | 50 | 44 | 38 | 35 |
| Females (fig. 1c) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| +2 SD | 178 | 175 | 184 | 202 | 232 | 276 | 337 | 386 | 450 | 515 | 577 | 629 | 662 | 678 | 663 | 622 | 582 | 546 | 515 | 488 | 397 | 352 | 330 | 318 | 307 | 292 | 272 | 248 | 223 | 204 | 199 |
| +1 SD | 117 | 115 | 122 | 137 | 162 | 195 | 236 | 285 | 339 | 394 | 447 | 492 | 527 | 534 | 521 | 486 | 454 | 421 | 394 | 371 | 294 | 257 | 230 | 220 | 220 | 208 | 192 | 172 | 153 | 137 | 133 |
| Mean | 70 | 69 | 74 | 86 | 104 | 130 | 163 | 202 | 246 | 292 | 336 | 374 | 401 | 410 | 399 | 369 | 340 | 314 | 292 | 273 | 209 | 179 | 165 | 157 | 150 | 140 | 127 | 112 | 97 | 85 | 82 |
| −1 SD | 37 | 36 | 40 | 48 | 61 | 80 | 105 | 135 | 170 | 208 | 244 | 276 | 297 | 305 | 296 | 271 | 247 | 226 | 205 | 192 | 141 | 117 | 106 | 100 | 95 | 88 | 78 | 67 | 56 | 48 | 45 |
| −2 SD | 16 | 15 | 17 | 22 | 31 | 44 | 62 | 84 | 111 | 140 | 169 | 194 | 212 | 219 | 211 | 191 | 171 | 154 | 140 | 128 | 89 | 71 | 63 | 58 | 54 | 49 | 42 | 33 | 29 | 22 | 21 |

I livelli di IGF-1 sono stati valutati con il sistema per immunodiagnosi in chemiluminescenza automatico Nichols Advantage®, calibrato sul reagente di riferimento internazionale 87/518 dell'OMS.

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

**Table 2.** LMS Charts

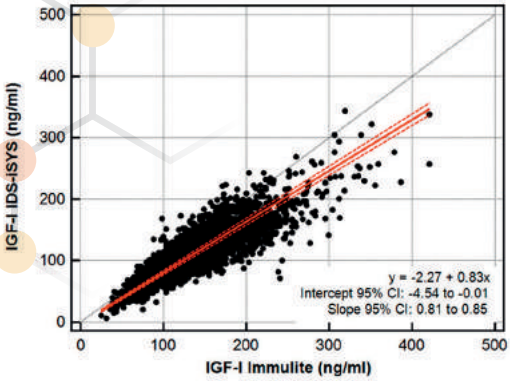
| | IGF-I Males | | | | | IGF-I Females | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | LMS Parameter ($\lambda$ = 0.4568) | | Percentiles | | | LMS Parameter ($\lambda$ = 0.4595) | | Percentiles | | |
| Age, y | $\mu$ | $\sigma$ | 2.5% | 50% | 97.5% | $\mu$ | $\sigma$ | 2.5% | 50% | 97.5% |
| 0 | 77.3625 | 0.4262 | 27.0 | 77.4 | 157.0 | 58.5742 | 0.4662 | 17.9 | 58.6 | 125.6 |
| 1 | 83.0813 | 0.4187 | 29.7 | 83.1 | 166.8 | 62.3128 | 0.4589 | 19.5 | 62.3 | 132.3 |
| 2 | 92.5995 | 0.4113 | 33.9 | 92.6 | 183.9 | 69.1965 | 0.4516 | 22.2 | 69.2 | 145.4 |
| 3 | 104.0358 | 0.4038 | 39.0 | 104.0 | 204.5 | 78.9225 | 0.4444 | 25.9 | 78.9 | 164.2 |
| 4 | 115.7263 | 0.3964 | 44.3 | 115.7 | 225.0 | 91.1878 | 0.4371 | 30.7 | 91.2 | 187.8 |
| 5 | 127.6126 | 0.3890 | 50.0 | 127.6 | 245.5 | 105.1525 | 0.4299 | 36.2 | 105.2 | 214.4 |
| 6 | 140.3556 | 0.3817 | 56.2 | 140.4 | 267.1 | 119.1360 | 0.4227 | 42.0 | 119.1 | 240.4 |
| 7 | 155.0333 | 0.3744 | 63.4 | 155.0 | 291.9 | 134.9677 | 0.4156 | 48.6 | 135.0 | 269.6 |
| 8 | 173.3780 | 0.3673 | 72.4 | 173.4 | 323.1 | 154.3755 | 0.4085 | 56.9 | 154.4 | 305.3 |
| 9 | 196.1267 | 0.3602 | 83.6 | 196.1 | 361.6 | 178.4732 | 0.4015 | 67.2 | 178.5 | 349.4 |
| 10 | 222.8130 | 0.3532 | 96.9 | 222.8 | 406.6 | 206.5732 | 0.3945 | 79.5 | 206.6 | 400.3 |
| 11 | 251.5695 | 0.3463 | 111.6 | 251.6 | 454.4 | 235.8698 | 0.3877 | 92.6 | 235.9 | 452.6 |
| 12 | 278.8827 | 0.3396 | 126.1 | 278.9 | 498.7 | 262.6764 | 0.3809 | 105.3 | 262.7 | 499.1 |
| 13 | 300.7811 | 0.3330 | 138.6 | 300.8 | 532.5 | 283.4969 | 0.3742 | 115.9 | 283.5 | 533.4 |
| 14 | 314.4302 | 0.3265 | 147.5 | 314.4 | 551.2 | 296.2184 | 0.3677 | 123.4 | 296.2 | 552.0 |
| 15 | 318.7692 | 0.3202 | 152.2 | 318.8 | 553.5 | 300.1497 | 0.3614 | 127.4 | 300.1 | 554.2 |
| 16 | 314.9775 | 0.3141 | 152.9 | 315.0 | 541.8 | 295.9452 | 0.3553 | 127.9 | 295.9 | 541.5 |
| 17 | 305.3809 | 0.3082 | 150.6 | 305.4 | 520.6 | 285.1932 | 0.3495 | 125.3 | 285.2 | 517.3 |
| 18 | 292.0343 | 0.3026 | 146.2 | 292.0 | 493.6 | 270.0078 | 0.3440 | 120.5 | 270.0 | 485.8 |
| 19 | 276.0573 | 0.2972 | 140.2 | 276.1 | 462.7 | 252.5661 | 0.3387 | 114.4 | 252.6 | 450.8 |
| 20 | 258.5452 | 0.2922 | 133.1 | 258.5 | 430.0 | 234.7593 | 0.3338 | 107.8 | 234.8 | 416.0 |
| 21–25 | 217.1600 | 0.2809 | 115.2 | 217.2 | 354.8 | 196.2189 | 0.3230 | 92.9 | 196.2 | 342.0 |
| 26–30 | 176.8353 | 0.2645 | 97.9 | 176.8 | 281.6 | 158.6612 | 0.3073 | 78.4 | 158.7 | 270.0 |
| 31–35 | 156.4434 | 0.2566 | 88.3 | 156.4 | 246.0 | 144.6606 | 0.2988 | 73.1 | 144.7 | 243.0 |
| 36–40 | 147.8521 | 0.2571 | 83.4 | 147.9 | 232.7 | 135.6504 | 0.2964 | 69.0 | 135.7 | 227.0 |
| 41–45 | 135.7125 | 0.2654 | 74.9 | 135.7 | 216.4 | 121.6626 | 0.2990 | 61.5 | 121.7 | 204.4 |
| 46–50 | 125.7431 | 0.2798 | 66.9 | 125.7 | 205.1 | 114.5344 | 0.3059 | 56.8 | 114.5 | 194.5 |
| 51–55 | 119.3813 | 0.2977 | 60.6 | 119.4 | 200.3 | 109.8845 | 0.3163 | 53.0 | 109.9 | 189.6 |
| 56–60 | 112.5445 | 0.3161 | 54.3 | 112.5 | 194.2 | 98.0102 | 0.3289 | 45.6 | 98.0 | 172.4 |
| 61–65 | 105.9676 | 0.3335 | 48.8 | 106.0 | 187.7 | 94.1497 | 0.3425 | 42.2 | 94.1 | 169.0 |
| 66–70 | 105.7704 | 0.3492 | 46.5 | 105.8 | 191.9 | 88.7193 | 0.3559 | 38.3 | 88.7 | 162.5 |
| 71–75 | 96.7081 | 0.3633 | 40.9 | 96.7 | 179.2 | 88.2148 | 0.3688 | 36.6 | 88.2 | 164.7 |
| 76–80 | 91.1025 | 0.3762 | 37.1 | 91.1 | 172.0 | 86.7241 | 0.3811 | 34.7 | 86.7 | 164.8 |
| 81–85 | 86.0783 | 0.3885 | 33.8 | 86.1 | 165.4 | 89.1368 | 0.3933 | 34.4 | 89.1 | 172.4 |
| 86–90 | 84.9649 | 0.4003 | 32.2 | 85.0 | 166.1 | 90.2972 | 0.4054 | 33.6 | 90.3 | 177.8 |

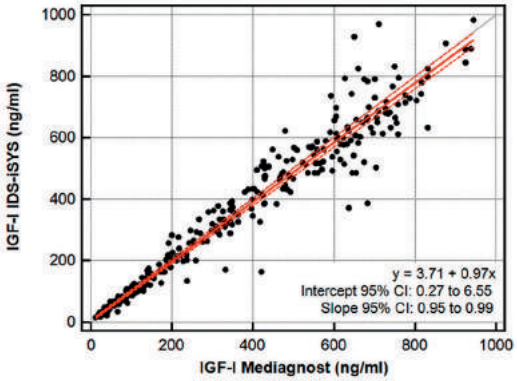
The variables $\mu$ and $\sigma$ as well as the estimated percentiles (2.5%, 50%, and 97.5%) are provided. Note that an extended version of this table providing the data split by smaller increments in age and also providing the exact number of subjects of each sex falling into each age group is given in Supplemental Tables 15 and 16.

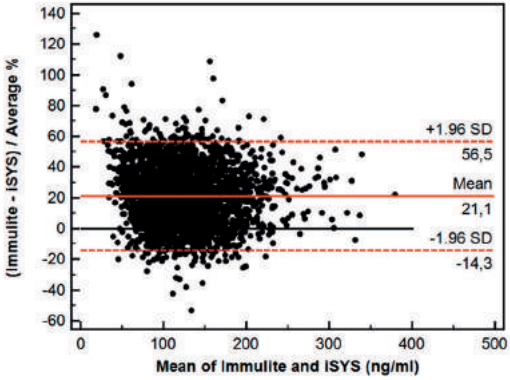
I livelli di IGF-1 sono stati valutati con il sistema per immunodiagnosi in chemiluminescenza automatico IDS iSYS, calibrato sul reagente di riferimento internazionale 02/254 dell'OMS.

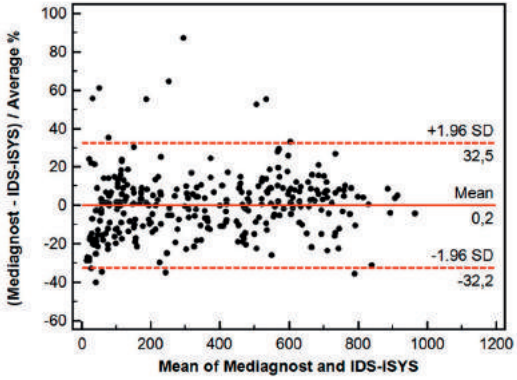
Con il contributo non condizionato di NOVARTIS

1. Bidlingmaier et al., J Clin Endocrinol Metab, 2014.




iSYS vs. Immulite = Le concentrazioni di IGF-1 erano del 20% circa inferiori con iSYS in confronto all'analizzatore Siemens Immulite

iSYS vs. Mediagnostic RIA = accordo globale

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

1. Bidlingmaier et al., J Clin Endocrinol Metab, 2014.

**Table 2** Serum IGF-I (ng/ml) in males and females

| Age (years) | 21–25 | 26–30 | 31–35 | 36–40 | 41–45 | 46–50 | 51–55 | 56–60 | 61–65 | >66 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Male | 182 | 168 | 149 | 138 | 129 | 111 | 111 | 121 | 114 | 111 |
| Female | 217 | 169 | 156 | 141 | 116 | 117 | 122 | 121 | 115 | 115 |
| *p* (<0.05)* | 0.0040# | 0.2618 | 0.3799 | 0.6181 | 0.3046 | 0.3349 | 0.2463 | 0.7104 | 0.5878 | 0.2574 |

Concentrations expressed as medians. Significance level of Mann–Whitney Test

* Mann–Whitney test

# Significantly higher in women than in men

**Table 3** Serum IGF-I (ng/ml) median, 2.5 percentile and 97.5 percentile (combining patients of both sexes, except in the group of 21–25 years)

| Age (years) | 21–25 | | 26–30 | 31–35 | 36–40 | 41–45 | 46–50 | 51–55 | 56–60 | 61–65 | >66 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male | Female | | | | | | | | | |
| Median | 182 | 217 | 168 | 153 | 138 | 127 | 111 | 114 | 121 | 115 | 112 |
| *P* 2.5 | 110 | 98 | 110 | 97 | 64 | 63 | 58 | 44 | 59 | 50 | 40 |
| *P* 97.5 | 346 | 423 | 326 | 266 | 237 | 220 | 250 | 209 | 197 | 182 | 189 |

- Nessuna differenza tra sessi nei range di riferimento relativi ai pazienti adulti
- Differenze tra sessi nei soggetti della fascia di età 21-25 anni, per cui i livelli sierici di IGF-1 sono significativamente superiori nei soggetti di sesso femminile.

I livelli di IGF-1 sono stati valutati con il sistema per immunodiagnosi in chemiluminescenza automatico IMMULITE 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, calibrato sul reagente di riferimento internazionale 87/518 dell'OMS.

1. Guitelman et al. JEI 2015

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

**Table 2.** Normative Reference Intervals (95% CI) of IGF-I Measured by Six Assay Methods According to Age Range and Sex in a Cohort of 899 Healthy Subjects

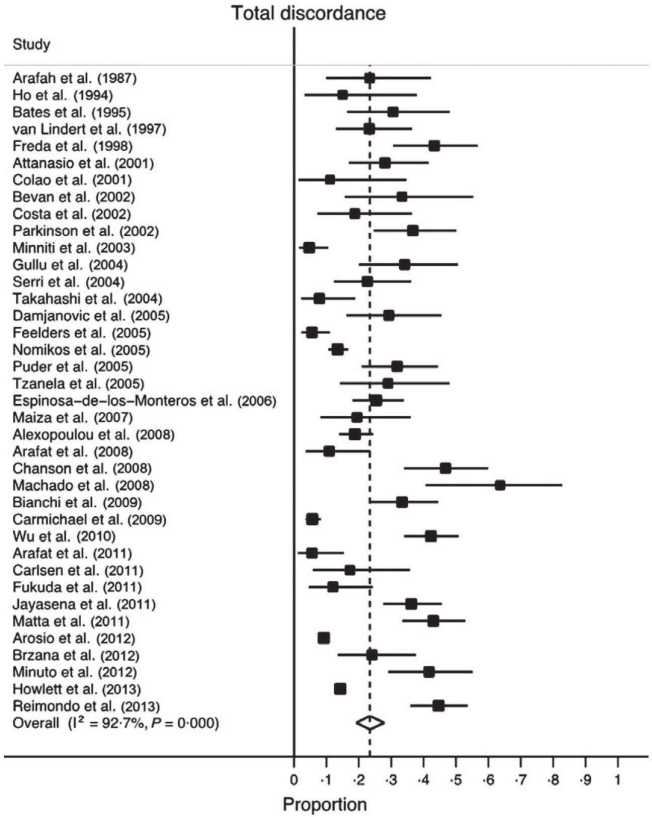
| Age Range | N | iSYS IGF-I (ng/ml) 95% CI | LIAISON XL IGF-I (ng/ml) 95% CI | IMMULITE 2000 IGF-I (ng/ml) 95% CI | IGFI-RIACT IGF-I (ng/ml) 95% CI | Mediagnost ELISA IGF-I (ng/ml) 95% CI | Mediagnost RIA IGF-I (ng/ml) 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Males (y) | | | | | | | |
| 18–20 | 56 | 168–391 | 186–453 | 195–537 | 197–486 | 177–430 | 168–374 |
| 21–23 | 61 | 147–346 | 168–411 | 171–477 | 173–430 | 159–388 | 150–337 |
| 24–26 | 53 | 132–313 | 153–377 | 152–430 | 155–389 | 144–355 | 135–308 |
| 27–29 | 49 | 122–292 | 142–351 | 138–396 | 143–363 | 133–331 | 126–289 |
| 30–39 | 56 | 108–265 | 124–310 | 118–348 | 127–329 | 115–295 | 112–265 |
| 40–49 | 51 | 91–233 | 106–271 | 98–301 | 107–286 | 98–261 | 97–237 |
| 50–59 | 54 | 81–214 | 97–252 | 85–273 | 94–262 | 88–245 | 86–218 |
| 60–69 | 49 | 75–208 | 92–245 | 77–260 | 87–250 | 80–237 | 82–214 |
| 70–89 | 34 | 64–192 | 80–220 | 66–242 | 75–231 | 71–233 | 72–200 |
| Females (y) | | | | | | | |
| 18–20 | 41 | 155–421 | 191–483 | 180–586 | 169—517 | 169—487 | 161—412 |
| 21–23 | 54 | 144–383 | 176–448 | 166–541 | 159–476 | 156–446 | 149–379 |
| 24–26 | 45 | 134–353 | 163–418 | 153–501 | 150–440 | 144–412 | 139–353 |
| 27–29 | 48 | 126–330 | 152–391 | 142–467 | 142–410 | 134–385 | 131–332 |
| 30–39 | 47 | 113–294 | 131–345 | 121–403 | 126–356 | 118–341 | 118–298 |
| 40–49 | 50 | 97–253 | 109–296 | 98–331 | 107–297 | 100–296 | 103–258 |
| 50–59 | 54 | 80–209 | 93–253 | 80–271 | 90–247 | 82–248 | 97–220 |
| 60–69 | 47 | 64–170 | 84–222 | 68–227 | 76–209 | 68–208 | 75–190 |
| 70–89 | 50 | 56–154 | 81–204 | 60–188 | 67–189 | 60–187 | 68–175 |

- Nessuna differenza tra sessi nei range di riferimento relativi ai pazienti adulti
- Differenze tra sessi nei soggetti della fascia di età 21-25 anni, per cui i livelli sierici di IGF-1 sono significativamente superiori nei soggetti di sesso femminile.

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

1. Chanson et al., J Clin Endocrinol Metab, 2016

# Risultati discrepanti ai test per GH e IGF-1




- Meta-analisi: 5626 pazienti
- È stato stimato che la prevalenza complessiva dei risultati discrepanti tra i livelli di GH e di IGF-1 si attesta al 25,7% (elevata discrepanza da IGF-1 del 15,3%; elevata discrepanza da GH dell'11,1%).

Il passaggio a un cut-off più restrittivo dei livelli di GH, da 2,5 a 1,0 μg/L, ha comportato che i pazienti con valori di IGF-1 entro il range di riferimento in precedenza ritenuti sotto controllo siano ora caratterizzati da risultati discordanti con l'applicazione dei nuovi criteri per GH.

La discrepanza tra i risultati per GH e IGF-1 viene riscontrata in un quarto dei pazienti affetti da acromegalia trattati, soprattutto con l'utilizzo di dosaggi per GH ultrasensibili o nei pazienti trattati con SSA, fatto che i medici devono tenere in considerazione quando si prendono decisioni cliniche.

Con il contributo non condizionato di NOVARTIS

1. Kanakis et al. Clin Endoc 2016.

# Considerazioni per i medici

- Adattamento continuo dei valori di cut-off di GH tradizionali.
- I range di riferimento per IGF-1 possono variare molto a seconda dei metodi utilizzati.
- Sono davvero fondamentali i range di riferimento di 2 anni in età adulta?

**Table 1** Studies reporting discordant findings from IGF-I and GH measurements

| Subjects (n) | Disease status | Elevated IGF-I (%) | IGF-I assay | GH assessment modality | Designated GH cut off | Normal GH (%) | GH assay | Year |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29 | Post treatment | 100 | RIA, Nichol | GH nadir (100 g) | <1 ng/mL | 50 | 2-site IRMA, DSL | 2001 |
| 16 | Untreated | 100 | 2-site IRMA DSL | GH nadir (100 g) | <1 ng/mL | 50 | ICMA, Nichols | 2002 |
| 25 | Untreated | 100 | RIA, DSL | GH nadir (100 g) | <1 ng/mL | 20 | IRMA, DSL | 2003 |
| 15 | | 100 | | Basal GH | <1 ng/mL | 33 | | |
| 35 | Post treatment | 100 | 2-site IRMA DSL | GH nadir (75 g) | <1 ng/mL | 40 | IRMA, BIO-CODE | 2004 |
| 51 | Untreated | 96 | 2-site IRMA DSL | Basal GH | <2.5 ng/mL | 10 | ICMA, Immulite | 2008 |
| | | | | | <1 ng/mL | 4 | | |
| 58 | Post surgery | 95 | | | <2.5 ng/mL | 9 | | |
| | | | | | <1 ng/mL | 9 | | |
| 42 | Octreotide LAR | 98 | | | <2.5 ng/mL | 31 | | |
| 229 | Untreated | 89 | ICMA, Nichols | Basal GH (mean of 3 values) | <2 ng/mL | 24 | ICMA, Nichols | 2008 |
| 84 | Post treatment | 100 | ICMA, Immulite | Mean GH (5 measurements every 30 min) | <2 ng/mL | 20 | ICMA, Immulite | 2009 |
| 75 | Post treatment | 17 (n = 13) | 2-site IRMA DSL | GH nadir (75 g) | <1 ng/mL | 100 | IFMA, inhouse | 2010 |
| 40 | Untreated | 100 | 2-site IRMA DSL | GH nadir (100 g) | <1 ng/mL | 33 | ICMA, Nichols | 2011 |
| | | | | | <0.4 ng/mL | 18 | | |
| 38 | Untreated | 100 | 2-site IRMA DSL | 24 h mean plasma GH | <4.3 ng/mL | 63 | ICMA, Nichols | 2011 |
| | | 100 | | GH nadir (100 g) | <0.4 ng/mL | 5 | | |
| 33 (multiple tests) | Post treatment (medication) | 36.6 | Different assays | Basal GH | <3.9 ng/mL | 100 | different assays | 2011 |
| | | 10.8 | | GH nadir (75 g) | <1 ng/mL | 100 | | |
| 27 | Untreated | 85 | Different assays | GH nadir (75 g) | Depending on assay | 4 | Different assays | 2012 |
| 111 | Post treatment (no medication) | 92 | | | | 22 | | |
| 89 | Post treatment (medication) | 86 | | | | 13 | | |
| 22 | Healthy subjects | 100 | ICMA, Immulite | GH nadir (75 g) | <0.4 ng/mL | 18 | ICMA, Immulite | 2014 |
| 88 women | Untreated | 0 | ICMA, Immulite | GH nadir (75 g) | <0.4 ng/mL | 70 | ICMA, Immulite | 2015 |
| 72 men | Untreated | | | | | 100 | | |
| 70 women | Untreated | | | Basal GH | | 20 | | |
| 72 men | Untreated | | | | | 54 | | |
| 157 | Untreated | 100 | Different assays | 24 h mean plasma GH | <4.7 ng/mL | 31 | Different assays | 2016 |

Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS

# Raccomandazioni

## GH

Scegliere il **test di provocazione** adeguato

Maneggiare i **campioni** con cura (siero o plasma)

Scegliere una **metodica di dosaggio** affidabile:
Incentrata su GH 22kD
Calibrata su IRS 98/574
Interferenza ridotta al minimo di GHBP, isoforme e affini di GH, pegvisomant

Confrontare i risultati con **valori cut-off specifici per dosaggio**

Tenere conto di **età, sesso e BMI** durante l'interpretazione dei risultati

## IGF-I

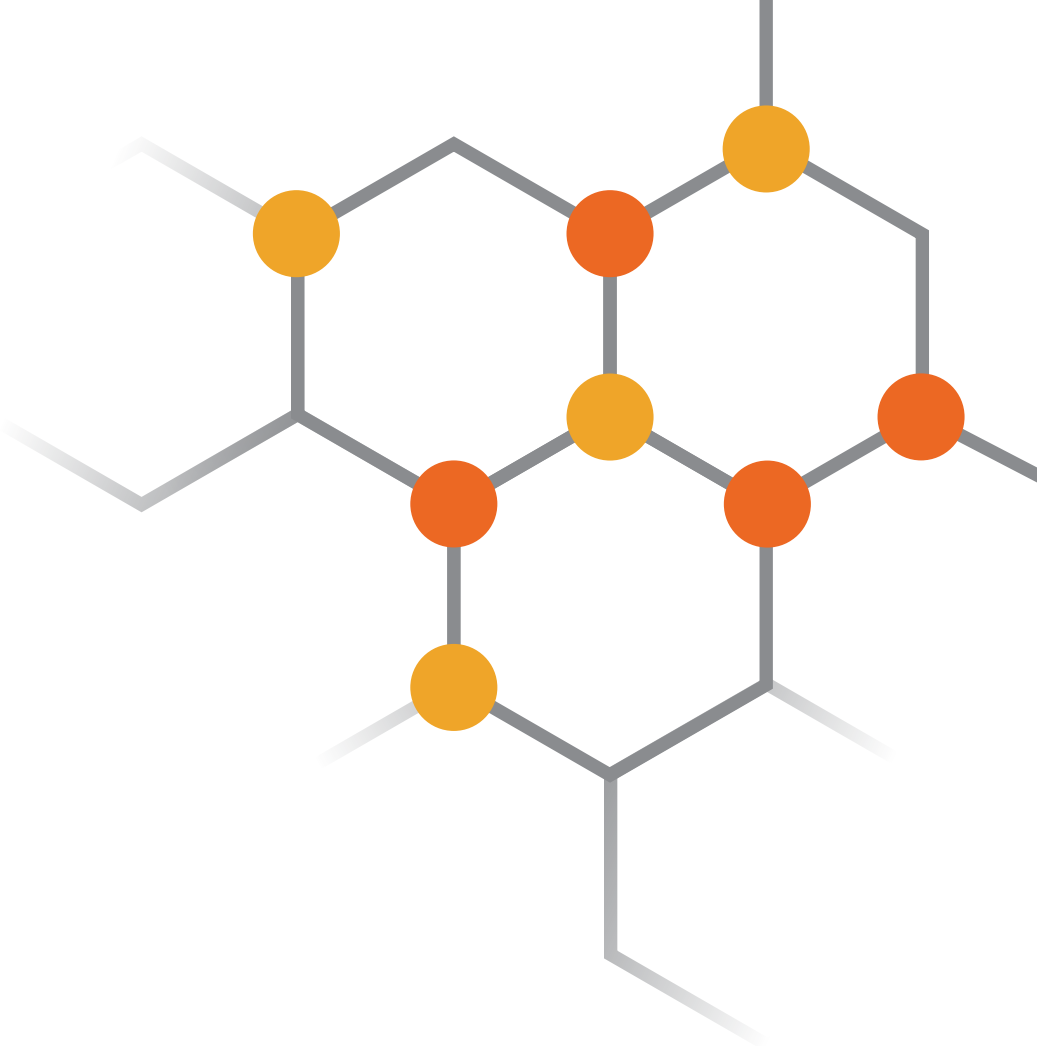
Maneggiare i **campioni** con cura (siero)

Scegliere una **metodica di dosaggio** affidabile:
Calibrata su IRS 02/254
Interferenza ridotta al minimo di IGFBP, IGF-II

Utilizzare **range di riferimento specifici per dosaggio** appropriati da coorti ben caratterizzate per l'interpretazione

1. Junnila et al. Endocrinol Metab Clin N Am 2014.

Con il contributo non condizionato di NOVARTIS



Con il contributo non condizionato di
NOVARTIS