

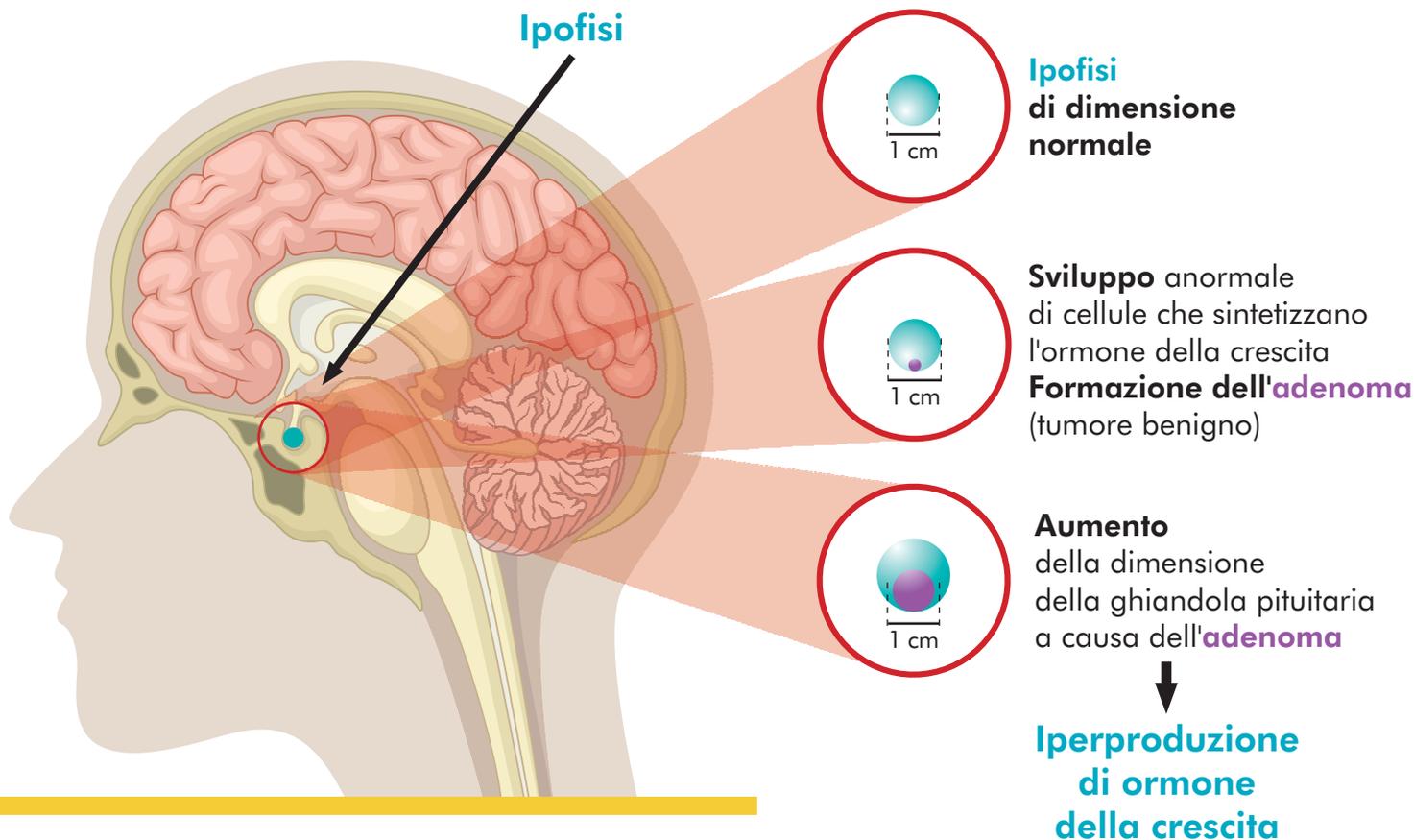
FOCUS
SULL' ACROMEGALIA,
SULLE SUE MANIFESTAZIONI,
SUL SUO MONITORAGGIO



Cos'è l'acromegalia	pag. 3
Epidemiologia	pag. 4
Sintomi e manifestazioni	pag. 5
Comorbidità	pag. 6
Un team ideale	pag. 7
Iter del paziente con acromegalia	pag. 8
Monitoraggio e gestione	pag. 9
Valutazione dello stato della malattia	pag. 10
Cos'è ACRODAT®	pag. 11
Acromegalia e comorbidità	pag. 12
FOCUS sul paziente	pag. 13 - 14
FOCUS sull'approccio olistico	pag. 15 - 16
Approccio olistico all'acromegalia	pag. 17
ACRODAT® e attività di malattia	pag. 18
Indicatori di attività di malattia	pag. 19
AcroQoL: la voce dei pazienti	pag. 20 - 22
Bibliografia	pag. 23

L'acromegalia è una malattia endocrina causata da un continuo eccesso di produzione di ormone della crescita o GH (Growth Hormone).

Nella maggior parte dei casi è prodotto da un adenoma, un tumore benigno dell'ipofisi, una piccola ghiandola alla base del cranio, che regola un gran numero di ormoni nel corpo.



L'acromegalia è una malattia rara con una prevalenza mondiale tra i 40 e i 70 casi per milione.⁽¹⁾

Con un'incidenza stimata di 3-4 casi per milione per anno, difficilmente i medici vedranno casi di acromegalia con frequenza regolare.

La mancanza di consapevolezza e di esperienza nei riguardi di questa patologia può potenzialmente determinare un ritardo diagnostico e un trattamento sub-ottimale.^(1,2)

Il ritardo medio di diagnosi riportato nella maggior parte degli studi è di 7-10 anni.⁽¹⁾

Dal momento che sintomi quali cefalea o incremento ponderale non sono specifici, i pazienti spesso li trascurano attribuendoli a qualche altra condizione; i pazienti non sono informati sull'acromegalia, e questo forse contribuisce ulteriormente al ritardo diagnostico.⁽³⁾

Oltre ai cambiamenti nell'aspetto, i pazienti vanno incontro ad altre problematiche fisiche e cliniche conseguenti alla mancata diagnosi e controllo della malattia, quali una serie di comorbidità associate come patologie cardiovascolari, metaboliche e respiratorie.

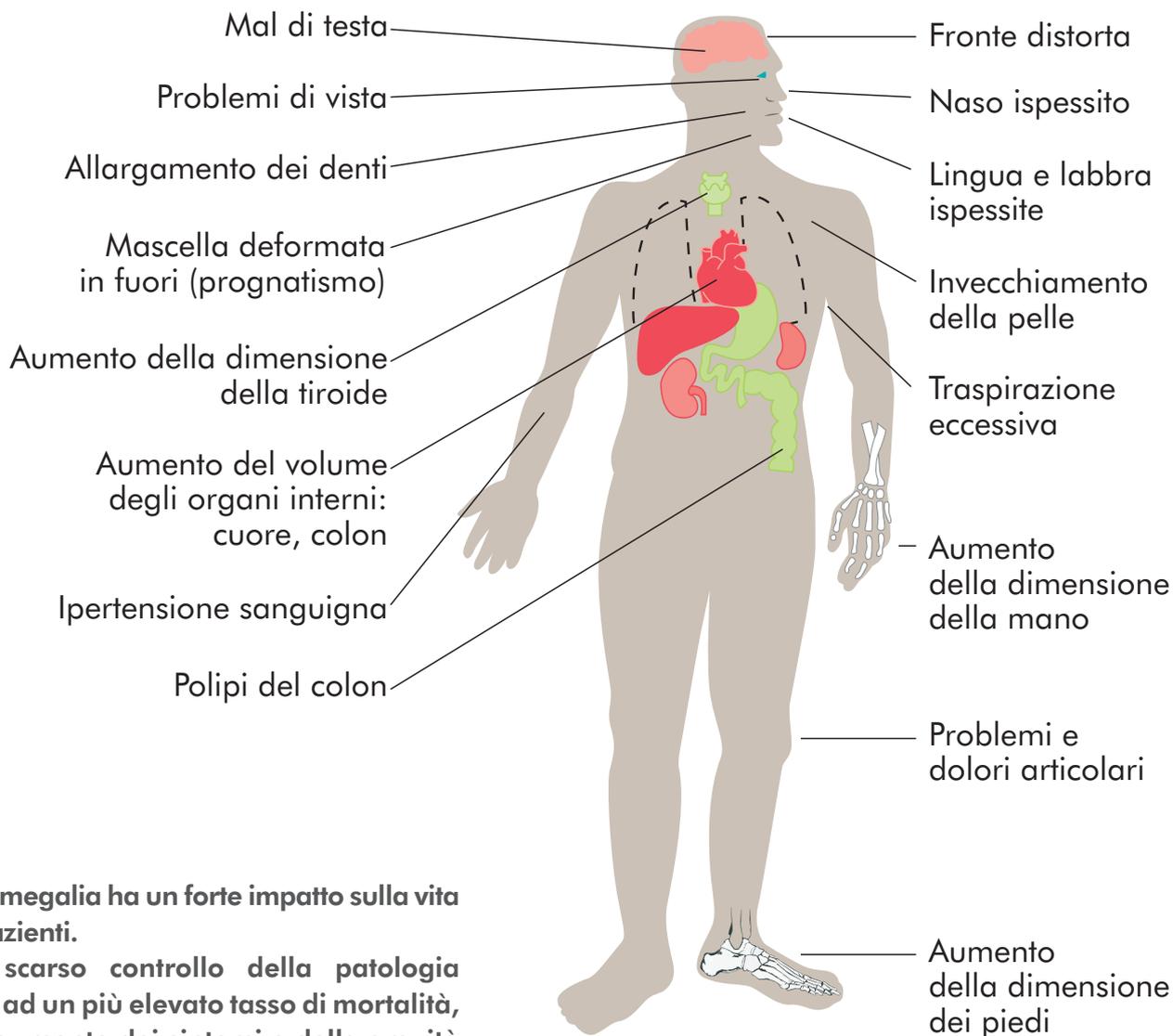
L'acromegalia provoca un grave stress al paziente, e potenzialmente può provocare la perdita del lavoro, delle relazioni interpersonali all'interno e all'esterno della famiglia e della stabilità economica per via del dolore e della disabilità associate con la malattia.⁽³⁾

Considerando l'impatto che la malattia ha sulla vita dei pazienti, una diagnosi precoce è molto utile a prevenire le conseguenze dell'acromegalia non controllata.

(1) Nachtigall L et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2035–2041.

(2) Chanson P et al. Acromegaly. Handb Clin Neurol 2014;124:197–219.

(3) Gurel MH et al. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. Patient Prefer Adherence 2014;8:53–62.



L'acromegalia ha un forte impatto sulla vita dei pazienti.

Uno scarso controllo della patologia porta ad un più elevato tasso di mortalità, a un aumento dei sintomi e della gravità delle comorbidità.

Frequenza delle comorbidità nei pazienti acromegalici⁽¹⁾

60-80%
apnea notturna

20-50%
ipertensione

70%
sudorazione,
pelle grassa

20-56%
diabete

16-46%
intolleranza
al glucosio

30-70%
artralgia o mialgia

È necessario un rigoroso follow-up medico con un monitoraggio metabolico (es. diabete), monitoraggio cardiovascolare (es. pressione arteriosa), reumatologico (es. dolore alle articolazioni), respiratorio, gastrointestinale, oftalmologico per rilevare questi effetti il più presto possibile e prendersi cura del paziente.⁽²⁾

(1) Chanson P et al. Acromegaly. Orphanet J Rare Dis 2008;3:1-17.

(2) Melmed S. et al, A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nature Reviews Endocrinology. 2018; Volume 14:552-561

Un team ideale

Un team multidisciplinare che lavora in modo coordinato per il paziente con acromegalia.⁽¹⁾



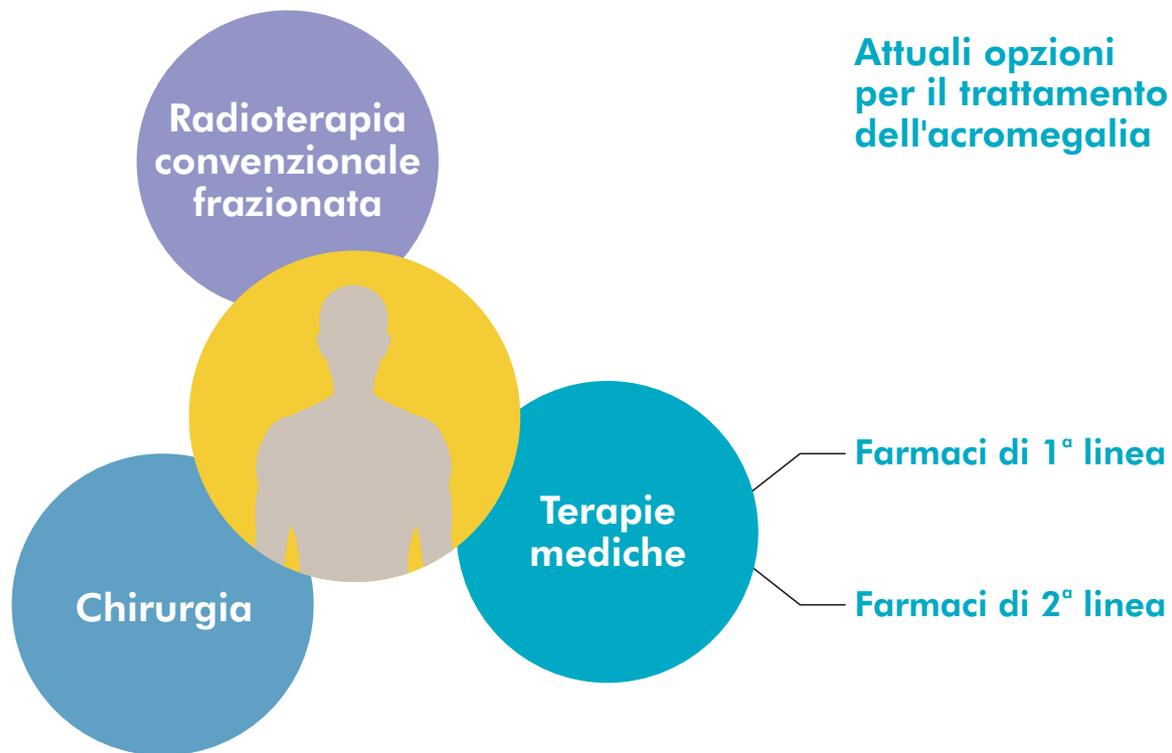
(1) Melmed S. et al, A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nature Reviews Endocrinology. 2018; Volume 14:552-561

Esistono diverse possibilità terapeutiche e con relativi tassi di successo nel controllo della malattia.

Il concetto di risposta al trattamento, e di risposta scarsa, parziale o completa, continua ad essere variabile e non esiste una definizione esatta.⁽¹⁾

Deformità, ridotta qualità di vita (QoL) e presenza di comorbidità possono sussistere anche se il paziente è controllato, secondo la definizione delle linee guida. Nella pratica clinica, spesso si ritrovano discrepanze tra dati clinici, GH e livelli di IGF-1 totali.^(2,3)

La definizione di valori "normali" o di "controllo" resta una sfida e livelli adeguatamente soppressi di GH/IGF-1 potrebbero non riflettere uno stato di controllo per il paziente.⁽⁴⁾



(1) Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. Clin Endocrinol (Oxf) 2015;83:3-14.

(2) Chanson P et al. Acromegaly. Handb Clin Neurol 2014;124:197-219..

(3) Varewijck AJ et al. In active acromegaly, IGF1 bioactivity is related to soluble Klotho levels and quality of life. Endocr Connect 2014;3:85-92.

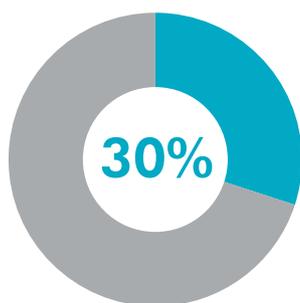
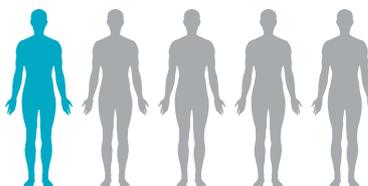
(4) Neggens SJCM et al. What is active acromegaly and which parameters do we have? Clin Endocrinol (Oxf) 2012;76:609-614.

Una volta che il paziente riceve la diagnosi e viene messo in pratica un piano di trattamento, il monitoraggio continuo è parte integrante della sua gestione.⁽¹⁾

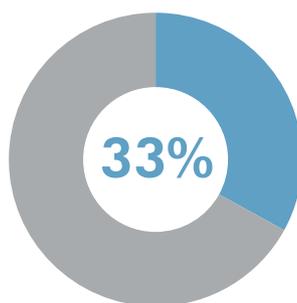
Dal momento che l'acromegalia è una malattia cronica, i pazienti possono perdere la motivazione qualora il trattamento non dovesse soddisfare i loro obiettivi personali; fino a 1 paziente su 5 viene perso al follow-up.^(2,3)

I pazienti, attraverso l'informazione e il rafforzamento del loro ruolo, sentono di aver maggior controllo della propria patologia.⁽⁴⁾

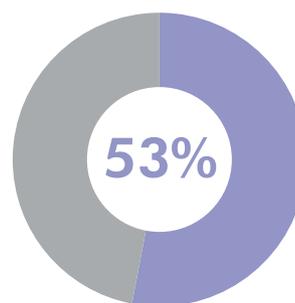
1 su 5
PAZIENTI
perso al follow-up



non controllati



**curati con
terapia medica**



**con residui
di adenoma**

(1) Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect* 2015;4:R59-R67.

(2) Delemer B et al. Patients lost to follow-up in acromegaly: results of the ACROSPECT study. *Eur J Endocrinol* 2014;170:791-797.

(3) Kasuki L et al. Acromegalic patients lost to follow-up: a pilot study. *Pituitary* 2013;16:245-250.

(4) Gurel MH et al. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:53-62.

L'acromegalia è una patologia rara, spesso caratterizzata da ritardo diagnostico di anni.

È una patologia cronica e complessa associata a diverse comorbidità con un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti.

Le caratteristiche dell'acromegalia rendono necessario utilizzare strumenti in grado di valutare la patologia acromegalica in modo olistico a 360°.



ACROmegaly Disease Activity Tool

ACRODAT®, un software interattivo web-based, è uno strumento specifico per la patologia acromegalica, ideato per assistere gli endocrinologi nella valutazione dell'attività di malattia nei pazienti con acromegalia.⁽¹⁾

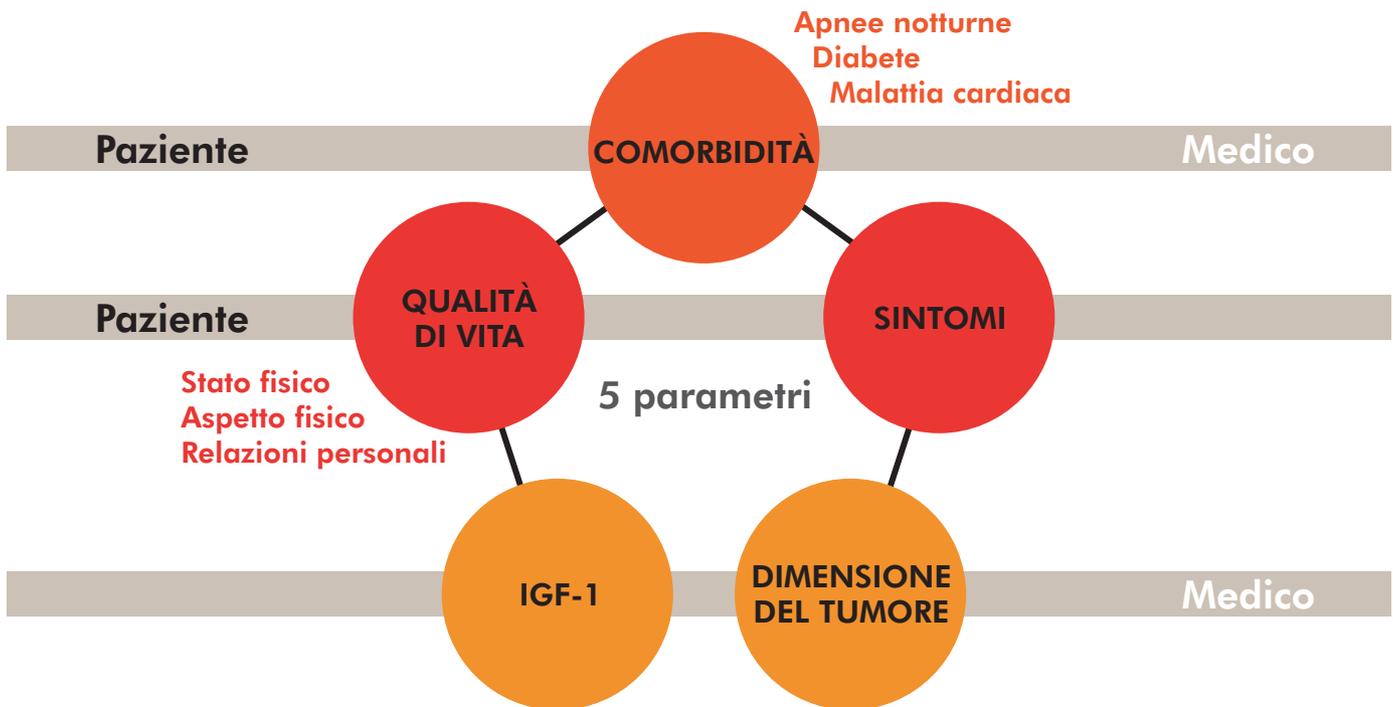
ACRODAT® consente un approccio olistico nella gestione dei pazienti con acromegalia.

Un gruppo di esperti internazionali ha definito i parametri più importanti per l'attività della malattia acromegalica indipendentemente dal trattamento, perché quando non è efficacemente controllata determina gravi conseguenze sulle comorbidità e sulla qualità di vita del paziente.⁽¹⁾

Dalla loro opinione sono emersi 5 parametri che meglio di altri valutano lo stato della malattia: dai marcatori biochimici (come IGF-1) alla diagnostica per immagini del tumore fino alle comorbidità e alle valutazioni incentrate sul paziente, come sintomi o qualità di vita (QoL).^(2,3)

Accanto ai parametri clinici normalmente monitorati (IGF-1 e adenoma) si valutano aspetti relativi a ciò che sente e vive il paziente (sintomi e qualità di vita).^(2,4)

ACRODAT® prevede la compilazione, da parte del paziente, del questionario **AcroQoL**.



(1) van der Lely AJ et al. Development of ACRODAT®, a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly. Pituitary 2017;20:692-701.

(2) Katznelson L et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3933-3951.

(3) Webb SM et al. Quality of life in acromegaly. Neuroendocrinology 2016;103:106-111.

(4) Gurel MH et al. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. Patient Prefer Adherence 2014;8:53-62.

ACRODAT[®] utilizza tre comorbidità direttamente correlate all'acromegalia (apnee notturne, diabete e malattia cardiaca - es. ipertensione, dislipidemia o altre anomalie cardiovascolari) per valutare lo stato di malattia.

Apnee notturne

La prevalenza di apnee notturne è minore nei pazienti che hanno ottenuto il controllo dell'acromegalia attraverso chirurgia, radioterapia e/o trattamento medico (41%) rispetto ai pazienti con acromegalia in fase attiva (69%).⁽¹⁾

Diabete

Nei pazienti con acromegalia si può sviluppare resistenza insulinica a causa dell'eccesso di GH. Ciò può determinare un iperinsulinismo compensatorio, o esitare in diabete, quando sia presente un difetto di secrezione di insulina.⁽²⁾

Malattia cardiaca

Le patologie cardiovascolari sono la causa principale di morbidità e mortalità nei pazienti con acromegalia.⁽³⁾

Si è dedotto che l'uso di criteri più rigidi per la definizione di cura, insieme a un trattamento aggressivo delle comorbidità, ha migliorato la prognosi dei pazienti con acromegalia.⁽⁴⁾

ACRODAT[®] è stato realizzato, dando spazio alla valutazione di queste tre comorbidità fondamentali, insieme ai parametri clinici di dimensione tumorale e livelli di IGF-1.⁽⁵⁾

Nello studio di Gurel tanto i pazienti quanto i medici ritenevano la gestione delle comorbidità obiettivo fondamentale nell'ambito del trattamento dell'acromegalia.⁽⁶⁾

(1) Attal P et al. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:483-489.

(2) Kasayama S et al. Impaired β -cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:549-555.

(3) Bihan H et al. Longterm outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5308-5313.

(4) Chanson P et al. Acromegaly. Orphanet J Rare Dis 2008;3:1-17.

(5) van der Lely AJ et al. Development of ACRODAT[®], a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly. Pituitary 2017;20:692-701.

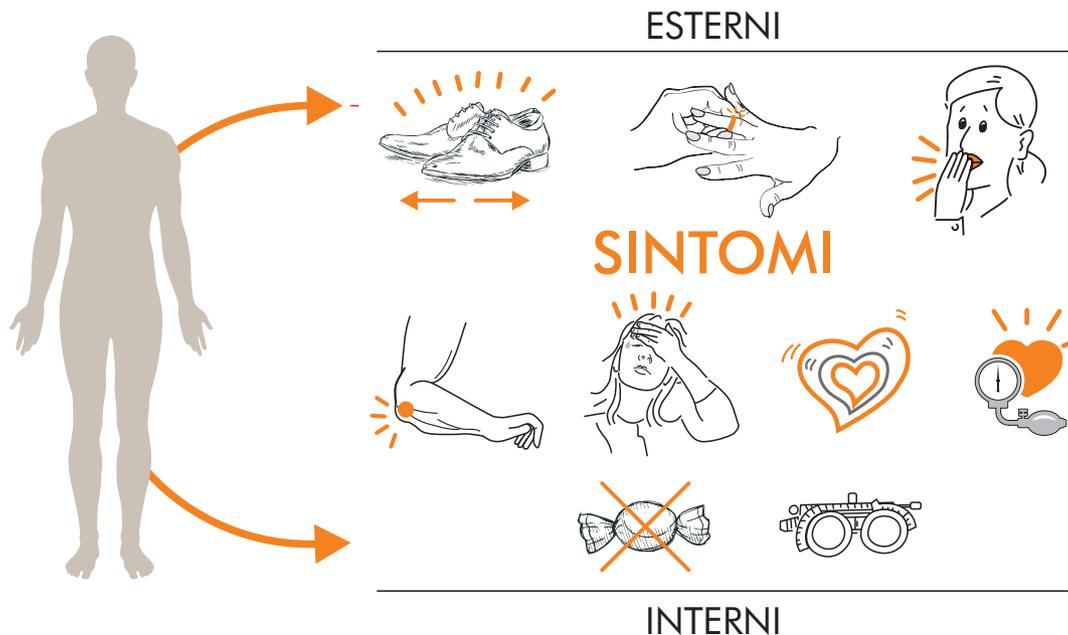
(6) Gurel MH et al. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. Patient Prefer Adherence 2014;8:53-62.

Sintomi

L'acromegalia può causare una varietà di sintomi come cefalea, sudorazione (specialmente notturna), sindrome del tunnel carpale e dolore articolare; si osserva anche un graduale approfondimento della voce.⁽¹⁾

I pazienti possono ritrovarsi a vedere diversi specialisti per sintomi collegati all'acromegalia e/o alle sue comorbidità, prima di avere una diagnosi corretta.⁽²⁾

In generale i pazienti esprimono il desiderio di sentirsi il più possibile liberi da malattia e per molti di loro, secondo un recente studio condotto sui pazienti, questo significa avere meno sintomi, assenza di cefalea e dolore articolare, e riduzione dell'astenia e del gonfiore dei tessuti molli, evidenziando la necessità di una valutazione attenta anche ai segni e sintomi del paziente quando si presenta in ambulatorio.⁽³⁾



(1) Chanson P et al. Acromegaly. Handb Clin Neurol 2014;124:197–219.

(2) Kreitschmann-Andermahr I et al. Diagnosis and management of acromegaly: the patient's perspective. Pituitary 2016;19:268–276 DOI 10.1007/s11102-015-0702-1

(3) Gurel MH et al. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. Patient Prefer Adherence 2014;8:53–62.

Qualità di vita

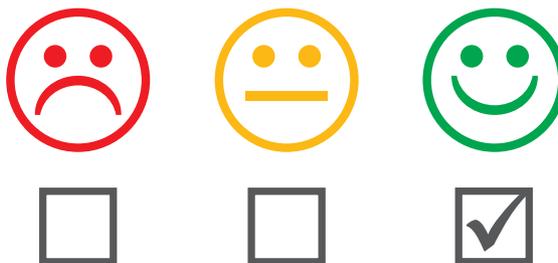
L'acromegalia è stata associata ad un peggioramento sostanziale della qualità della vita (QoL), attribuito ai sintomi della malattia, alle comorbidità e al peso dei trattamenti.⁽¹⁾

La valutazione della QoL del paziente acromegalico è un outcome importante da misurare nella pratica clinica per comprendere le aspettative del paziente sugli obiettivi terapeutici e l'impatto della malattia sulla sua vita quotidiana.⁽²⁾

La determinazione della QoL dovrebbe essere parte integrata della valutazione abituale del paziente.⁽¹⁾ Il questionario AcroQoL inserito in ACRODAT[®] permette di valutare il benessere generale, mentale e fisico del paziente ed è in grado di rilevare i problemi dovuti alla malattia sottostante, come gli eventuali benefici del trattamento.⁽²⁾

AcroQoL si può considerare uno strumento complementare di monitoraggio, assieme a quello biochimico, radiologico e ad altri parametri oggettivi utilizzati nella pratica clinica quotidiana.⁽²⁾

ACRODAT[®] rende AcroQoL uno strumento più routinario per il medico e il paziente, migliorando quindi sia il dialogo tra loro che lo standard di cura.



(1) Gurel MH et al. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. Patient Prefer Adherence 2014;8:53–62.

(2) Webb SM, Badia X. Quality of life in acromegaly. Neuroendocrinology 2016;103:106–111.

- In una recente indagine, la percezione dei pazienti riguardo le figure professionali sanitarie sembra essere fortemente influenzata dall'esperienza avuta durante il percorso diagnostico, che in acromegalia può essere articolato.⁽¹⁾
- Queste percezioni possono influenzare l'atteggiamento verso i successivi trattamenti e il livello di approfondimento a cui i pazienti giungono nel dialogo con i loro clinici.⁽¹⁾ È quindi importante chiedere ai pazienti come l'acromegalia influisca sulle loro attività quotidiane.
- I risultati hanno inoltre rivelato che i pazienti con una buona relazione con i loro medici erano più disposti a riferire le conseguenze correlate all'acromegalia sulla loro vita.⁽¹⁾



- L'acromegalia non solo è una patologia rara ma è spesso associata a comorbidità croniche che rendono ancora più importante l'appropriatezza terapeutica e l'aderenza alla terapia. In questa ottica, **ACRODAT**[®] può essere uno strumento complementare per valutare lo stato di malattia di un paziente legando le informazioni cliniche e di trattamento del clinico a quelle connesse con la qualità di vita (QoL) del paziente.⁽¹⁾
- **ACRODAT**[®] consente un controllo della patologia in senso moderno perché prevede il coinvolgimento del paziente, condizione fondamentale per raggiungere l'obiettivo dell'**aderenza**, che acquista **particolare importanza nell'ambito delle patologie croniche**.^(1,2)
- **ACRODAT**[®] dà voce al medico e al paziente, migliorando il dialogo e il rapporto tra i due, aiutando il paziente ad essere partecipe nel percorso della cura.⁽²⁾



(1) van der Lely AJ et al. Development of ACRODAT[®], a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly. Pituitary 2017;20:692-701.

(2) Jackson Y et al. AcroVoice: eliciting the patients' perspective on acromegaly disease activity. Pituitary (2019)22:62-69 doi.org/10.1007/s11102-018-00933-9

ACRODAT® valuta l'attività e lo stato di malattia acromegalica e la distingue in categorie attraverso dei codici colore quali verde, giallo, rosso e un valore numerico. La categorizzazione dei pazienti è calcolata da un algoritmo, creato da un panel di esperti internazionali, sulla base di 243 possibili scenari.



Stabile



Attività di malattia stabile - Il paziente è adeguatamente controllato.



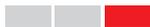
Lieve



Attività di malattia lieve - è necessaria una ulteriore valutazione del paziente es. un follow-up ravvicinato o considerare una modifica della terapia.



Significativa



Attività di malattia grave - si richiede un intervento clinico es. considerare una modifica del trattamento terapeutico.



Parametro clinico	Livello		
	Malattia stabile	Attività di malattia lieve	Attività di malattia significativa
IGF-1	nella norma	da LSN a 1,2 volte il LSN oppure <LIN	> 1,2 volte il LSN
Stato del tumore	nessun cambiamento delle dimensioni o dell'invasività	aumentato di dimensioni ($\leq 20\%$)	aumentato di dimensioni ($> 20\%$) e/o invasività rispetto alla RMN precedente e/o peggioramento della visione
Comorbidità	assenza di diabete, nessun disturbo da apnee notturne e malattia cardiaca, se presente, ben controllata	una o più comorbidità non controllate ma diabete assente, OPPURE diabete presente ma controllato, apnee notturne assenti e malattia cardiaca, se presente, controllata	diabete presente e non controllato OPPURE diabete presente e controllato, apnee notturne moderate/severe e/o malattia cardiaca non controllata
Sintomi	leggeri: nessun singolo sintomo con punteggio SSS > 2	moderati: uno o più sintomi con punteggio SSS > 2 ma nessuno > 6 e punteggio medio generale ≤ 4	severi: uno o più sintomi con punteggio SSS pari a 7 o 8 oppure punteggio medio > 4
Peggioramento della QoL	nessuna o lieve riduzione del punteggio di AcroQoL (score totale ≥ 60)	moderata riduzione del punteggio di AcroQoL ($40 \leq$ score totale < 60)	grave riduzione del punteggio di AcroQoL (score totale < 40)

Legenda: LSN limite superiore di norma; LIN limite inferiore di norma; SSS Signs and Symptoms Score; QoL qualità di vita

AcroQoL è un questionario sulla qualità di vita specifico per i pazienti affetti da acromegalia. L'uso routinario dell'AcroQoL da parte del medico nel sottoporlo al paziente e da parte del paziente a collaborare per la sua compilazione permette di migliorare il dialogo medico/paziente e soprattutto lo standard di cura.

◁ AcroQoL

A causa dell'acromegalia ...

1. Mi mancano le forze nelle gambe

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

2. Mi sento brutto/a

Completamente d'accordo	Abbastanza d'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	Poco d'accordo	Per nulla d'accordo
-------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------	---------------------

3. Mi sento depresso/a

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

4. Mi vedo orribile nelle foto

Completamente d'accordo	Abbastanza d'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	Poco d'accordo	Per nulla d'accordo
-------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------	---------------------

5. Limito le uscite con gli/le amici/amiche per colpa del mio aspetto

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

6. Cerco di evitare le relazioni sociali

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

7. Mi vedo diverso/a quando mi guardo allo specchio

Completamente d'accordo	Abbastanza d'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	Poco d'accordo	Per nulla d'accordo
-------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------	---------------------

◊ AcroQoL

A causa dell'acromegalia ...

8. Noto un rifiuto da parte della gente per colpa della mia malattia

Completamente d'accordo	Abbastanza d'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	Poco d'accordo	Per nulla d'accordo
-------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------	---------------------

9. Ho dei problemi per svolgere le mie attività abituali

(per esempio, lavorare, studiare, svolgere le faccende domestiche, attività familiari o attività durante il tempo libero)

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

10. La gente mi guarda a causa del mio aspetto

Completamente d'accordo	Abbastanza d'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	Poco d'accordo	Per nulla d'accordo
-------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------	---------------------

11. Vi sono parti del mio corpo (naso, piedi, mani,...) che sono troppo grandi

Completamente d'accordo	Abbastanza d'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	Poco d'accordo	Per nulla d'accordo
-------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------	---------------------

12. Ho dei problemi per fare cose con le mani, per esempio cucire o maneggiare utensili

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

13. La malattia influenza il mio rendimento nel lavoro o nelle mie attività abituali

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

14. Mi fanno male le articolazioni

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

15. Mi sento stanco/a

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

◊ AcroQoL

A causa dell'acromegalia ...

16. Russo di notte

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

17. Trovo difficoltà ad articolare le parole per colpa delle dimensioni della mia lingua

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

18. Ho problemi a mantenere delle relazioni sessuali

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

19. Mi sento una persona malata

Completamente d'accordo	Abbastanza d'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	Poco d'accordo	Per nulla d'accordo
-------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------	---------------------

20. I cambi fisici dovuti alla malattia condizionano la mia vita

Completamente d'accordo	Abbastanza d'accordo	Né d'accordo né in disaccordo	Poco d'accordo	Per nulla d'accordo
-------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------	---------------------

21. Ho poco desiderio sessuale

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

22. Mi sento debole

Sempre	Quasi sempre	A volte	Raramente	Mai
--------	--------------	---------	-----------	-----

ACRODAT® calcola automaticamente il punteggio del questionario AcroQoL. Un punteggio totale superiore o uguale a 60 descrive un paziente senza alcun peggioramento della qualità di vita causato dall'acromegalia; uno score compreso tra 40 e 60 indica un peggioramento moderato ed uno inferiore a 40 un peggioramento grave.

- Adelman DT et al. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *International Journal of General Medicine*. 2013 ; 6:31-38
- Attal P et al. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:483-489.
- Bihan H et al. Longterm outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5308-5313.
- Chanson P et al. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:1-17.
- Chanson P et al. Acromegaly. *Handb Clin Neurol* 2014;124:197-219
- Delemer B et al. Patients lost to follow-up in acromegaly: results of the ACROSPECT study. *Eur J Endocrinol* 2014;170:791-797.
- Gurel MH et al. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:53-62.
- Jackson Y et al. AcroVoice: eliciting the patients' perspective on acromegaly disease activity. *Pituitary* (2019)22:62-69 doi.org/10.1007/s11102-018-00933-9
- Kasayama S et al. Impaired β -cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:549-555.
- Kasuki L et al. Acromegalic patients lost to follow-up: a pilot study. *Pituitary* 2013;16:245-250.
- Katznelson L et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933-3951.
- Kreitschmann-Andermahr I et al. Diagnosis and management of acromegaly: the patient's perspective. *Pituitary* 2016;19:268- 276 DOI 10.1007/s11102-015-0702-1
- Melmed S. et al, A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018; Volume 14:552-561
- Nachtigall L et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2035-2041.
- Neggers SJCM et al. What is active acromegaly and which parameters do we have? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:609-614.
- Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:3-14.
- Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect* 2015;4:R59-R67.
- van der Lely AJ et al. Development of ACRODAT[®], a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly. *Pituitary* 2017;20:692-701.
- Varewijck AJ et al. In active acromegaly, IGF1 bioactivity is related to soluble Klotho levels and quality of life. *Endocr Connect* 2014;3:85-92.
- Vilar L et al. Multiple facets in the control of acromegaly. *Pituitary* 2014;17(Suppl 1):S11-S17.
- Webb SM et al. Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016;103:106-111.
-



PP-RDP-ITA-0024