

## **SECREZIONE AUTONOMA DI CORTISOLO NEGLI INCIDENTALOMI SURRENALICI – DATI SU RISCHIO METABOLICO E METABOLOMA STEROIDEO URINARIO IN 1201 PAZIENTI DELLO STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO INTERNAZIONALE EURINE-ACT**

Alessandro Prete, Angela E Taylor, Lorna C. Gilligan, Katharina Lang, Konstantinos Manolopoulos, Cedric HL Shackleton, Wiebke Arlt, Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

Alice J. Sitch, Jonathan J. Deeks, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

Dimitra Vassiliadi, Stylianos Tsagarakis, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Evangelismos Hospital, Athens, Greece

Urszula Ambroziak, Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Darko Kastelan, Department of Endocrinology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Antoine Tabarin, Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire, Hopital du Haut Leveque, Pessac, France

M. Conall Dennedy, Department of Endocrinology, University Hospital Galway, Galway, Ireland

Grethe Åstrøm Ueland, Department of Endocrinology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Marcus Quinkler, Endocrinology in Charlottenburg, Berlin, Germany

Jimmy Rusdian Masjkur, Department of Medicine III and Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

Martin Fassnacht, Department of Internal Medicine I, Endocrine and Diabetes Unit, University Hospital, University of Wuerzburg, Wuerzburg, Germany

Miomira Ivovic, Department for Obesity, Reproductive and Metabolic Disorders, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Massimo Terzolo, Division of Internal Medicine I, University of Turin, San Luigi Hospital, Turin, Italy

Felix Beuschlein, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany

Irina Bancos, Division of Endocrinology, Metabolism and Nutrition, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

A nome dei ricercatori del progetto EURINE-ACT

### **INTRODUZIONE**

Gli incidentalomi surrenalici (IS) sono spesso associati a una secrezione autonoma di cortisolo (SAC), precedentemente denominata 'sindrome di Cushing subclinica'. Il test di soppressione con 1 mg di desametasone (1mg-TSD) permette di differenziare SAC in SAC-1 (SAC 'possibile': valori di cortisolo dopo 1mg-TSD 18-50 ng/mL) e SAC-2 (SAC 'certa': valori di cortisolo dopo 1mg-TSD > 50 ng/mL). I pazienti con IS e SAC non presentano segni di ipercortisolismo conclamato, ma si ritiene abbiano un rischio cardio-metabolico più alto rispetto a soggetti con IS non funzionanti (NF). Tuttavia, non esistono dati su larga scala riguardo l'associazione tra SAC e rischio cardio-metabolico.

### **CASISTICA**

Sono stati inclusi 1201 pazienti con diagnosi di IS benigni, che hanno effettuato un 1mg-TSD. Questa coorte è stata selezionata dallo studio EURINE-ACT, un progetto di ENS@T (European Network for the Study of Adrenal Tumours). Tutti i pazienti hanno fornito campioni urinari di 24h, che sono stati analizzati con spettrometria di massa al fine di valutare il metaboloma steroideo urinario. I risultati sono stati confrontati con quelli di controlli sani (n=162) e di pazienti con sindrome di Cushing surrenalica conclamata (CUSH, n=56) utilizzando un modello di regressione lineare aggiustato per sesso ed età.

Il 48% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di SAC (NF 52%, SAC-1 37%, SAC-2 11%). SAC era più frequente nelle donne (NF 64%, SAC-1 67%, SAC-2 77%), associato a IS di maggiori dimensioni (diametro mediano 32 vs. 22 mm nei NF) e più spesso bilaterali (31% vs.17% nei NF). Il rischio cardio-metabolico è risultato correlare con il grado di secrezione di cortisolo (ipertensione arteriosa: NF 64%, SAC-1 67%, SAC-2 71%; diabete mellito di tipo 2: NF 18%, SAC-1 21%, SAC-2 26%). Il metaboloma steroideo urinario ha rilevato livelli significativamente più bassi di androgeni e precursori degli androgeni, nonché un aumento dell'escrezione dei metaboliti del cortisolo sia in SAC che in CUSH. Inoltre, entrambi i gruppi dimostravano una riduzione dell'attività della 5 $\alpha$ -reduttasi (p <0.001 in tutti i casi rispetto ai controlli sani).

### **CONCLUSIONI**

SAC è estremamente frequente nei pazienti con IS ed è associata ad un aumento del rischio cardio-metabolico. Il metaboloma steroideo urinario dei pazienti con SAC è sovrapponibile a quello dei pazienti con CUSH, e rivela una riduzione dell'inattivazione dei glucocorticoidi attraverso la via della 5 $\alpha$ -reduttasi.