

INCIDENTALOMI SURRENALICI AUMENTANO RISCHIO DI DM2 SECONDO UNO STUDIO PROSPETTICO

Premessa

Negli ultimi anni è diventato sempre più frequente il riscontro occasionale di masse surrenaliche (incidentalomi surrenalici, AI). Mentre negli anni '80-'90 la loro prevalenza nelle casistiche radiologiche era di circa lo 0.6% (1), studi più recenti hanno attestato una frequenza di circa il 5% (2), con un incremento verosimilmente spiegato dal miglioramento della risoluzione delle metodiche di *imaging* e dal più ampio ricorso nelle ultime decadi a esami diagnostici sofisticati come TC e RM.

Nella maggior parte dei casi gli AI sono adenomi corticali benigni, che nel 20-30% dei casi possono presentare attività secretoria, anche in pazienti che non presentano le classiche stimate dell'eccesso di steroidi surrenalici (3). Le recenti linee guida ESE-ENSAT (4) raccomandano di effettuare il test di soppressione notturno con 1 mg di desametasone (1 mg-DST), interpretando così il risultato del valore di cortisolemia al mattino successivo:

- < 50 nmol/L (1.8 µg/dL): secrezione autonoma di cortisolo esclusa;
- > 138 nmol/L (5.0 µg/dL): secrezione autonoma di cortisolo confermata;
- 50-138 nmol/L: possibile secrezione autonoma di cortisolo.

I dati della letteratura hanno documentato che pazienti con AI e 1 mg-DST alterato, ma senza segni clinici di ipercortisolismo conclamato (condizione anche nota come sindrome di Cushing subclinica), presentano un possibile aumentato rischio di malattie metaboliche e cardio-vascolari (CV), che può aumentare il tasso di mortalità (5). Tuttavia, gli studi che attestavano questa associazione erano retrospettivi e gravati dal *bias* intrinseco della maggiore probabilità per i soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2), ipertensione e sindrome metabolica di sottoporsi a esami di *imaging* rispetto ai sani, considerazione che impediva quindi di stabilire definitivamente la relazione causa-effetto tra AI e patologie cardio-metaboliche.

Lo studio

È stato recentemente pubblicato uno **studio prospettico** (6), condotto presso il dipartimento di Radiologia dell'Ospedale di Cuneo "Santa Croce e Carle", su pazienti non selezionati sottoposti tra gennaio 2017 e giugno 2018 a TC addome per varie ragioni (escludendo quelli con sospette malattie surrenaliche e patologie neoplastiche), con lo scopo di valutare la prevalenza di AI e la loro associazione con comorbidità, anche in relazione alla possibile secrezione di cortisolo (valutata con 1 mg-DST).

Sono stati reclutati **601 pazienti** (331 maschi, 270 femmine; età media 63.5 ± 14.4 anni), di cui il 55.4% era affetto da ipertensione, il 15.5% da DM2, il 17.3% da dislipidemia e il 17% aveva anamnesi positiva per precedenti eventi CV. La frequenza del DM2 nella coorte studiata era paragonabile a quella della popolazione generale della regione di appartenenza (Piemonte), secondo i dati epidemiologici disponibili.

Veniva riscontrato **AI in 44 (7.3%) pazienti** (32 maschi, 12 femmine; età media 65.6 ± 10.3 anni): le dimensioni erano comprese tra 10 e 50 mm (mediana 21 mm) e la massa era bilaterale nel 29.5% dei casi.

Rispetto ai pazienti non portatori, quelli con AI presentavano **BMI e circonferenza vita più elevati** (rispettivamente: 27.6 ± 6.2 vs 25.6 ± 4.8 kg/m², p = 0.009; 101.2 ± 13.9 vs 92.7 ± 13.9 cm, p = 0.007) ed erano **più frequentemente diabetici** (31.8% vs 14.2%, p = 0.0038). Tra i pazienti affetti da AI non c'era differenza di età in relazione alla presenza o assenza di DM2 (69.9 ± 7.1 anni vs 63.6 ± 11.0 anni; NS), ma la distribuzione di DM2 e di AI per decade di età non aveva andamento parallelo: solo la prima continuava ad aumentare con l'età, mentre la seconda aveva un andamento a campana. L'analisi di regressione multivariata dimostrava che il DM2 era significativamente associato alla presenza di AI (p = 0.003).



Dopo 1 mg-DST, il 50% dei pazienti con AI sopprimeva la produzione di cortisolo (< 50 nmol/L). Non è emersa alcuna differenza di prevalenza di DM2 o altre comorbilità tra questi e il gruppo dei pazienti con valori non soppressi. Nei pazienti con cortisolo post-DST \geq 50 nmol/L era significativamente maggiore ($p = 0.012$) la dimensione del nodulo dominante, ma non la somma delle dimensioni maggiori in caso di noduli multipli.

In **conclusione**, la frequenza di AI del 7.3% è più alta di quanto documentato in precedenza e gli AI sono associati ad aumentato rischio di DM2. Tale risultato non è gravato da *bias* nella selezione della popolazione, perché i pazienti con AI sono stati estratti da una coorte con lo stesso potenziale rischio di diabete della popolazione generale.

Commento

Il riscontro di una maggiore prevalenza di AI rispetto a quanto riportato in precedenza (ma simile a quanto documentato in serie autoptiche) potrebbe essere dovuto alla metodologia dello studio, cioè la revisione di tutte le scansioni da parte di radiologi esperti.

Il vero **punto di forza** dello studio è la valutazione prospettica monocentrica di una popolazione non selezionata, cosa che lo rende unico nel panorama degli studi che hanno finora valutato l'associazione tra AI e comorbilità. In particolare, il risultato dell'associazione tra AI e DM2 non può essere più attribuito a *bias* di selezione della popolazione, ma diventa un dato incontrovertibile. Inoltre, l'ipotesi che il dato sia spiegabile con la concomitante maggiore prevalenza di DM2 e di AI con l'aumentare dell'età è esclusa dalla mancanza di una correlazione lineare tra questi elementi e dall'età simile dei gruppi di pazienti con e senza AI. Interessante inoltre notare che nei pazienti con AI non è stata riscontrata differenza nella prevalenza di DM2 tra quelli con possibile secrezione autonoma di cortisolo e quelli in cui tale secrezione è stata esclusa, anche se è possibile che questo dato sia inficiato dalla ridotta numerosità del campione.

Considerando la frequenza con cui nella pratica clinica ci ritroviamo a valutare pazienti con riscontro incidentale di masse surrenaliche, lo studio evidenzia la necessità di studiarli attentamente dal punto di vista endocrino-metabolico.

Bibliografia

1. Barzon L, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol [2003, 149: 273-85](#).
2. Song JH, et al. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. AJR Am J Roentgenol [2008, 190: 1163-8](#).
3. Terzolo M, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol [2011, 164: 851-70](#).
4. Fassnacht M, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol [2016, 175: G1-34](#).
5. Reimondo G, et al. Autonomous hypercortisolism: definition and clinical implications. Minerva Endocrinol [2019, 44: 33-42](#).
6. Reimondo G, Castellano E, et al. Adrenal incidentalomas are tied to increased risk of diabetes: findings from a prospective study. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: dgz284](#).