

L'IPERCORTISOLISMO NEL DMT2: META-ANALISI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La sindrome di Cushing (SC) è una patologia rara, con incidenza annua di 2-3 casi per milione, mentre il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) ha una prevalenza elevata (attorno al 9%) (1).

SC e DMT2 condividono molte caratteristiche cliniche e in alcuni pazienti il riscontro di DM può essere la spia di ipercortisolismo (1). Inoltre, il DM è di per sé una possibile causa di iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) anche in assenza di SC (2).

Studi finora pubblicati sull'ipercortisolismo nel DMT2 (sia diabetici con scarso controllo glicemico che diabetici ambulatoriali non selezionati a priori) (2-4) hanno ottenuto risultati molto variabili di prevalenza, che vanno da 0 a 9.4%. Poiché la SC è una patologia curabile, la sua diagnosi in un diabetico permetterebbe di cambiare l'approccio terapeutico. Tuttavia, non esiste un consenso su quali pazienti debbano essere sottoposti a *screening*. Alcuni autori hanno suggerito di ricercare l'ipercortisolismo limitatamente a diabetici con scarso controllo della glicemia e dei valori pressori nonostante una terapia appropriata (3) o nei casi di insorgenza di DMT2 in età giovanile.

Questo studio (1) ha eseguito una **revisione sistematica della letteratura per definire la prevalenza di ipercortisolismo endogeno in pazienti con DMT2**.

Dopo aver escluso gli studi che includevano donne gravide, pazienti ricoverati in terapia intensiva o che assumevano terapia corticosteroidica e quelli che non comprendevano almeno 10 pazienti con DMT2, sono stati selezionati **14 studi** di coorte e trasversali, che comprendevano in totale **2827 pazienti con DMT2**.

La diagnosi di ipercortisolismo si basava sulla positività di almeno due dei seguenti 5 test: dosaggio cortisolo salivare o ematico a mezzanotte o di cortisoloria/24 h, test di soppressione con desametasone (notturna 1 mg o 2 mg/die per 48 h). La diagnosi di SC è stata definita sulla base dei criteri definiti da ciascuno studio, che prevedeva, oltre al dato biochimico, anche dati d'immagine positivi e l'esito dell'esame istologico che confermava la diagnosi.

I pazienti inclusi negli studi avevano età abbastanza omogenea (*range* 53-63 anni), tutti erano almeno in sovrappeso, ma con un *range* ampio (BMI 25-34.5 kg/m²) e con ampia variabilità del controllo di malattia diabetica (*range* di emoglobina glicata 7.7-12%). È stato utilizzato un modello di regressione logistica per la randomizzazione dei dati e i risultati sono stati riportati con un intervallo di confidenza pari al 95% (IC95%).

È stata osservata una **prevalenza di ipercortisolismo del 3.4%** (IC95% 1.5-5.9) e di **SC dell'1.4%** (IC95% 0.4-2.9). La prevalenza di ipercortisolismo non differiva statisticamente tra gli studi effettuati su diabetici non selezionati, rispetto a quelli che comprendevano solo diabetici selezionati per la presenza di caratteristiche aggiuntive come obesità e scarso controllo metabolico ($p = 0.41$).

In 102 pazienti con ipercortisolismo è stata eseguita **diagnostica per immagini**, trovando adenomi surrenalici in 53 pazienti (52%) e neoplasie ipofisarie in 15 (15%), mentre in 2 (1.9%) è stata fatta diagnosi di tumore ectopico. Il riscontro di un adenoma surrenalico in circa la metà di questi soggetti secondo gli autori trova conferma nell'elevata prevalenza di incidentaloma surrenalico associato a un grado variabile di secrezione autonoma di cortisolo. Le indagini strumentali sono risultate negative nel 31% dei pazienti con ipercortisolismo biochimico. Secondo gli autori questa negatività potrebbe riflettere due condizioni, al momento speculative, perché non vi sono dati concordanti che le dimostrino:

- una componente infiammatoria associata al DMT2 che porta ad attivazione dell'asse HPA;
- una risposta neuroendocrina contro-regolatoria ai possibili episodi di ipoglicemia iatrogena.

Diciassette pazienti sono stati operati (0.9%), ottenendo nel *follow-up* post-chirurgico perdita di peso, miglioramento del controllo glicemico e in alcuni una riduzione dei valori pressori.

È interessante sottolineare come, **sulla base dei dati ottenuti da questa meta-analisi, oltre 500 mila pazienti diabetici potrebbero potenzialmente essere guariti**. Tuttavia, al momento non ci sono studi controllati che documentino un chiaro beneficio dell'intervento chirurgico nei pazienti con ipercortisolismo subclinico e adenoma surrenalico. Pertanto, le linee guida dell'*Endocrine Society* suggeriscono lo *screening* dell'ipercortisolismo nei pazienti con DMT2 solo in presenza di segni e sintomi caratteristici (2).



In conclusione, la meta-analisi dimostra complessivamente una prevalenza abbastanza elevata di ipercortisolismo e SC nei pazienti con DMT2, con un gruppo di soggetti che possono potenzialmente beneficiare dell'intervento chirurgico, cambiando l'approccio terapeutico alla malattia.

Bibliografia

1. Steffensen C, et al. Prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [2016, 175: R247-53](#).
2. Nieman LK, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1526-40](#).
3. Terzolo M, et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 3467-75](#).
4. Costa DS, et al. Prevalence of subclinical hypercortisolism in type 2 diabetes patients from Rio de Janeiro Type 2 Cohort Study. *J Diabetes Complic* [2016, 30: 1032-8](#).