

Criticità cliniche e soglie glicemiche nella diagnosi di insulinoma: un'analisi retrospettiva

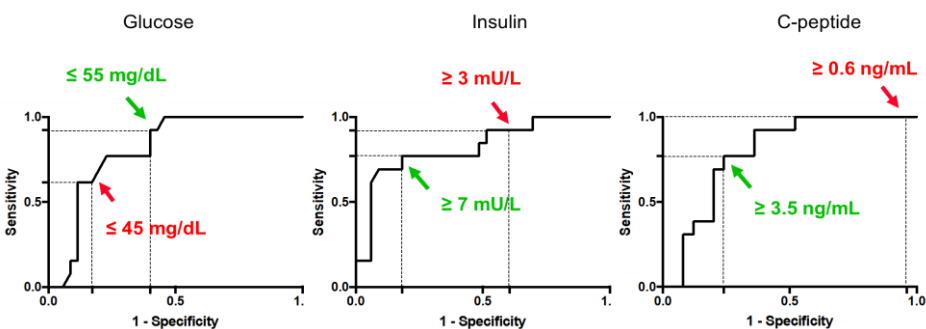
Elena Zago¹, Mario Maggi¹, Luisa Petrone¹ & Clotilde Sparano¹

1, Endocrinology Unit, Department of Experimental, Clinical and Biomedical Sciences, University of Florence, Florence, Italy; clotilde.sparano@unifi.it

Introduzione e scopo: L'insulinoma è il più frequente tumore neuroendocrino (NET) funzionante del pancreas, e si caratterizza per la produzione inappropriata di insulina, causando sintomi di ipoglicemia. Quando gli esami basali non sono conclusivi, il test del digiuno di 72 ore è considerato il gold standard per monitorare i livelli di glicemia plasmatica, insulina e C-peptide al momento della comparsa dei sintomi.

La diagnosi di ipoglicemia iperinsulinemica endogena e le relative soglie ormonali rimangono argomenti dibattuti. Il cut-off glicemico proposto dalle ultime linee guida richiede il raggiungimento di una condizione di ipoglicemia profonda (<45 mg/dl), che può risultare pericolosa per alcune categorie di pazienti. Il presente studio ha valutato l'efficacia di una soglia glicemica meno severa (55 mg/dl) – e potenzialmente più sicura – nel percorso diagnostico per l'ipoglicemia iperinsulinemica, sviluppando un modello diagnostico alternativo da confrontare con quello delle linee guida attuali.

Figura1. Curva ROC per valori di glicemia, insulina e c-peptide e relative soglie delle linee guida (rosso) e interne (verde)



Materiali e metodi: Lo studio ha raccolto dati retrospettivi di pazienti valutati per disturbi glicemici presso l'Ambulatorio di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi tra il 2012 e il 2023. Tutti i pazienti con sospetta ipoglicemia iperinsulinemica sono stati sottoposti a un dosaggio di glucosio, insulina e C-peptide. Nei pazienti con sintomi spontanei i parametri sono stati misurati in concomitanza dei sintomi, negli altri casi i pazienti sono stati sottoposti a un test del digiuno. La diagnosi di insulinoma si è basata su reperti clinici, biochimici, radiologici e/o istologici. Sono stati, dunque, costruiti tre modelli diagnostici concorrenziali: il modello 1 di riferimento, definito in base alle soglie descritte nelle attuali linee guida; il modello 2 interno, definito in base alle soglie di insulina e C-peptide individuate nella nostra popolazione tramite analisi con curva ROC insieme ad una glicemia inferiore a 55 mg/dl; il modello 3 con caratteristiche ibride (soglia glicemica < 55 mg/dl ma con valori di insulina e c-peptide identici alle linee guida 2023).

Tabella 1. Rischio di insulinoma per ciascuna soglia glicemica ed ormonale

	OR	CI 95%	p
Glicemia $\le 45 \text{ mg/dl}$	10.00	2.405-41.577	0.002
Glicemia $\le 55 \text{ mg/dl}$	17.33	2.037-147.51	0.001
Insulinemia $\ge 3.0 \text{ mU/L}$	8.450	0.984-72.576	0.037
Insulinemia $\ge 7.0 \text{ mU/L}$	9.778	2.206-43.33	0.003
c-peptide $\ge 0.6 \text{ ng/ml}$	16.45	1.867-146.64	0.005
c-peptide $\ge 3.5 \text{ ng/ml}$	11.61	2.41-55.94	0.002

Risultati: Su 53 pazienti valutati, 49 sono stati inclusi nello studio, di cui 14 con diagnosi finale di insulinoma. Tra questi, 11 hanno confermato la diagnosi attraverso l'intervento chirurgico, mentre 3 hanno rifiutato l'intervento, ottenendo la diagnosi tramite criteri clinico-laboratoristici e radiologici. La Figura 1 mostra le curve ROC per glicemia, insulina e c-peptide della popolazione e le relative migliori soglie interne confrontate con le soglie delle linee guida.

L'utilizzo di una soglia glicemica di 55 mg/dl ha mostrato una buona accuratezza diagnostica (OR= 17.33; IC95%: 2.037-147.51; p=0.001), superiore a quella di 45 mg/dl (OR=10.00; IC95%: 2.405-41.577; p=0.002), riducendo i rischi associati all'ipoglicemia profonda (Tabella 1). La Figura 2 mostra i tre modelli diagnostici. Tutti e tre i modelli hanno dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica. In particolare, il modello 2 ha mostrato l'area sotto la curva più elevata (AUC=0.880 \pm 0.061; IC95%: 0.761-0.999; p < 0.0001) (Tabella 2). Rispetto al Modello 1 di riferimento, sia il Modello 2 che il Modello 3 non hanno mostrato inferiorità nella diagnosi di insulinoma, confermando, quindi, che una glicemia $\le 55 \text{ mg/dl}$ è una soglia efficace.

Figura2. Rappresentazione grafica dei tre modelli diagnostici: Modello 1 (secondo le linee guida); Modello 2 (secondo parametri interni); Modello 3 (ibrido)

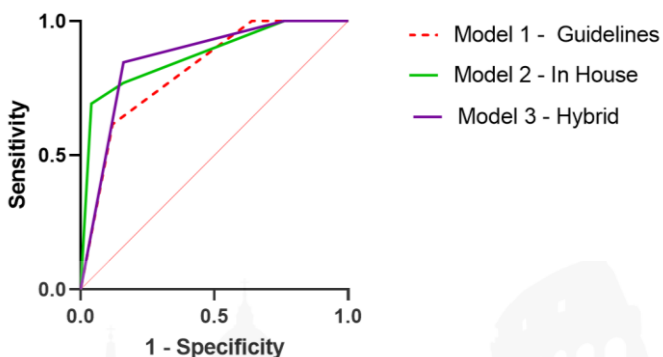


Tabella 2. AUC di ciascun modello e confronti.

	AUC	CI 95%	p	p ¹ vs Model 1
Modello 1 - Linee guida	0.826 \pm 0.067	0.694-0.958	<0.0001	-
Modello 2 - Interno	0.880 \pm 0.061	0.761-0.999	<0.0001	0.458
Modello 3 - Ibrido	0.866 \pm 0.061	0.746-0.986	<0.0001	0.365

p¹ è ottenuto dal confronto tra i Modelli 2 o 3 ed il modello di riferimento Modello 1.

AUC, area under the curve; CI, intervallo di confidenza

Conclusione: La diagnosi di insulinoma si conferma ostica, sia per la rarità della patologia che per le difficoltà interpretative degli esami. La soglia ipoglicemica di 55 mg/dl sembra poter rappresentare un compromesso sicuro e poco pericoloso nel percorso diagnostico di questi pazienti.