

Trattamento adrenostatico con metirapone nell'ipercortisolismo autonomo lieve (MACS): effetti sul profilo glicemico valutati tramite monitoraggio continuo del glucosio

S. Pellegrini, G. Lepore, S. Cassibba, S. Ippolito, L. Giovanelli, R. Trevisan, A. Rossini

U.O. Endocrinologia e Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione

L'ipercorticosurrenalismo autonomo lieve (MACS - mild autonomous cortisol secretion) è definito da livelli di cortisolo sierico superiori a 1.8 mcg/dl dopo test con 1 mg di desametasone overnight, in assenza di manifestazioni cliniche patognomiche della sindrome di Cushing; viene generalmente diagnosticato nel corso dell'inquadramento degli incidentalomi surrenalici. Nei pazienti con MACS è stata osservata una prevalenza maggiore di ipertensione arteriosa, DM2 e dislipidemia rispetto alla popolazione generale, con

aumento del rischio cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause. Le linee guida consigliano la surrenectomia in caso di malattia unilaterale e comorbidità correlate all'eccesso di cortisolo scarsamente controllate, gravi o in peggioramento. Il trattamento farmacologico potrebbe rappresentare un'alternativa nei pazienti con malattia bilaterale o non candidati a intervento; tuttavia, l'efficacia della terapia medica in questo contesto è stata scarsamente indagata.

Obiettivo dello studio

Nel nostro studio abbiamo valutato l'effetto di una settimana di trattamento con Metirapone, un inibitore della steroidogenesi

surrenalica, sul profilo glicemico di pazienti con MACS e alterazioni del metabolismo glucidico (prediabete o diabete mellito non in terapia).

Materiali e metodi

Nove pazienti afferenti presso il nostro centro sono stati sottoposti a monitoraggio continuo del glucosio mediante sensore per 14 giorni e a due prelievi venosi all'inizio e alla fine del monitoraggio.

Al settimo giorno è stato introdotto metirapone alla dose di 750 mg al giorno (500 mg alle 18.00 e 250 mg alle 22.00).

Risultati

Dopo una settimana di terapia è stato osservato un miglioramento significativo (p -value < 0.05) della glicemia a digiuno e del TIR (time in tight range, glicemia compresa fra 70 e 140 mg/dl) rispetto al basale. Insulinemia, TIR (time in range) e glicemia media misurata tramite sensore hanno mostrato un miglioramento, seppur non significativo.

La cortisolemia al mattino non è variata con il trattamento, mentre i livelli di ACTH sono significativamente incrementati. Il farmaco è stato complessivamente ben tollerato, con un solo evento avverso non grave, e non si sono osservate variazioni della potassiemia.

Patient	Gender	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)	Adrenal pathology	Cortisol after DST (µg/dL)	ACTH (pg/ml)
1	M	54	107	173	35.8	Unilateral adenoma	3.3	3.3
2	M	56	130	182	39.3	Unilateral adenoma	2.5	10.0
3	M	73	76	165.5	27.7	Bilateral hyperplasia	3.4	14.7
4	M	79	85	170.5	29.2	Unilateral hyperplasia	2.6	9.8
5	F	78	64	159	25.3	Unilateral adenoma	2.3	9.9
6	F	69	82	144	39.6	Bilateral hyperplasia	4.2	9.4
7	F	57	73	170	25.3	Unilateral adenoma	2.5	9.1
8	F	55	90	164.5	33.3	Bilateral hyperplasia	3.6	8.8
9	F	59	71	162	27	Unilateral adenoma	3.6	7.4

Tabella 1: caratteristiche della popolazione di studio.

	Baseline	Post-treatment	p-value
Glycaemia (mg/dL)	111.6	105.4	0.04*
HbA1c (mmol/mol)	44		
Insulinemia (µIU/mL)	13.2	15	0.51
HOMA-IR	3.9	3.6	0.31
Cortisol (µg/dL)	25.7	25.4	0.79
ACTH (pg/mL)	9.4	16.3	0.008*
Potassium (mEq/L)	4.6	4.4	0.09

Tabella 2: parametri ematici (valori medi) valutati al giorno 0 e al giorno 14 e corrispondenti p-values.

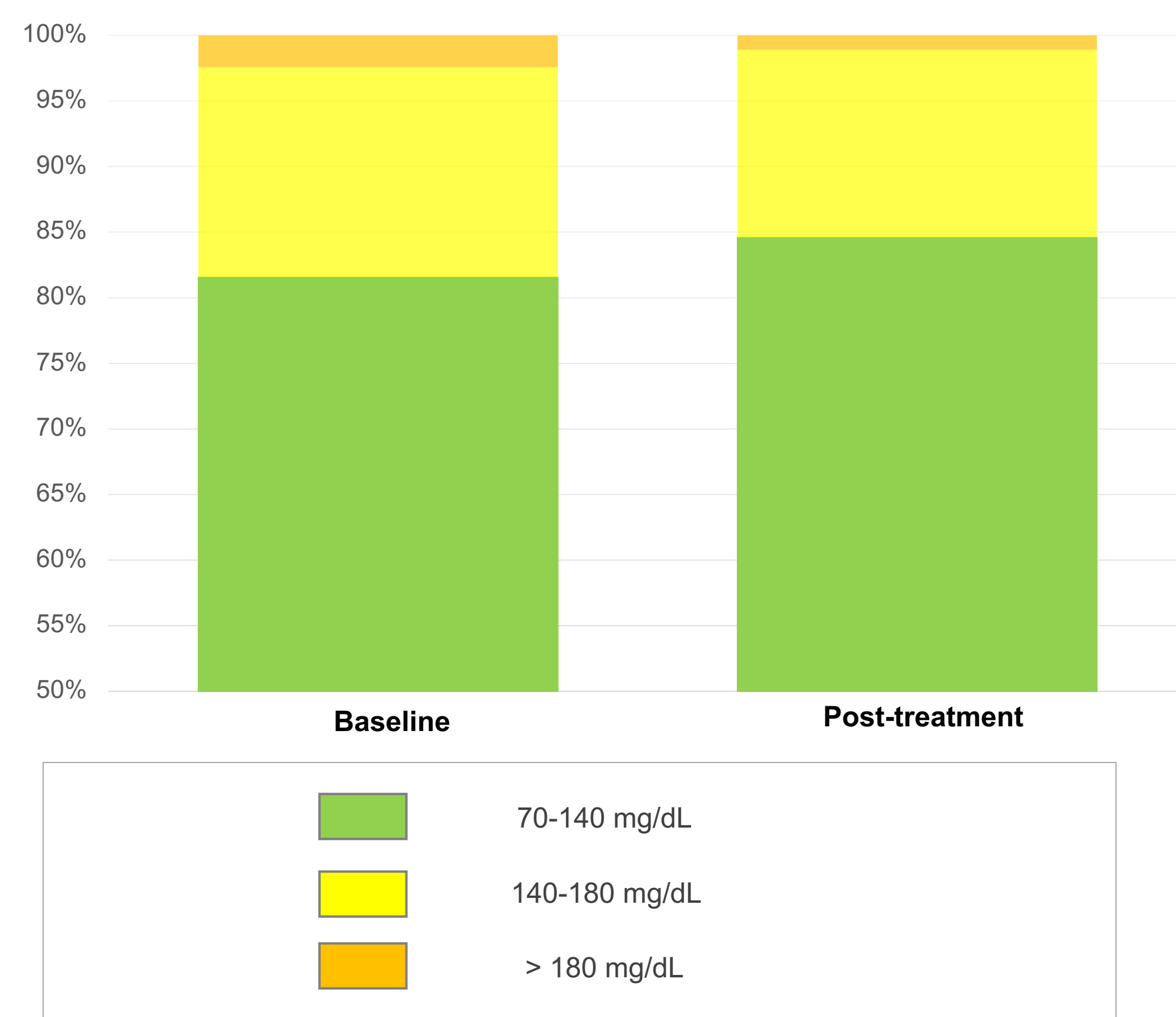


Figura 1: metriche del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) prima e dopo il trattamento. Time-In-Tight-Range (TITR): 70-140 mg/dL; Time-In-Range (TIR): 70-180 mg/dL; Time- Above-Range (TAR): > 180 mg/dL.

Discussione e conclusioni

Il nostro studio dimostra che un trattamento di breve durata con metirapone si associa al miglioramento del controllo glicemico nei pazienti con MACS e anomalie del metabolismo glucidico. Questi risultati possono essere rilevanti in caso di malattia bilaterale o di pazienti non candidati a

surrenectomia per elevato rischio chirurgico o preferenza personale, nei quali è possibile ipotizzare l'impiego di un trattamento medico a lungo termine; sarà comunque necessario confermare questo dato con studi di durata maggiore e su popolazioni più ampie.