25° CONGRESSO NAZIONALE AME
Update in Endocrinologia Clinica
ROMA 12 - 15 novembre 2026
Associazione Medici Endocrinologi

GLP1-RAS E ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE: PUÒ IL TIRZEPATIDE CONFONDERE IL WORK-UP DIAGNOSTICO DELLA MALATTIA DI CUSHING?

Alessandra Vicari [1,2], Sabrina Chiloiro[1,2] , Antonella Giampietro[1,2], Alessandro Romano[1,2], Pietro Locantore[1,2], Agnese Barnabei[3], Pier Paolo Mattogno[1,4], Quintino Giorgio D'Alessandris[1,4], Marco Gessi[1,5], Laura De Marinis[1,2], Francesco Doglietto[1,4], Alfredo Pontecorvi[1,2], Antonio Bianchi [1,2]

1. *Facoltà Di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica Del Sacro Cuore, Rome, Italy*
2. *Dipartimento di Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma*
3. *ASL Roma 1*
4. *Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.*
5. *Dipartimento di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma*

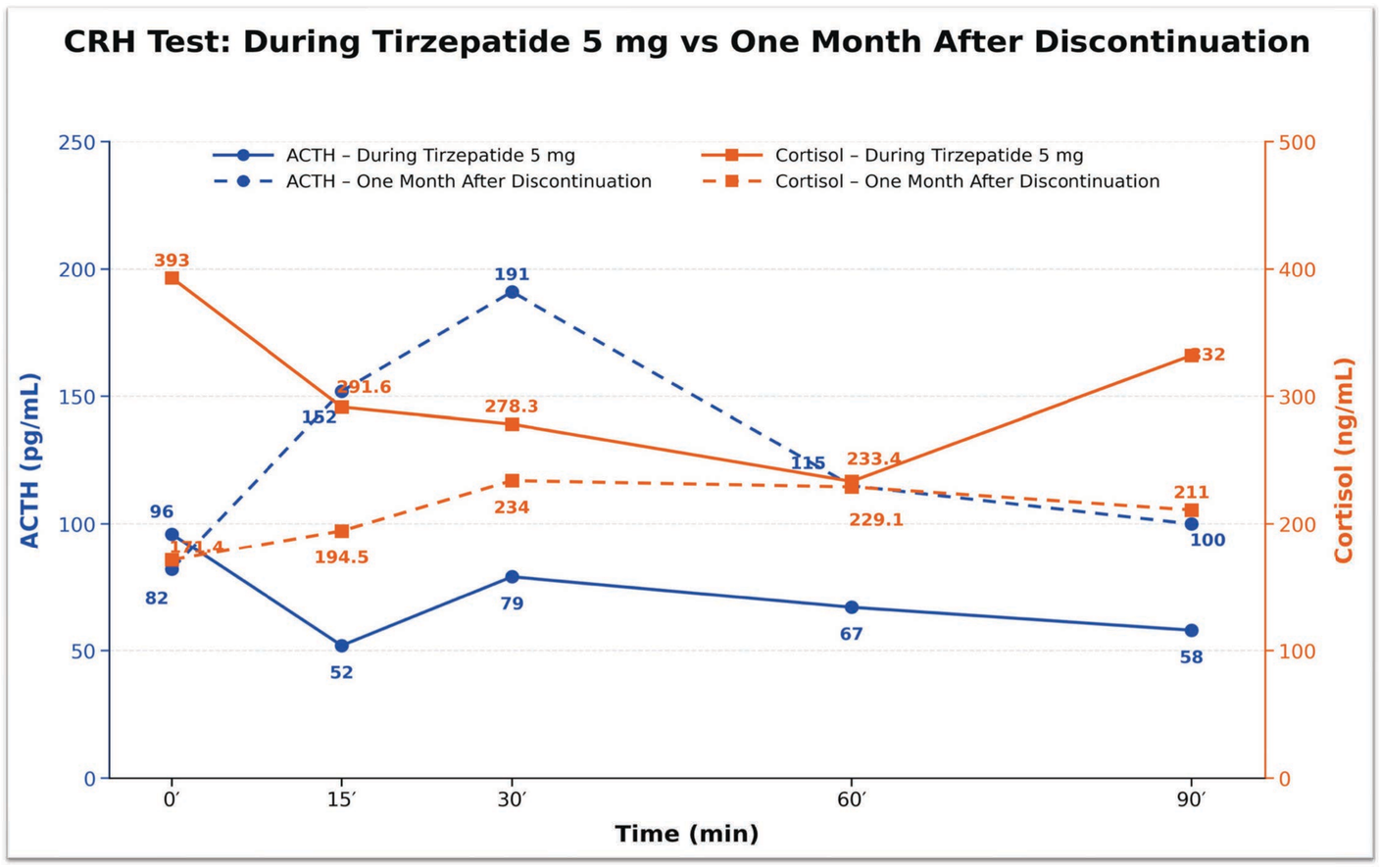
INTRODUZIONE

Il diabete e l'obesità sono fra le complicanze più impattanti della sindrome di Cushing. In questo particolare contesto, le moderne terapie con gli agonisti del recettore del GLP1 (GLP1-RAs) appaiono promettenti, ma non sono ancora state studiate a fondo. Inoltre, le interazioni tra GLP1-RAs e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) rimangono in gran parte inesplorate. Di seguito descriviamo un caso clinico in cui il tirzepatide potrebbe aver interferito con il work-up diagnostico della malattia di Cushing (CD).

CASO CLINICO

Si presentava alla nostra attenzione la signora F.L., di 63 anni, inviata dal curante per sospetto ipercortisolismo endogeno. La sua anamnesi includeva obesità (BMI 33,1 kg/m²), dislipidemia ed ipertensione arteriosa. All'obiettività si evidenziavano striae rubrae addominali ed ecchimosi sugli arti inferiori. Riferiva inoltre irritabilità, insonnia ed astenia. Gli esami ematochimici mostravano ormoni ipofisari nella norma, eccetto alti livelli di cortisolo ed ACTH, e positività di **test di soppressione con desametasone 1 mg overnight** e **cortisolo salivare delle h23**. Completavamo lo studio dosando una **cortisoluria delle 24 ore**, risultata positiva.

Confermata la diagnosi di ipercortisolismo endogeno, e visti i valori elevati di ACTH, proseguivamo il work-up diagnostico per differenziare tra CD e secrezione ectopica di ACTH. Richiedevamo una risonanza magnetica ipofisaria con mezzo di contrasto, che evidenziava la presenza di un microadenoma di 5x4 mm. A seguito del rifiuto della paziente di sottoporsi a cateterismo dei seni petrosi, eseguivamo un **test di soppressione con desametasone 8 mg (DEX8)**, risultato deponente per CD, ed un **CRH-test**, discordante e deponente per secrezione ectopica. Richiedevamo, quindi, una **TC toraco-addominale** ed una **PET-68Ga-DOTATOC**, risultate entrambe negative. A questo punto, però, la paziente riferiva l'assunzione di tirzepatide 5 mg/settimana, non riportata ai controlli precedenti ed in corso da circa un anno per il trattamento dell'obesità. Le chiedevamo pertanto di sospenderne l'assunzione e ripetevamo dopo un mese il CRH-test, con esito, questa volta, concordante con il DEX8, e dunque deponente per CD. Ad aprile 2026, veniva sottoposta ad asportazione transfenoidale dell'adenoma ipofisario e l'esame istologico confermava la diagnosi di adenoma ipofisario ACTH-secernente.



TEMPI		0’	15’	30’	60’	90’
27/10/2025 Durante Tirzepatide 5 mg	ACTH pg/mL	96	52	79	67	58
	Cortisolo ng/mL	393	291.6	278.3	233.4	332
30/01/2026 Ad un mese da sospensione tirzepatide 5 mg	ACTH pg/mL	82	152	191	115	100
	Cortisolo ng/mL	171.4	194.5	234	229.1	211

CONCLUSIONI

Questo caso clinico suggerisce una possibile interazione tra GLP1-RAs e asse HPA e solleva l'ipotesi di un'interferenza del tirzepatide con il CRH test. Studi preclinici e clinici hanno suggerito che il GLP1 è in grado di modulare l'asse HPA, sia a livello ipotalamico, aumentando la secrezione di CRH, che surrenalico, inibendo, al contrario, la secrezione di cortisolo ACTH-dipendente.

Futuri studi sono necessari per chiarire le complesse modalità di interazione tra tirzepatide ed asse HPA e le possibili implicazioni nell'ambito diagnostico e terapeutico.