

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DIMI)



Dottorato di Ricerca in
MEDICINA INTERNA CLINICO-SPERIMENTALE (XXXI ciclo)

Curriculum

“Fisiopatologia e clinica delle malattie endocrino-metaboliche”

Coordinatore: Prof. Marcello Bagnasco

**CORTONE ACETATO, IDROCORTISONE E
IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO:
CONFRONTO TRA TERAPIE SOSTITUTIVE
CONVENZIONALI ED INNOVATIVE IN PAZIENTI CON
INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALICA**

Relatrice: Prof.ssa Mara Boschetti

Candidata: Dr.ssa Miryam Talco

INDICE

1. Introduzione

1.1 Epidemiologia

1.2 Eziopatogenesi

1.3 Quadro clinico

1.4 Diagnosi

1.5 Terapia

1.6 Follow-up

1.7 Condizioni particolari

2. Interferenze di eventuali altre terapie sostitutive

3. Terapia con cortone acetato, idrocortisone e idrocortisone a rilascio modificato a confronto

3.1 Background

3.2 Scopo dello studio

3.3 Pazienti e metodi

3.3.1 Dati raccolti

3.3.2 Dosaggi di laboratorio

3.3.3 Densitometria ossea

3.3.4 Rischio cardiovascolare

3.3.5 Analisi statistica

3.4 Risultati

4. Discussione e Conclusioni

Bibliografia

1. Introduzione

1. INTRODUZIONE

L'insufficienza surrenalica (*AI, adrenal insufficiency*) è una patologia cronica dovuta ad una carente azione o produzione di glucocorticoidi, che può essere associata, o meno, anche ad un deficit di mineralcorticoidi e/o androgeni surrenalici¹⁻⁵. Può essere *primitiva (Primary AI, PAI)*, se determinata da una patologia intrinseca alla corteccia surrenalica, *secondaria (Secondary AI, SAI)*, qualora si riscontrino delle problematiche ipofisarie, oppure *terziaria (Tertiary AI, TAI)* se dovuta a un'alterazione nella sintesi di CRH (*corticotropin-releasing hormone*) a livello ipotalamico.

1.1 Epidemiologia

In Europa la prevalenza di PAI è passata dai 40-70 casi per milione degli anni '60^{6,7} ai 93-144 casi per milione alla fine del XX secolo⁸⁻¹², con un'incidenza stimata di 4.4-6 nuovi casi per milione all'anno¹¹. E' più frequente nel sesso femminile rispetto al sesso maschile e può manifestarsi a qualsiasi età, sebbene molto spesso insorga tra i 30 e i 50 anni⁸. Fino alla prima metà del XX secolo la principale causa di insufficienza surrenalica primitiva è stata la tubercolosi¹³, sostituita in seguito dalle forme di PAI su base autoimmune¹². Le forme secondaria e terziaria sono invece più comuni³ ed hanno una prevalenza di circa 150-280 casi per milione^{10,14-18}. Colpiscono più spesso le donne rispetto agli uomini e l'età media alla diagnosi risulta attorno ai 60 anni^{15,16}.

1.2 Eziopatogenesi

Insufficienza surrenalica primitiva

L'insufficienza surrenalica primitiva o Malattia di Addison è imputabile nell'80-90% dei casi all'instaurarsi di un processo autoimmune organo-specifico in cui il bersaglio principale (85%) è rappresentato dall'enzima 21-idrossilasi¹⁶, oppure anche dalla 17 α -idrossilasi¹⁹, determinante un'infiltrazione linfocitaria nella corteccia surrenalica e conseguente distruzione/atrofia ghiandolare (Figura 1)¹ che a sua volta è in grado di indurre la formazione autoanticorpale.

Tale fenomeno può essere isolato (40%) o parte di una Sindrome Polighiandolare Autoimmune (PAS) di tipo I, II o IV^{3,4,19-22}. Le PAS sono anch'esse patologie rare, caratterizzate dall'associazione di due o più endocrinopatie autoimmuni, nel cui contesto si manifestano spesso anche malattie autoimmuni non endocrine come artrite reumatoide, anemia perniziosa, LES, vitiligine e alopecia.

La PAS di tipo I, altrimenti nota come APECED (*autoimmune polyendocrinopathy, candidosis, ectodermal dystrophy*), è una patologia autosomica recessiva determinata dalla mutazione del gene AIRE (*autoimmune regulator*) localizzato sul cromosoma 21 ed è definita dall'associazione di almeno due tra candidiasi mucocutanea, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenalica. Sono inoltre presenti tipiche distrofie ectodermiche.

La PAS di tipo II, o sindrome di Schmidt, è caratterizzata dall'associazione tra insufficienza surrenalica e malattie autoimmuni tiroidee, con o senza diabete mellito di tipo 1.

La PAS di tipo IV invece è una sindrome piuttosto rara definita dall'associazione

della Malattia di Addison con una o più patologie autoimmuni minori, escluse quelle già presenti nel tipo I e II.

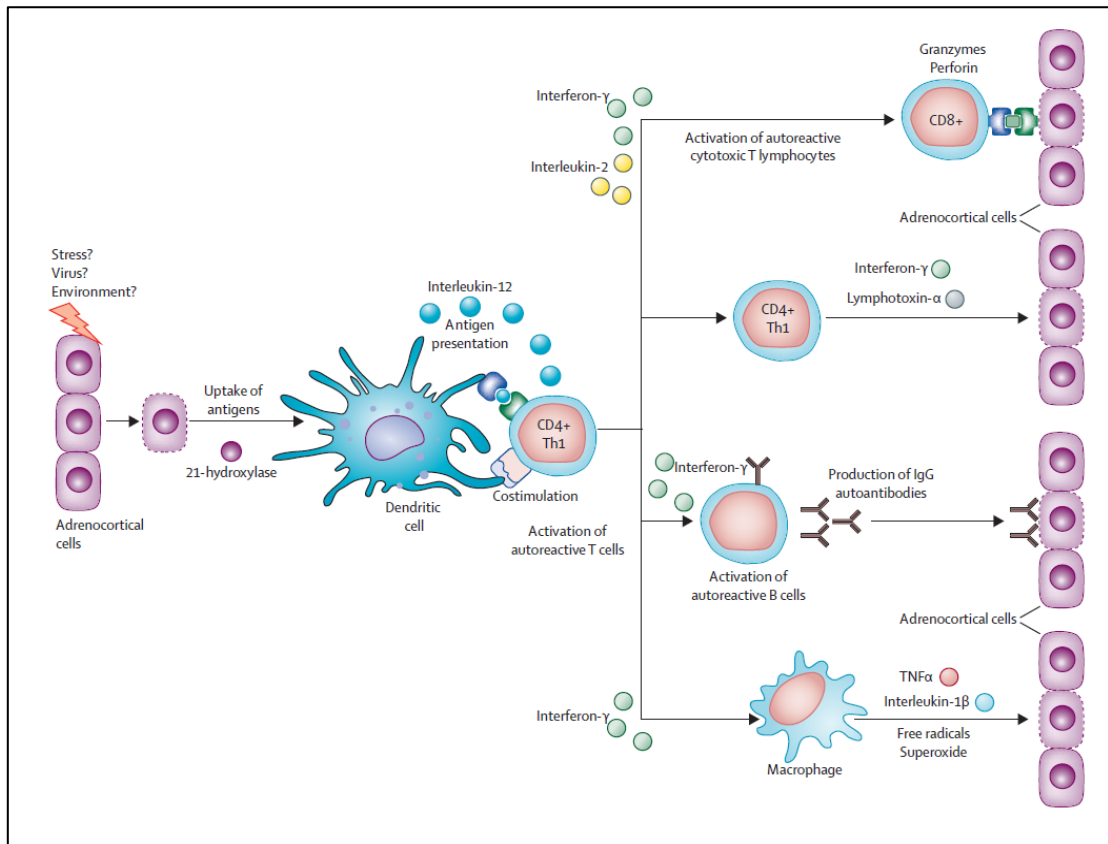


Figura 1. Immunopatogenesi dell'insufficienza surrenalica primitiva.

Un'infezione virale persistente o una risposta anti-infiammatoria aberrante possono determinare l'apoptosi o la necrosi delle cellule della corticale del surrene, causando l'attivazione delle cellule dendritiche da parte di componenti cellulari, quali peptidi derivanti dalla 21-idrossilasi. Le cellule dendritiche attivate presentano gli antigeni surrenalici ai linfociti T-helper 1, CD4+ (Th1 CD4+) a livello dei linfonodi loco-regionali e questi ultimi a loro volta promuovono l'attivazione e l'espansione clonale di linfociti citotossici e cellule B autoreattive, con produzione di anticorpi anti 21-idrossilasi. La continua, progressiva distruzione della corteccia surrenalica è mediata da diversi meccanismi: citotossicità diretta, con conseguente apoptosi, indotta da linfociti citotossici via perforina e granzima B o via FasL-Fas; citotossicità diretta mediata da interferone γ e linfofossina α secreti dai Th1 CD4+; attivazione del complemento indotta da autoanticorpi o citotossicità diretta da autoanticorpi; effetto citotossico di citochine infiammatorie e radicali liberi rilasciati da monociti e macrofagi o dalle cellule surrenaliche stesse (tratto da *Charmandari et al. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014*)

Nel 10-20% dei casi invece, l'insufficienza surrenalica primitiva è dovuta alla localizzazione surrenalica di un'infezione tubercolare e in circa l'1% a cause congenite, farmacologiche, invasivo-infiltrative, vascolari, infettive, iatrogene. (Tabella 1)¹. Fra le cause congenite ricordiamo in particolare l'iperplasia surrenalica

congenita, che comprende alcuni disordini ereditari a carattere autosomico recessivo, caratterizzati dal deficit di uno o più enzimi necessari per la steroidogenesi (nella maggior parte dei casi la 21-idrossilasi)²³⁻²⁵; fra quelle genetiche invece particolare importanza riveste l'Adrenoleucodistrofia, patologia recessiva X-linked causata dalla mutazione del gene ABCD1, in grado di determinare un anomalo accumulo di acidi grassi in svariati tessuti bersaglio (tra cui appunto la corteccia surrenalica), con conseguente disfunzione degli organi interessati.

	CAUSA	MECCANISMO PATOGENETICO	ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE (OLTRE AI)
ADRENALITE AUTOIMMUNE	ISOLATA	Associazione con HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4-DQ8, MICA, CTLA-4, PTPN22, CIITA, CLEC16A, recettore vitamina D	Nessuna
	PAS TIPO I	Mutazione gene AIRE	Candidosi mucocutanea, ipoparatiroidismo, altre patologie autoimmuni
	PAS TIPO II	Associazione con HLA-DR3, HLA-DR4, CTLA-4	Patologie autoimmuni tiroidee, diabete mellito tipo I, altre patologie autoimmuni
	PAS TIPO IV	Associazione con HLA-DR3, CTLA-4	Altre malattie autoimmuni eccetto le tiroidee e il diabete mellito tipo I
ADRENALITE INFETTIVA	TUBERCOLARE	Mycobacterium tuberculosis	Manifestazioni tubercolari in altri organi
	AIDS	HIV-1	Altre patologie AIDS associate
	FUNGINA	Istoplasmosi, criptococchi, coccidiomicosi	Infezioni opportunistiche
	SIFILIDE	Treponema pallidum	Localizzazioni sifilitiche in altri organi
	TRIPANOSOMIASI	Trypanosoma brucei	Localizzazioni del tripanosoma in altri organi
EMORRAGIA SURRENALICA BILATERALE	Sepsi meningococcica (s. di Waterhouse-Friederichsen); s. da anticorpi anti-fosfolipidi	Segni e sintomi della patologia sottostante	
METASTASI SURRENALICHE BILATERALI	Prevalentemente neoplasie polmonari, gastriche, mammella e colon	Manifestazioni cliniche legate alla patologia	
INFILTRAZIONE SURRENALICA BILATERALE	Linfoma surrenalico primitivo, amiloidosi, emocromatosi	Manifestazioni cliniche legate alla patologia	

Continua alla pagina seguente

Tabella 1. Cause di insufficienza surrenalica primitiva (tratto da Charmandari et al. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014)

Continua dalla pagina precedente

CAUSA		MECCANISMO PATOGENETICO	ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE (OLTRE AI)
SURRENECTOMIA BILATERALE		S. di Cushing, feocromocitoma bilaterale, masse surrenaliche bilaterali	Segni e sintomi della patologia sottostante
AI FARMACO INDOTTA	ANTICOAGULANTI, INIBITORI TIROSINO-CHINASICI	Emorragia	Correlate al farmaco
	AMINOGLUTETIMIDE	Inibizione dell'aromatasi P450	Correlate al farmaco
	TRILOSTANO	Inibizione della 3 β -idrossisteroide deidrogenasi II	Correlate al farmaco
	KETOCONAZOLO, FLUCONAZOLO, ETOMIDATE	Inibizione degli enzimi dipendenti dal citocromo P450 (CYP11A1, CYP11B1)	Correlate al farmaco
	FENOBARBITAL	Induzione degli enzimi del citocromo P450 (CYP2B1, CYP2B2) che aumentano il metabolismo del cortisolo	Correlate al farmaco
	FENITOINA, RIFAMPICINA, TROGLITAZONE	Induzione dell'enzima del citocromo P450 (CYP3A4) che aumenta il metabolismo del cortisolo	Correlate al farmaco
IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA	DEFICIT 21-IDROSSILASI	Mutazione del gene CYP21A2	Iperandrogenismo
	DEFICIT 11 β -IDROSSILASI	Mutazione del gene CYP11B1	Iperandrogenismo, ipertensione
	DEFICIT 3 β -IDROSSI- STEROIDO-DEIDROGENASI TIPO II	Mutazione del gene 3 β -HSD2	Genitali ambigui nei maschi, virilizzazione postnatale nelle femmine
	DEFICIT 17 α -IDROSSILASI	Mutazione del gene CYP17A1	Pubertà ritardata, ipertensione
	DEFICIT P450 OSSIDOREDUPTASI	Mutazione del gene per la P450 ossidoreduttasi	Malformazioni scheletriche, anomalie genitali
IPOPLASIA SURRENALICA CONGENITA	X-LINKED	Mutazione del gene NROB1	Iponadismo ipogonadotropo nel maschio
	S. DEL GENE CONTIGUO XP21	Delezione del gene per la distrofia muscolare di Duchenne, glicerolo kinasi e NROB1	Distrofia muscolare di Duchenne, deficit di glicerolo kinasi, ritardo psicomotorio
	SF-1 LINKED	Mutazione del gene NR5A1	XY sex reversal

Continua alla pagina seguente

Tabella 1. Cause di insufficienza surrenalica primitiva (tratto da Charmandari et al. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014)

Continua dalla pagina precedente

	CAUSA	MECCANISMO PATOGENETICO	ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE (OLTRE AI)
DEFICIT FAMILIARE GLUCOCORTICOIDI	TIPO 1	Mutazione del gene MC2R	Iperpigmentazione, alta statura, ipertelorismo e bozze frontali, letargia e debolezza muscolare
	TIPO 2	Mutazione del gene MRAP	Iperpigmentazione, ipoglicemia, letargia e debolezza muscolare
	FORMA VARIANTE	Mutazione del gene MCM4	Deficit di crescita, deficit cellule NK, aumentate alterazioni cromosomiche
ALTRE PATOLOGIE GENETICHE	ADRENOLEUCODISTROFIA O ADRENOMIELONEUROPATI	Mutazione del gene ABCD1 e ABCD2	Debolezza, spasticità, demenza, cecità, tetraparesi
	S. DI SMITH-LEMLI-OPITZ	Mutazione del gene DHCR7	Malformazioni cranio-facciali, ritardo mentale e di crescita, iponatriemia, iperkaliemia, ipocolesterolemia
	S. IMAGE	Mutazione del gene CDKN1C	Ritardo di crescita intrauterino, displasia metafisi, ipoplasia surrenalica, anomalie genitali
	S. KEARNS-SAYRE	Delezione DNA mitocondriale	Oftalmoplegia esterna, degenerazione retinica, difetti di conduzione cardiaca, altre patologie endocrine
	MALATTIA DI WOLMAN'S	Mutazione del gene LIPA	Calcificazioni surrenaliche bilaterali, epatosplenomegalia
	RESISTENZA PRIMARIA GENERALIZZATA AI GLUCOCORTICOIDI (S. DI CHROUSOS)	Generale o parziale insensibilità tissutale ai glucocorticoidi	Astenia, ipoglicemia, ipertensione, iperandrogenismo
	S. DELLA TRIPLA A	Mutazione del gene AAAS	Acalasia, alacrimia, sordità, ritardo mentale, ipercheratosi

Tabella 1. Cause di insufficienza surrenalica primitiva (tratto da Charmandari et al. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014)

Insufficienza surrenalica secondaria e terziaria

Qualsiasi fenomeno che coinvolga l'ipofisi e sia in grado di interferire con la secrezione di ACTH può determinare un quadro di insufficienza surrenalica secondaria, che può presentarsi isolato o in associazione ad altri deficit ormonali ipofisari. Rientrano quindi in quest'ambito la presenza di adenomi ipofisari, craniofaringiomi o metastasi a livello pituitarico, oppure la localizzazione ipofisaria di patologie infiltrative quali la sarcoidosi, l'emocromatosi e l'istiocitosi X. Da non trascurare, infine cause vascolari, come la sindrome di Sheehan, infettive (sifilide, tubercolosi, micosi), iatrogene, come la terapia chirurgica o radiante dell'ipofisi, e genetiche (Tabella 2)¹.

	CAUSA	MECCANISMO PATOGENETICO	ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE (OLTRE AI)
LESIONI SPAZIO-OCCUPANTI O TRAUMI	TUMORI O TRAUMI IPOFISARI	Ridotta secrezione di corticotropina	Deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati
	CHIRURGIA O IRRADIAZIONE IPOFISARIA	Ridotta secrezione di corticotropina	Deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati alla patologia di base
	INFEZIONI O PROCESSI INFILTRATIVI IPOFISARI	Ridotta secrezione di corticotropina	Deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati alla patologia di base
	APOPLESSIA IPOFISARIA	Ridotta secrezione di corticotropina	Insorgenza improvvisa di cefalea severa, deficit visivi, nausea, vomito, deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati alla patologia di base
	SINDROME DI SHEEHAN	Ridotta secrezione di corticotropina	Insorgenza improvvisa nel peripartum di cefalea severa, deficit visivi, nausea, vomito, deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati alla patologia di base

Continua alla pagina seguente

Tabella 2. Cause di insufficienza surrenalica secondaria (tratto da *Charmandari et al. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014*)

Continua dalla pagina precedente

CAUSA		MECCANISMO PATOGENETICO	ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE (OLTRE AI)
PATOLOGIE GENETICHE	DEFICIT CONGENITO DI PRO-OPIOMELANOCORTINA	Mutazione del gene per la pro-opiomelanocortina	Obesità severa a precoce insorgenza, iperfagia, capelli rossi
	SINDROME DI PRADER-WILLI	Delezione o silenziamento dei geni del centro di imprinting per la sindrome	Ipotonia, obesità, ritardo mentale, ipogonadismo
	MUTAZIONE DI FATTORI DI TRASCRIZIONE COINVOLTI NELLO SVILUPPO IPOFISARIO	Mutazione del gene HESX1	Panipopituitarismo, bassa statura, pubertà ritardata, alterazioni cognitive, displasia setto-ottica
		Mutazione del gene per OTX2	Panipopituitarismo, ipoglicemia neonatale, ipoplasia ipofisaria, ectopia dell'ipofisi posteriore
		Mutazione del gene per LIM homeobox 4	Panipopituitarismo; deficit di GH, TSH e ACTH
		Mutazione del gene per PROP paired-like homeobox 1	Panipopituitarismo; deficit di ACTH ad insorgenza ritardata; talvolta ampliamento sella turcica
Mutazione del gene per SRY box 3		Panipopituitarismo; ipoplasia infundibolare, ritardo mentale	
Mutazione del gene per T-box 19	Deficit di ACTH congenito e isolato		

Tabella 2. Cause di insufficienza surrenalica secondaria (tratto da *Charmandari et al. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014*)

La forma terziaria invece si verifica a seguito di un'alterazione nella secrezione ipotalamica di CRH (ed eventualmente anche di Vasopressina), più frequentemente riscontrabile, oltre che in presenza di lesioni ipotalamiche, a seguito della

somministrazione esogena prolungata di alte dosi di glucocorticoidi²⁶ o in pazienti guariti dalla sindrome di Cushing²⁷ (Tabella 3 e 4).

	CAUSA	MECCANISMO PATOGENETICO	ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE (OLTRE AI)
LESIONI SPAZIO-OCCUPANTI O TRAUMI	TUMORI IPOTALAMICI	Ridotta secrezione di CRH	Deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati alla patologia di base
	CHIRURGIA O IRRADIAZIONE IPOTALAMICA	Ridotta secrezione di CRH	Deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati alla patologia di base
	INFEZIONI O PROCESSI INFILTRATIVI IPOFISARI	Ridotta secrezione di CRH	Deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati alla patologia di base
	TRAUMI	Ridotta secrezione di CRH	Deficit ormonali dell'ipofisi anteriore e/o posteriore e sintomi associati alla patologia di base
IATROGENA	TERAPIA STEROIDEA (SISTEMICA O TOPICA) O IPERSECREZIONE ENDOGENA DI CORTISOLO (S. DI CUSHING)	Ridotta secrezione di CRH e corticotropina	Sintomi associati alla patologia di base
	MIFEPRISTONE	Resistenza tissutale ai glucocorticoidi tramite blocco recettoriale	Deficit severo di glucocorticoidi
	ANTIPSIKOTICI (CLORPROMAZINA) E ANTIDEPRESSIVI (IMIPRAMINA)	Inibizione della trascrizione genica glucocorticoidi-indotta	Nessuna se non quelle legate al farmaco

Tabella 3. Cause di insufficienza surrenalica terziaria (tratto da *Charmandari et al. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014*)

PROBABILE SOPPRESSIONE	SOPPRESSIONE INCERTA/INTERMEDIA	SOPPRESSIONE IMPROBABILE
<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone ≥ 20 mg/die o equivalenti per più di 3 settimane • Prednisone ≥ 5 mg, assunto la sera/notte per più di 2 settimane • Segni clinici di Sindrome di Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone < 20 mg/die o equivalenti per più di 3 settimane (assicurarsi che non sia assunto in serata) 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia con glucocorticoidi a qualsiasi dosaggio, non per via parenterale, per meno di 3 settimane • Prednisone < 10 mg o equivalenti, somministrati a giorni alterni • Per dosaggi di prednisone < 5 mg/die la soppressione dell'asse è rara
AZIONI RACCOMANDATE		
<ul style="list-style-type: none"> • Studio degli assi non richiesto • Considerare i pazienti come affetti da insufficienza surrenalica secondaria • La terapia con glucocorticoidi deve essere sospesa con gradualità per garantire la ripresa spontanea dell'asse 	<ul style="list-style-type: none"> • Scalare gradualmente il trattamento • Non necessario studio dell'asse ipotalamo-ipofis-surrene • Se il trattamento viene sospeso bruscamente, effettuare ACTH test • Se il paziente si espone ad uno stress acuto, come un intervento chirurgico, effettuare ACTH test ove possibile, altrimenti trattarlo con il dosaggio di glucocorticoidi previsto per le situazioni stressanti 	<ul style="list-style-type: none"> • Il trattamento può essere sospeso senza particolari precauzioni. Per paziente fragili o gravemente malati procedere con maggiore cautela

Tabella 4. Rischio di soppressione dell'asse con terapia steroidea cronica; raccomandazioni (tratto da Paz de Miguel Novoa et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. Endocrinol Nutr. 2014*)

1.3 Quadro Clinico

I segni e sintomi dell'Insufficienza surrenalica sono vari e non sempre costanti, potendo oscillare da forme più sfumate, che possono addirittura far ritardare la diagnosi, a situazioni drammatiche, a seconda che la patologia insorga in maniera cronica o acuta.

Nella forma cronica infatti l'esordio è graduale ed insidioso e procede di pari passo con la progressiva riduzione di attività del tessuto ghiandolare. Pertanto le prime manifestazioni possono essere assolutamente aspecifiche come ad esempio inappetenza, astenia ingravescente e facile faticabilità, ipotensione e calo ponderale ingiustificato, predilezione per i cibi sapidi, nausea, talvolta vomito e dolori addominali. Anche l'iponatriemia e l'iperkaliemia sono comunemente associati all'insufficienza surrenalica, mentre l'ipoglicemia è un sintomo meno frequente ma che si può presentare durante il digiuno, oppure dopo l'assunzione di alcolici o dopo l'attività fisica. Caratteristica peculiare della PAI cronica è inoltre l'iperpigmentazione della cute e delle mucose, che solitamente insorge dopo qualche mese rispetto agli altri sintomi, ed affligge maggiormente le aree cutanee esposte al sole o sottoposte a maggior pressione (gomiti, ginocchia, pliche palmari, letto ungueale, areole mammarie, cicatrici, mucose gengivale, anale e vulvovaginale). E' dovuta agli elevati livelli di ACTH circolante in grado di indurre un incremento di secrezione dell'ormone melanocitostimolante^{1,3,5}.

Nel Morbo di Addison inoltre, come conseguenza del deficit di androgeni surrenalici, si può assistere nella donna alla progressiva riduzione dei peli ascellari e pubici, calo della libido ed alterazioni mestruali.

Nella forma acuta il quadro clinico è drammatico e in grado di portare all'exitus se non si interviene tempestivamente. Può essere slatentizzato da stress psico-fisici come infezioni, interventi chirurgici o traumi oppure determinato da una distruzione improvvisa della corteccia surrenalica, secondaria, ad esempio, ad emorragia surrenalica bilaterale (come nella Sindrome di Waterhouse-Friederichsen), metastasi, ischemia, ecc. Le principali manifestazioni includono ipotensione severa (fino allo shock ipovolemico e al coma), vomito, addominalgie, prostrazione, confusione mentale e tachicardia ed il quadro ematologico è caratterizzato da iponatriemia, iperpotassiemia, ipoglicemia e acidosi.

Infine, recentemente è stato introdotto il concetto di ipocorticosurrenalismo subclinico, condizione in cui la ghiandola surrenalica presenta ancora una funzionalità residua tale da mantenere il paziente asintomatico in condizioni normali ma non in quelle di aumentato fabbisogno ormonale (stress, malattie intercorrenti, traumi, ecc). Questa forma di insufficienza surrenalica è più frequentemente di tipo secondario (ridotta riserva ipofisaria), ma può riscontrarsi anche nel tipo primario qualora la distruzione del parenchima ghiandolare sia particolarmente lenta.

1.4 Diagnosi

Per porre un'adeguata diagnosi in presenza di un sospetto di insufficienza surrenalica è necessario mirare a 3 obiettivi fondamentali^{1-2,28}: confermare l'ipocorticosurrenalismo; identificare a che livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si localizza il deficit; individuarne la causa. Il processo diagnostico solitamente inizia

con una valutazione ormonale basale, seguita successivamente da test dinamici, se necessari.

Il primo parametro da valutare è sicuramente la **cortisolemia**. Valori basali di cortisolo plasmatico inferiori a 3 µg/dl sono sufficienti per confermare la diagnosi di AI²⁹, senza la necessità di ricorrere ad ulteriori test di conferma, mentre livelli di cortisolo compresi tra 3 e 5 µg/dl sono altamente sospetti ma non adeguatamente diagnostici. Di contro, una cortisolemia superiore a 15 µg/dl consente da sola di escludere con una certa sicurezza la patologia in questione³⁰, mentre valori tra 10 e 15 µg/dl possono essere suggestivi di normalità dell'asse surrenalico, ma non diagnostici. In considerazione del ritmo circadiano del cortisolo, i suddetti parametri sono validi se il prelievo ematico viene effettuato tra le 8:00 e le 9:00 del mattino. Affinchè inoltre il dato sia attendibile, devono essere escluse tutte le cause in grado di determinare un'alterazione dei livelli di *Cortisol Binding Globuline* (CBG), proteina trasportatrice del cortisolo circolante (Tabella 5). Le metodiche di dosaggio della cortisolemia, infatti, non sono in grado di discriminare tra cortisolo libero e legato alla CBG; pertanto un incremento o una riduzione della CBG è in grado di indurre a sua volta un falso rilievo di incremento o riduzione del cortisolo plasmatico.

MECCANISMO	CAUSA	EFFETTO
Riduzione sintesi CBG	Patologie epatiche Ipotiroidismo Sepsi	Cortisolemia falsamente ↓
Aumento perdita CBG	Sindrome nefrosica	Cortisolemia falsamente ↓
Aumento sintesi CBG	Contraccettivi orali Gravidanza Ipertiroidismo	Cortisolemia falsamente ↑

Tabella 5. Circostanze che possono alterare la misurazione della cortisolemia, modificando le proteine di trasporto (*Paz de Miguel Novoa et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. Endocrinol Nutr. 2014*)

Un altro parametro utile ai fini diagnostici è il **cortisolo salivare** che ha mostrato in vari studi una buona correlazione con i valori di cortisolo plasmatico³¹⁻³² e che non risulta essere influenzato dai livelli di CBG, in quanto misura la quota ormonale libera e non quella legata alle proteine. Sono stati proposti svariati *cut-off* diagnostici su campioni prelevati alle ore 8:00 del mattino³³, di cui i maggiormente accettati sono 0.58 µg/dl, come limite al di sopra del quale si può ragionevolmente escludere l'insufficienza corticosurrenalica, e 0.18 µg/dl, come valore al di sotto del quale è possibile confermare la carenza e, di recente, Langelaan et al, hanno addirittura proposto di abbassare ulteriormente tale *cut-off* a 1 nmol/L³⁴.

Tuttavia, tale test non è ancora stato sufficientemente standardizzato e non c'è universale accordo sul suo utilizzo ai fini diagnostici.

Il **cortisolo libero urinario** delle 24 ore, invece, non risulta essere un test diagnostico abbastanza valido e non andrebbe utilizzato con questo scopo, dal momento che in circa il 20% dei pazienti con AI può essere nella norma³⁵.

Infine, la rilevazione dei livelli plasmatici di **ACTH** è fondamentale per discriminare tra PAI, in cui sono elevati, e SAI, in cui possono apparire normali o bassi, e può essere utile soprattutto nei casi di sospetta PAI in cui la cortisolemia è nella "zona grigia" (3-15 µg/dl), confermando la diagnosi se francamente aumentati.

In tutti quei soggetti che mostrino valori indeterminati ai suddetti esami, in presenza di sospetto clinico di AI, è indispensabile l'esecuzione di test dinamici (Tabella 6).

Il *gold standard* per la diagnosi di AI è il **test dell'ipoglicemia insulinica** che misura la risposta del cortisolo plasmatico all'ipoglicemia indotta dalla somministrazione di insulina, sfruttando l'effetto stimolante dell'ipoglicemia stessa sulla secrezione di

CRH ed ACTH. Un picco di cortisolemia superiore a 18 µg/dl (o 20 µg/dl, secondo alcuni autori³⁶) conferma l'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Questo test ha un'elevata sensibilità e specificità, ma presenta lo svantaggio della necessità di uno stretto monitoraggio in corso di esecuzione per il rischio di severa ipoglicemia e sue complicanze. E' inoltre controindicato in soggetti oltre i 60 anni d'età, con problematiche cardio- e cerebro-vascolari, ipertensione arteriosa severa, epilessia ed in gravidanza³⁷.

TEST	FARMACO E DOSE	PRELIEVI	CARATTERISTICHE
Ipo glicemia insulinica	Insulina regolare 0.1-1.15 U/kg e.v.	Cortisolemia 0-30-45-60-90 min	Gold standard Valuta l'intero asse Stretto monitoraggio medico Controindicato se età > 60 anni, gravidanza, patologie cardio- e cerebro-vascolari
ACTH test dose standard	Tetracosactide 250 µg e.v.	Cortisolemia 0-30-60 min	Semplice e sicuro Poco sensibile in SAI parziale o di recente insorgenza
ACTH test basse dosi	Tetracosactide 1 µg e.v.	Cortisolemia 0-30-60 min	La soluzione deve essere preparata manualmente
Test al Metirapone	Metirapone 30 mg/kg per os ore 24:00	11-desossicortisolo a 8 ore dall'assunzione	Valuta l'intero asse Alternativa all'ipoglicemia insulinica No in gravidanza
Test al Glucagone	Glucagone 1 mg i.m.	Cortisolemia 90-120-150-180-210-240 min	Valuta l'intero asse Minor accuratezza diagnostica rispetto al precedente

Tabella 6. Test dinamici per lo studio della funzione surrenalica (tratta da Paz de Miguel Novoa et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. Endocrinol Nutr. 2014*).

Il **test di stimolo rapido con ACTH sintetico a dose standard** valuta invece la risposta del cortisolo plasmatico dopo somministrazione i.m. o e.v. di 250 µg di tetracosactide (Synacthen®). Non presenta particolari rischi e/o controindicazioni

per i pazienti e si utilizza per porre diagnosi sia di PAI che di SAI (*cut-off* cortisolemia 18 µg/dl), con una sensibilità del 97.5% ed una specificità del 95%³⁸. Nell'insufficienza surrenalica secondaria però, soprattutto se di recente insorgenza, si può ancora avere una risposta normale a questo tipo di stimolo. Pertanto in questa categoria di soggetti può essere innalzato il *cut-off* a 23 µg/dl (raggiungendo in tal modo il 100% di sensibilità)² ed è raccomandata l'esecuzione anche di un test all'ipoglicemia insulinica oppure una rivalutazione mediante ACTH test rapido a 6 mesi. Per superare questa limitazione nei primi anni '90 è stato inoltre introdotto il **test di stimolo a basse dosi con ACTH sintetico** che si basa sul principio secondo cui la somministrazione di un bolo di 1 µg di ACTH sarebbe in grado di determinare una concentrazione plasmatica di ACTH almeno mille volte superiore a quella presente in soggetti sani nel corso di situazioni stressanti e, di conseguenza, non sarebbe in grado di provocare una risposta surrenale valida (18 µg/dl) se i surreni fossero in riposo funzionale, come nel caso della carenza di ACTH endogeno. Negli ultimi anni è stata inoltre proposta la valutazione del cortisolo salivare in corso di test di stimolo a basse dosi con ACTH sintetico³¹ ma, visti i pareri contrastanti in merito³⁹, il suo uso effettivo appare ancora prematuro.

Oltre ai suddetti test dinamici, ricordiamo anche il **test al Metirapone** e il **test al Glucagone**. Il primo si basa sull'effetto inibitorio che il Metirapone ha sull'enzima 11β-idrossilasi, responsabile della conversione dell'11-deossicortisolo in cortisolo. Nei soggetti sani il blocco enzimatico induce un incremento della secrezione di ACTH e, conseguentemente, anche di 11-deossicortisolo. A 8 ore dall'assunzione del farmaco, valori di 11-deossicortisolo superiori a 7 µg/dl, in presenza di una cortisolemia inferiore a 5 µg/dl, sono considerati normali. Il test al Metirapone

rappresenta una valida alternativa qualora quello all'ipoglicemia insulinica sia controindicato⁴⁰, con l'obbligo di tenere in considerazione le possibili interazioni tra alcuni farmaci ed il metabolismo del Metirapone, al fine di evitare risultati falsamente positivi.

Il test al Glucagone sfrutta, invece, la capacità che quest'ormone ha di indurre la secrezione di ACTH. Livelli di cortisolo plasmatico superiori a 21.5 µg/dl dopo lo stimolo sono indice di un'adeguata riserva surrenalica⁴¹, ma è necessario ricordare che circa il 10-20% di soggetti sani non riesce a superare questa soglia. Questa tipologia di test può essere utilizzata in presenza di controindicazioni all'ipoglicemia insulinica e consente una simultanea valutazione della secrezione di GH, ma non risulta attendibile nei pazienti diabetici⁴² ed ha comunque una capacità diagnostica inferiore rispetto al Metirapone⁴³.

In conclusione, nel sospetto sia di PAI che di SAI, le linee guida² consigliano di ricorrere come prima scelta al test di stimolo con ACTH a basse dosi, dal momento che presenta la stessa accuratezza ma non gli svantaggi del test all'ipoglicemia insulinica.

A completamento diagnostico, infine, possono essere richiesti anche alcuni esami di secondo livello come, nell'insufficienza surrenalica primitiva, il dosaggio della **renina** e del di-idroepiandrosterone solfato (**DHEAS**)²⁸ plasmatici e degli **anticorpi anti corteccia surrenalica** o **anti 21-idrossilasi**, mentre in quella secondaria può essere utile una valutazione completa della **funzione pituitarica** unita eventualmente ad uno studio radiologico mirato della regione ipotalamo-ipofisaria (**RMN sella turcica**).

1.5 Terapia

I pazienti con insufficienza surrenalica, a prescindere dall'eziologia della stessa, necessitano per tutta la vita di una terapia steroidea sostitutiva che si basa sull'utilizzo dei soli glucocorticoidi nella SAI e nella TAI, mentre nella PAI si deve ricorrere anche all'assunzione di mineralcorticoidi ed eventualmente androgeni.

- **Glucocorticoidi**

Lo scopo di tale terapia sostitutiva è quello di mimare il più possibile la normale secrezione endogena del cortisolo dei soggetti sani, che prevede in condizioni normali la produzione giornaliera di circa 5-10 mg di cortisolo per m² di superficie corporea, immesso in circolo con un picco mattutino al risveglio e con nadir attorno alla mezzanotte²⁸ (Figura 2).

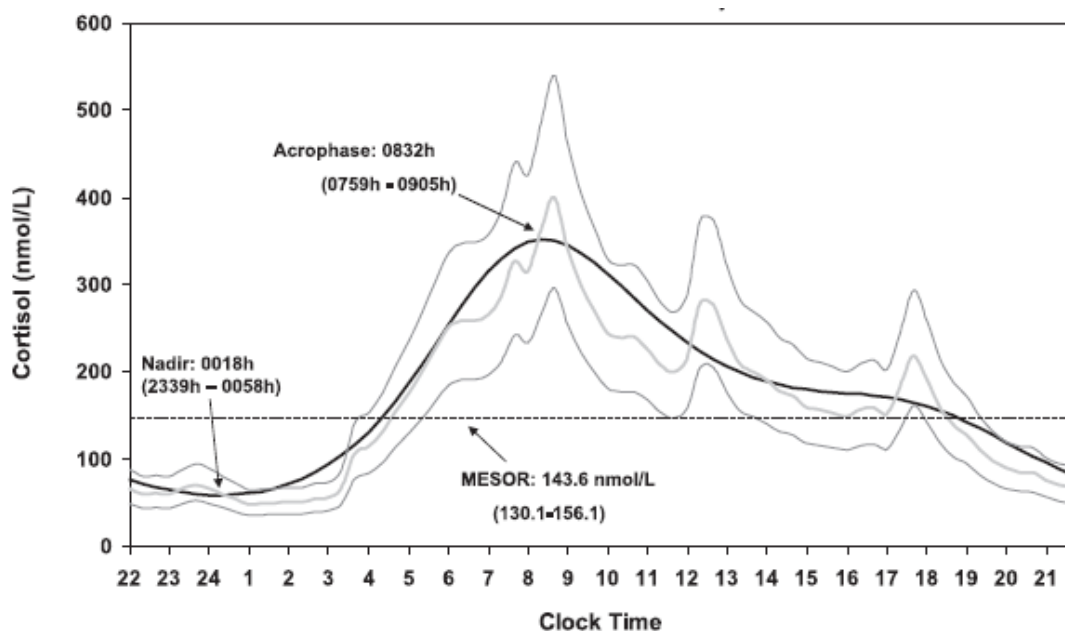


Figura 2. Naturale ritmo circadiano del cortisolo. (tratto da Oksnes M, Ross R, Lovas K. *Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014).

Gli attuali glucocorticoidi di scelta sono fondamentalmente l'**idrocortisone** (HC) o il **cortone acetato** (CA), anche se in passato non è stato raro il ricorso a molecole come il prednisone o il desametasone, ormai cadute in disuso.

L'idrocortisone è in grado di raggiungere dei buoni livelli circolanti dopo soli 30 minuti dalla somministrazione, con un picco a circa 1-2 ore, seguito da un rapido calo dopo 5-7 ore ed ha un'emivita di circa 95 minuti⁴⁴.

Il cortone acetato può essere considerato un pro-ormone, in quanto necessita di essere convertito in idrocortisone a livello epatico dall'enzima 11 β -idrossisteroidodeidrogenasi (HSD) di tipo 1; pertanto presenta una certa latenza nell'insorgenza d'azione dopo l'assunzione. Inoltre, in merito al dosaggio e all'attività, esiste un rapporto di 0.8:1 rispetto all'idrocortisone (i.e. 25 mg di CA sono equivalenti a 20 mg di HC)⁴⁵ (Tabella 7).

Nonostante queste differenze però, finora nessuno studio è stato in grado di dimostrare un'eventuale superiorità dell'uno rispetto all'altro²⁸.

GLUCOCORTICOIDI	DOSE EQUIVALENTE (mg)	DURATA D'AZIONE (h)
Idrocortisone	20	8-12
Cortone acetato	25	8-12
Prednisone	5	12-36
Metilprednisolone	4	12-36
Triamcinolone	4	12-36
Deflazacort	7.5	18-36
Betametasone	0.6	36-72
Desametasone	0.75	36-72

Tabella 7. Equivalenze tra corticosteroidi (Paz de Miguel Novoa et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. Endocrinol Nutr. 2014)

Al fine di tentare di riprodurre la fisiologica secrezione surrenalica, sia il cortone acetato che l'idrocortisone vanno assunti in 2-3 dosi frazionate nell'arco della giornata: la prima, maggiore rispetto alle altre, al mattino al risveglio, a stomaco vuoto, la seconda non più tardi di 6 ore dalla precedente, la terza, se prevista, entro 4-6 ore di distanza dal riposo notturno, per evitare una sovraesposizione al cortisolo nel corso della notte^{3,28,45-47} (Tabella 8).

GLUCOCORTICOIDI	DOSAGGIO (mg/die)	SCHEMA TERAPEUTICO (mg)
IDROCORTISONE	15-25	<u>Tre frazioni (ore 7:00, 12:00, 17:00 ± 1)</u> 15+5+5 10+5+5 10+5+2.5 7.5+5+2.5
		<u>Due frazioni (ore 7:00, 12:00 ± 1)</u> 15+5 10+10 10+5
CORTONE ACETATO	25-43.5	<u>Tre frazioni (ore 7:00, 12:00, 17:00 ± 1)</u> 25+12.5+6.5 18.75+12.5+6.25 12.5+12.5+6.25 12.5+6.25+6.25
		<u>Due frazioni (ore 7:00, 12:00 ± 1)</u> 25+12.5 18.75+6.25

Tabella 8. Esempi di schemi di terapia sostitutiva con glucocorticoidi nell'insufficienza surrenalica (tratto da Falorni et al. *Therapy of adrenal insufficiency: an update. Endocrine* 2013).

Nella pianificazione dello schema terapeutico, va inoltre tenuto in considerazione che svariati farmaci ed alimenti possono interferire con il trattamento sostitutivo,

tanto da richiederne un adeguamento posologico, agendo a livello del trasportatore dell'idrocortisone o favorendone l'inattivazione ad opera dell'enzima CYP3A4 (Tabella 9).

SOSTANZA	EFFETTO
Anti-epilettici	Aumentano il fabbisogno di glucocorticoidi
Anti-tubercolari	Aumentano il fabbisogno di glucocorticoidi
Barbiturici	Aumentano il fabbisogno di glucocorticoidi
Etomidate	Aumentano il fabbisogno di glucocorticoidi
Topiramato	Aumentano il fabbisogno di glucocorticoidi
Succo di pompelmo	Riducono il fabbisogno di glucocorticoidi
Liquirizia	Riducono il fabbisogno di glucocorticoidi

Tabella 9. Cibi e farmaci che interferiscono con la terapia sostitutiva con glucocorticoidi (tratto da Falorni et al. *Therapy of adrenal insufficiency: an update. Endocrine 2013*).

Vista la necessità di sviluppare strategie terapeutiche sempre più efficaci e vicine al profilo fisiologico del cortisolo endogeno, negli ultimi anni sono stati studiati nuovi preparati farmaceutici con lo scopo di appagare il più possibile questo desiderio.

Dalla fine del 2011 è, ad esempio, disponibile un preparato di **idrocortisone a rilascio modificato** (*Plenadren*[®]) sotto forma di compresse da 20 mg e 5 mg. Il farmaco è stato ideato in modo da avere un involucro esterno, che garantisce un rapido rilascio del principio attivo, e un core interno, a rilascio ritardato. Grazie a questa struttura le compresse possono essere assunte una volta al giorno, al risveglio, con il beneficio di ottenere una prolungata, lenta distribuzione dell'idrocortisone nell'arco della giornata, senza raggiungere valori di cortisolemia sopra o sotto fisiologici (Figura 3)⁴⁸⁻⁴⁹.

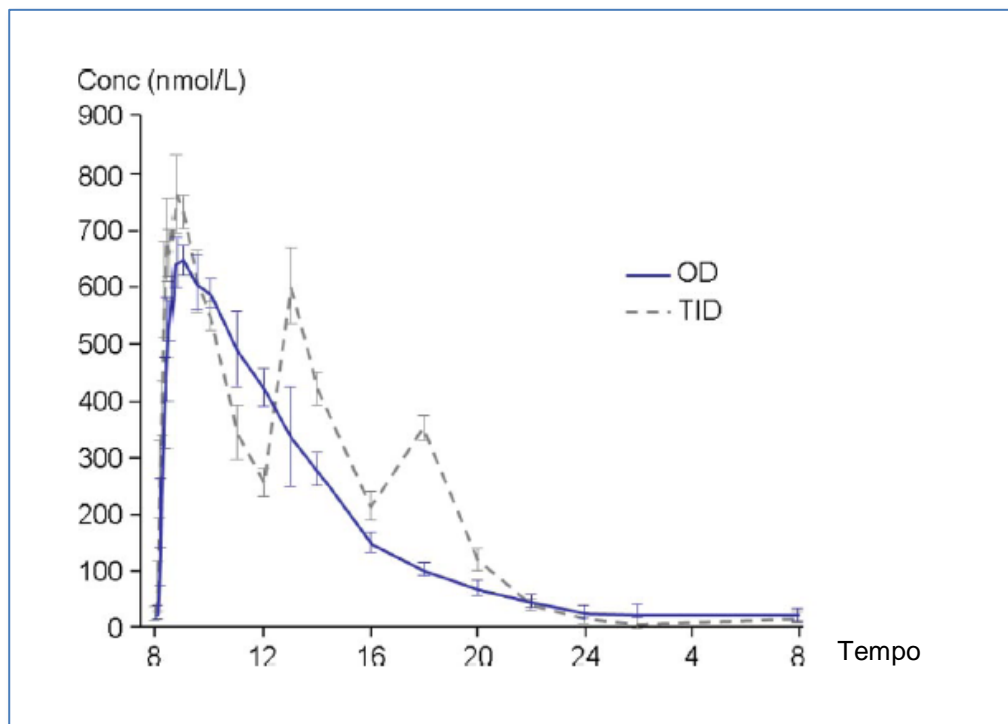


Figura 3. Concentrazioni plasmatiche medie di cortisolo dopo dose singola (OD) di idrocortisone a rilascio modificato e dosi ripetute (TID) di idrocortisone a rilascio immediato 3 volte/die in pazienti con insufficienza surrenalica primitiva (tratto da *Johannsson G, et al. Improved cortisol exposure time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. J Clin Endocrinol Metab 2012*).

Il *trial* clinico di fase II, aperto, randomizzato ha messo inoltre in evidenza gli effetti benefici di tale trattamento non solo sulla qualità della vita (in particolare per quanto riguarda le funzioni cognitive, psicosociali e la sensazione di benessere), ma anche sul profilo metabolico, in termini di riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c), pressione arteriosa e peso corporeo⁴⁹.

Parallelamente al Plenadren®, è stata studiata negli ultimi anni un'altra formulazione di idrocortisone a rilascio ritardato (*Chronocort*®), in grado di riprodurre la progressiva risalita notturna dei livelli di cortisolo fino al picco mattutino al risveglio⁵⁰⁻⁵¹. Il farmaco determina un incremento della cortisolemia a circa 4 ore dall'assunzione, con un picco dopo 8 ore; pertanto prevede una duplice somministrazione giornaliera (mattina e sera), con un dosaggio maggiore in serata.

Nonostante il vantaggio di determinare un profilo di cortisolo plasmatico più fisiologico, soprattutto al risveglio, il rischio con tale farmaco di causare una sovraesposizione notturna non è poi così basso. A lungo termine poi, l'elevata cortisolemia durante le ore serali, potrebbe avere effetti negativi sulla qualità del sonno⁵² e sul benessere generale e potrebbe porre le basi per effetti metabolici a lungo termine.

Infine, un piccolo studio, condotto su 7 pazienti con PAI, ha utilizzato pompe infusionali per il rilascio di idrocortisone nel sottocute⁵³. Questa modalità di somministrazione ha reso possibile un fine controllo del rilascio in circolo della terapia sostitutiva, nel rispetto del ritmo circadiano, e ha permesso addirittura in alcuni pazienti una riduzione della dose quotidiana assunta, in assenza di effetti collaterali (Figura 4)⁵⁴. Questi dati sono stati recentemente confermati da un *trial* controllato, effettuato su 34 pazienti, che ha inoltre mostrato un miglioramento della qualità della vita e dei livelli glicemici notturni nei soggetti studiati⁵⁵. Ulteriori studi sono necessari in merito, ma in futuro potrebbe essere utile ricorrere a questo tipo di approccio in casi in cui la terapia sostitutiva orale non sia in grado di prevenire le crisi addisoniane o di garantire una soddisfacente qualità di vita in rapporto alle necessità e allo stile di vita del paziente⁵⁶.

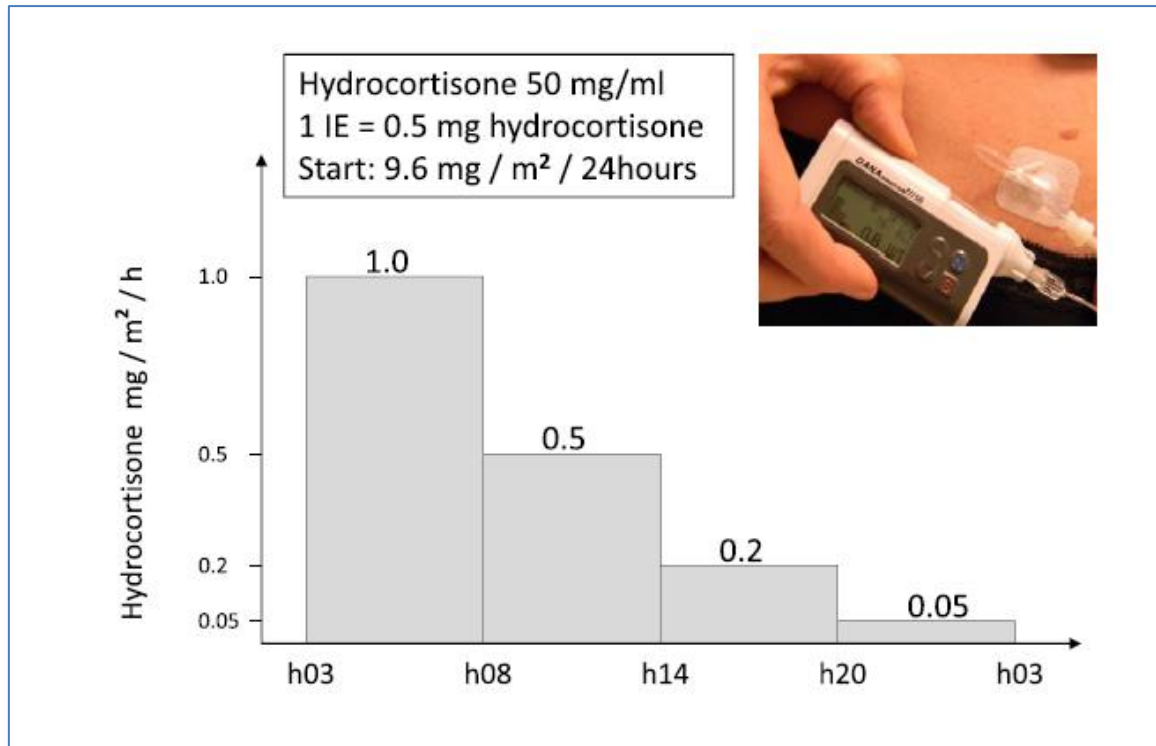


Figura 4. Dosaggi per l'infusione continua di idrocortisone sottocute. La pompa insulinica è riempita con Idrocortisone 50 mg/ml (Solu-Cortef Act-o-Vial®, Pfizer). La dose giornaliera è calcolata in base alla superficie corporea ed è suddivisa in 4 intervalli di somministrazione, con la posologia maggiore nell'ultimo tratto della notte (come nell'esempio in figura). (tratto da *Oksnes M, Ross R, Lovas K. Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014*).

- **Mineralcorticoidi**

Il deficit di mineralcorticoidi è rilevabile esclusivamente nei pazienti con PAI che pertanto necessitano di terapia sostitutiva anche in quest'ambito. Nell'insufficienza surrenalica secondaria e terziaria invece la secrezione di aldosterone appare conservata, anche in assenza dello stimolo dell'ACTH, in quanto principalmente regolata dal sistema renina-angiotensina.

L'unico preparato sostitutivo dell'aldosterone disponibile è il **9 α -fludrocortisone** (Florinef®). Deve essere assunto in singola somministrazione giornaliera, al mattino, e la dose media oscilla tra 0.05 e 0.2 mg/die. Il grado di sostituzione si valuta interrogando il paziente in merito al suo desiderio per i cibi sapidi, alla presenza di

vertigini e/o di edema periferico e valutando la pressione arteriosa in clino e ortostatismo. Di parziale aiuto può anche essere il dosaggio di sodiemia e potassiemia (rispettivamente diminuita e aumentata in caso di carenza di aldosterone) e anche della renina plasmatica. Non è poi così raro che la terapia sostitutiva con fludrocortisone sia sotto-dosata e che venga involontariamente compensata con un sovradosaggio di glucocorticoidi, in virtù della parziale affinità del cortisolo per il recettore renale dei mineralcorticoidi.

Da ricordare inoltre che alcuni farmaci e diuretici possono interferire con il fludrocortisone, rendendone necessario un adeguamento posologico (Tabella 10).

SOSTANZA	ASSOCIAZIONE CON FLUDROCORTISONE
Diuretici	Da evitare
Acetozolomide	Da evitare
Carbenoxolone	Da evitare
FANS	Da evitare
Drospirenone	Aumenta il fabbisogno di fludrocortisone
Succo di pompelmo	Da evitare
Liquirizia	Da evitare

Tabella 10. Cibi e farmaci che interferiscono con il fludrocortisone (tratto da *Husebye et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. Journal of Internal Medicine 2013*).

In caso di riscontro di ipertensione arteriosa essenziale in un paziente con PAI la terapia con fludrocortisone non dovrà assolutamente essere sospesa, ma si dovrà avviare trattamento ipotensivante, preferibilmente ad azione vasodilatatoria ed evitando gli antialdosteronici, valutando la necessità di un'eventuale concomitante riduzione di dosaggio del mineralcorticoide.

- **Androgeni**

Nei pazienti con PAI, anche la secrezione di androgeni risulta carente e tale deficit può talora risultare severo nel genere femminile. Sebbene dagli studi effettuati sinora vi sia scarsa evidenza di un effettivo beneficio clinico⁵⁷⁻⁵⁸ e il trattamento sia ancora sperimentale e di difficile reperibilità, in questi soggetti può essere valutata la somministrazione di formulazioni orali di DHEA (Di-idro-epiandrosterone) compresse 10-50 mg) da assumere al mattino, solitamente alla dose di 25 mg/die. In corso di trattamento, i livelli plasmatici di DHEA-solfato, androstenedione e testosterone, rilevati al mattino, prima dell'assunzione della terapia, devono essere mantenuti nel range di normalità. Un atteggiamento corretto potrebbe essere quello di proporre tale terapia per 6 mesi alle pazienti con calo della libido o di energie persistenti, nonostante un'adeguata sostituzione dell'asse glucocorticoide e mineralcorticoide, e di proseguirla solo in caso di effettivo beneficio clinico. I possibili effetti collaterali legati al trattamento sono solitamente lievi e di breve durata e comprendono: irsutismo, acne, perdita di capelli, aumento della sudorazione, cute grassa. Il farmaco risulta però controindicato in pazienti con anamnesi positiva per carcinoma mammario o prostatico.

1.6 Condizioni speciali

- **Situazioni stressanti, interventi chirurgici**

I pazienti con AI necessitano, in condizioni di stress, di un incremento della dose di steroidi assunta, direttamente proporzionale all'entità dello stress stesso. In particolare, in presenza di malattie intercorrenti o procedure chirurgiche di lieve portata, la posologia di glucocorticoide può essere aumentata fino a 3 volte rispetto

al dosaggio di partenza, mentre in corso di chirurgia maggiore si può arrivare addirittura sino a 10 volte⁵⁹ (Tabella 11).

PROCEDURA	AZIONI PREOPERATORIE	AZIONI POSTOPERATORIE
Chirurgia maggiore con degenza prolungata	Idrocortisone 100 mg i.m. subito prima dell'anestesia	Proseguire Idrocortisone 100 mg i.m. ogni 6 h finchè il paziente non può mangiare e bere. Quindi raddoppiare la dose orale per le successive 48 h e in seguito scalare fino alla dose abituale
Chirurgia maggiore con degenza breve	Idrocortisone 100 mg i.m. subito prima dell'anestesia	Proseguire Idrocortisone 100 mg i.m. ogni 6 h per 24-48 h. Quindi raddoppiare la dose orale per altre 24-48 h e in seguito scalare fino alla dose abituale.
Travaglio e parto vaginale	Idrocortisone 100 mg i.m. all'inizio del travaglio	Raddoppiare la dose orale fino a 24-48 h dopo il parto, poi scalare fino alla dose abituale.
Chirurgia minore e interventi odontoiatrici maggiori	Idrocortisone 100 mg i.m. subito prima dell'anestesia	Raddoppiare la dose orale per 24 h, quindi tornare alla dose abituale.
Procedure intestinali invasive che richiedono l'uso di lassativi	Ricovero la sera precedente con somministrazione di idrocortisone 100 mg i.m. e liquidi. Ripetere la dose prima di iniziare la procedura	Raddoppiare la dose orale per 24 h, quindi tornare alla dose abituale.
Altre procedure invasive	Idrocortisone 100 mg i.m. subito prima di iniziare la procedura	Raddoppiare la dose orale per 24 h, quindi tornare alla dose abituale.
Procedure odontoiatriche	Una dose mattutina extra 1 h prima dell'intervento	Raddoppiare la dose orale per 24 h, quindi tornare alla dose abituale
Procedure minori	Solitamente non richiesta	Una dose extra (es: 20 mg di idrocortisone) in presenza di sintomi.

Tabella 11. Terapia in corso di chirurgia, procedure odontoiatriche, parto e procedure invasive. (tratto da Husebye et al. *Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. Journal of Internal Medicine* 2013)

- **Gravidanza**

La gravidanza è associata ad un graduale progressivo incremento dei livelli plasmatici di CBG indotto dagli estrogeni e, di conseguenza, anche della cortisolemia totale. Tale incremento è particolarmente evidente nel terzo trimestre e comporta in questa fase un'aumentata richiesta di terapia sostitutiva con glucocorticoidi (es: Idrocortisone 2.5-10 mg/die)⁶⁰⁻⁶². Dall'altro canto, l'elevarsi del progesterone, che presenta un'attività anti-mineralcorticoide, rende indispensabile un incremento della dose di fludrocortisone nell'ultima parte della gravidanza, fino a 0.6 mg/die in più.

Infine, durante il parto deve essere somministrato Idrocortisone 100 mg in bolo endovena, ripetuto, se necessario, ogni 6 ore e nelle 24-48 ore post-partum è indispensabile raddoppiare la dose orale precedentemente assunta (Tabella 11).

- **Attività fisica**

I pazienti allenati, che praticano regolarmente attività fisica limitata nel tempo, non necessitano solitamente di variazioni terapeutiche. In caso invece di un esercizio intenso o prolungato o insolito, può rendersi utile un incremento della dose di CA o HC e anche dell'apporto di sali e liquidi, per compensare le perdite che avvengono con la sudorazione. Per una maratona, ad esempio, si può ricorrere ad un extra di 5 mg di idrocortisone subito prima della corsa. Non esistono però studi sistematici su schemi terapeutici da applicare in corso di strenua attività fisica, pertanto i pazienti devono essere invitati a "testare" il regime proposto prima dell'evento sportivo.

- **Ramadan**

In considerazione del digiuno (di circa 15 ore/die) previsto nel mese di Ramadan, andrebbe valutato l'utilizzo di glucocorticoidi a lunga durata d'azione, come il prednisolone o il desametasone, oppure una combinazione di prednisolone al mattino e idrocortisone la sera. I pazienti andrebbero strettamente monitorati e, durante le ore di digiuno, dovrebbero essere evitati gli sforzi fisici, il lavoro intenso e le situazioni stressanti.

- **Crisi addisoniana**

La crisi surrenalica acuta è un'emergenza che pone il paziente in pericolo di vita e che necessita di una diagnosi precoce e di un trattamento immediato. La frequenza di questo evento è di circa 6-8 all'anno ogni 100 pazienti con PAI.

I sintomi comprendono: malessere, astenia, confusione mentale, nausea, vomito, dolore addominale, mialgie, crampi, disidratazione con ipotensione fino alla perdita di coscienza e allo shock. Gli esami di laboratorio possono mostrare iponatriemia, iperpotassiemia, ipoglicemia (nei bambini), ipercalcemia e rialzo dei livelli di creatinina in un quadro di insufficienza renale pre-renale.

Il trattamento va iniziato prima possibile e consiste nella somministrazione rapida endovena di idrocortisone 100 mg, seguito da una dose di mantenimento di 100-300 mg/die in infusione continua (Tabella 12). In concomitanza è indicata l'infusione di soluzione salina 0.9% (1 litro in almeno un'ora, da proseguire per le successive 24-48 ore a velocità più lenta). Risolto l'evento acuto, la dose parenterale di glucocorticoidi va poi scalata nel giro di 1-3 giorni fino a tornare alla dose orale di

mantenimento e il fludrocortisone può essere ripreso quando la posologia di idrocortisone è inferiore ai 50 mg/die.

TERAPIA	DOSE/MODALITA'
IDROCORTISONE	100 mg in bolo immediatamente, seguiti da 100-300 mg/die in infusione continua o sottoforma di boli e.v. o i.m. ogni 6 h
LIQUIDI E.V.	3-4 litri di soluzione salina isotonica alla velocità iniziale di 1 litro l'ora, monitorando frequentemente il compenso emodinamico e gli elettroliti per evitare il sovraccarico
IN BASE ALLA SEVERITA' DELLA PATOLOGIA INTERCORRENTE	Ricovero in terapia intensiva; profilassi per l'ulcera gastrica da stress; eparina a basso dosaggio; terapia antibiotica

Tabella 12. Trattamento dell'insufficienza surrenalica acuta (tratto da *Husebye et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. Journal of Internal Medicine 2013*).

1.7 Follow-up

Il management dei pazienti con insufficienza surrenalica include regolari controlli medici per valutarne lo stato generale, l'adeguatezza di dosaggio della terapia e la qualità della vita. Ciò comprende il monitoraggio di parametri clinici (pressione arteriosa, peso e, se indicato, colorito cutaneo), ematologici (sodiemia, potassiemia, cortisoloria, cortisolemia e reninemia), nonché la somministrazione di appositi questionari per la qualità della vita (AddiQoI) a 8 o 30 domande.

Oltre ai suddetti parametri, è consigliabile periodicamente ampliare la valutazione ai seguenti ambiti:

- **Mineralometria ossea:** da effettuare ogni 3-5 anni²⁸ o prima in presenza di fattori di rischio per osteoporosi e/o di abituale sovradosaggio della terapia sostitutiva;
- **Rischio cardiovascolare:** numerosi studi hanno mostrato un aumento del rischio cardiovascolare in pazienti con PAI e SAI correlato alla dose giornaliera di idrocortisone assunta; è pertanto consigliabile in questi soggetti tenere sotto controllo almeno la circonferenza vita, il profilo lipidico ed il compenso glicemico;
- **Problematiche oculari:** un eccesso di corticosteroidi può aumentare la probabilità di sviluppare glaucoma o cataratta;
- **Autoimmunità:** nei 2/3 dei soggetti con PAI è possibile riscontrare altre patologie autoimmuni; anche se non c'è concordanza in letteratura in merito, in tutti i pazienti con insufficienza surrenalica su base autoimmune è consigliabile monitorare annualmente la funzione tiroidea, i cicli mestruali nelle donne, i dati di malassorbimento intestinale (Vitamina B12, autoimmunità per celiachia) e i livelli di glicemia ed emoglobina glicosilata;
- **Familiarità:** i parenti dei soggetti con insufficienza surrenalica su base autoimmune hanno un aumentato rischio di sviluppare tale patologia e in loro dovrebbe essere indagata la presenza di sintomi compatibili.

2. Interferenze di eventuali altre terapie sostitutive

2. INTERFERENZE DI EVENTUALI ALTRE TERAPIE SOSTITUTIVE

Alla luce di quanto detto in precedenza, è evidente come i pazienti con insufficienza surrenalica spesso si trovino ad assumere altre terapie sostitutive oltre a quella con glucocorticoidi, per presenza ad esempio di ipotiroidismo associato a PAI nell'ambito di una sindrome polighiandolare autoimmune, oppure di ipopituitarismo parziale o completo in soggetti con SAI. A tal proposito è noto ormai da tempo come le terapie ormonali sostitutive possano interferire tra loro, influenzandosi a vicenda. In particolare, nei pazienti ipopituitarici, svariati studi⁶³⁻⁶⁴ hanno evidenziato come l'inizio di un trattamento con rhGH (*recombinant human Growth Hormone*) sia in grado di slantizzare un quadro di ipocorticosurrenalismo e/o ipotiroidismo centrali, se non noti in precedenza, o di peggiorarne il compenso, richiedendo l'avvio o l'incremento posologico della terapia con glucocorticoide e levotiroxina.

A sua volta la terapia sostitutiva con glucocorticoidi è in grado di ridurre i livelli di IGF-I, soprattutto se sovradosata, mimando quanto avviene nella Malattia di Cushing⁶⁵.

La terapia con levotiroxina invece è in grado di aumentare il metabolismo epatico del cortisolo; pertanto, nei pazienti già in trattamento sostitutivo con glucocorticoidi, potrebbe verificarsi la necessità di incrementarne la dose a seguito della sostituzione tiroidea. Si ricorda inoltre come sia indispensabile valutare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, in caso di sospetto clinico di deficit o di anamnesi positiva per eventi predisponenti, prima dell'avvio di terapia sostitutiva con levotiroxina, onde evitare di innescare una crisi addisoniana⁶⁶.

3. Terapia con cortone acetato, idrocortisone e idrocortisone a rilascio modificato a confronto

3. TERAPIA CON CORTONE ACETATO, IDROCORTISONE E IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO A CONFRONTO.

3.1 Background

L'ipocorticosurrenalismo, primitivo e secondario, rappresenta una patologia cronica con forte impatto sulla vita dei pazienti che ne sono affetti. Tale condizione è infatti caratterizzata dalla necessità di assunzione, quotidiana e per tutta la vita, di plurime dosi di terapia sostitutiva, oltre ad essere una malattia gravata dal rischio di complicanze a medio e lungo termine.

Da sempre gli endocrinologi si sono posti l'obiettivo di individuare la migliore terapia sostitutiva con glucocorticoidi, in grado di garantire un apporto costante, adeguato e ben distribuito durante la giornata di corticosteroidi, al fine di mimare la normale fisiologia ed evitare, da un lato la crisi addisoniana e, dall'altro, un eventuale sovradosaggio farmacologico, che, come è noto, è correlato a peggiori *outcome* a lungo termine in ambito metabolico⁶⁷, cardiovascolare⁶⁸ e a carico del metabolismo osseo^{69,70}, oltre a determinare una significativa alterazione della qualità di vita ed un aumento della mortalità^{71,72}.

Nella pratica clinica, come già descritto in precedenza, sono prescrivibili svariati tipi di glucocorticoidi, con farmacocinetica e farmacodinamica non equiparabile tra loro. Negli ultimi anni sono state studiate anche nuove molecole al fine di ottimizzare la terapia sostitutiva, tra cui l'idrocortisone a rilascio modificato (dual-release hydrocortisone DRHC).

Finora solo pochi studi in letteratura hanno confrontato tra loro i diversi regimi terapeutici sostitutivi. In particolare, Bleicken et al.⁷² hanno valutato la qualità della vita in 427 pazienti (232 PAI e 195 SAI) in terapia con idrocortisone, cortone acetato

o prednisone, mediante la somministrazione di specifici questionari, senza evidenziare differenze rilevanti tra i tre preparati, fatta eccezione per una percezione del dolore significativamente più alta nei soggetti con PAI in terapia con prednisone. Più recentemente, Al Nofal et al da una revisione di 34 studi presenti in letteratura hanno evidenziato come le nuove formulazioni di terapia sostitutiva (come idrocortisone a rilascio modificato, *extended-release* prednisolone e l'infusione sottocutanea continua di idrocortisone) portino invece ad una qualità di vita migliore nei pazienti con insufficienza surrenalica rispetto alle terapie sostitutive convenzionali⁷³.

Nel 2006 inoltre, Filipsson⁶⁷ et al hanno raccolto i dati di 2424 pazienti ipopituitarici in terapia con cortone acetato, idrocortisone o prednisolone/desametasone confrontati con un gruppo ACTH sufficiente, pre e post avvio di terapia sostitutiva con rhGH. Lo studio ha mostrato come i soggetti in terapia con un dosaggio inferiore a 20 mg di idrocortisone (o equivalenti) non differiscano in termini di profilo metabolico da coloro con un asse ipotalamo-ipofisi-surrene conservato. All'aumentare del dosaggio si verifica un peggioramento dei parametri metabolici (BMI, colesterolo totale, LDL, trigliceridi), probabilmente conseguente ad un'aumentata esposizione tissutale al cortisolo come effetto dell'iperattività dell'enzima 11 β -idrossi-steroido-deidrogenasi di tipo 1, fenomeno frequente nei soggetti GH carenti. Sembrerebbe inoltre che i pazienti in terapia con idrocortisone o prednisone presentino livelli di emoglobina glicosilata e rapporto vita/fianchi significativamente maggiori rispetto a quelli in trattamento con cortone acetato che pertanto potrebbe rappresentare una scelta terapeutica più favorevole.

Sorprendentemente in questo studio la frequenza di eventi cardiovascolari è risultata simile tra i pazienti in terapia sostitutiva e quelli steroideo-sufficienti.

Alla luce della presenza di questi fattori di rischio, nel 2013 Fernandez-Rodriguez et al.⁷⁴ hanno rilevato come gli ipopituitarici abbiano un tasso standardizzato di mortalità 8 volte superiore alla popolazione generale, quadro che si aggrava in presenza di diabete mellito scarsamente compensato, neoplasie, pregressa radioterapia ed età avanzata alla diagnosi di ipopituitarismo.

Analogamente a quanto studiato nei SAI, Giordano et al.⁷⁵ hanno confermato come anche nei soggetti con PAI in terapia sostitutiva convenzionale (Idrocortisone 30 mg o Cortone Acetato 37.5 mg) ci sia una maggiore prevalenza di obesità centrale, alterata tolleranza glucidica e dislipidemia a prescindere dal tipo di glucocorticoide assunto.

Inoltre, nel 2014 Johannsson et al.⁷⁶ hanno rilevato, studiando un gruppo di pazienti con insufficienza surrenalica primitiva, come i dosaggi di terapia sostitutiva con glucocorticoidi abitualmente usati siano associati ad un'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. Responsabile di ciò sembrerebbe appunto essere la quantità giornaliera di farmaco e la sua modalità di somministrazione, lontana dalla fisiologia, a maggior ragione in corso di malattie intercorrenti. Tale situazione sarebbe in grado di indurre sia i classici fattori di rischio metabolici, come obesità ed ipertensione, ma anche un'alterazione dell'endotelio vascolare e del sistema immunitario, predisponente all'aterosclerosi e, addirittura, capace di accelerarne la progressione⁷⁷.

E' proprio in quest'ottica che si inserisce l'idrocortisone a rilascio modificato che, con la sua farmacocinetica più vicina alla fisiologia, dovrebbe ridurre la

sovraesposizione tissutale al glucocorticoide stesso. E in effetti già Johannsson et al nel loro trial clinico⁴⁹ hanno evidenziato un miglioramento di peso, pressione arteriosa e HbA1c dopo 12 settimane di trattamento con DRHC rispetto a idrocortisone convenzionale in pazienti con insufficienza surrenalica primitiva. In seguito, anche Quinkler et al⁷⁸ in un trial di confronto tra DRHC e idrocortisone convenzionale hanno mostrato come l'idrocortisone a rilascio modificato riduca BMI e HbA1c e stabilizzi la qualità di vita percepita, senza migliorarla, rispetto alla terapia convenzionale, con cui spesso si assiste ad un peggioramento di tale parametro. Questi dati, in parte, sono stati confermati anche da Giordano et al⁷⁹ in uno studio effettuato su 19 pazienti con PAI, trattati per 12 mesi con DRHC, a confronto con HC. Analogamente allo studio di Johannsson è stata infatti osservata una significativa riduzione dei livelli di HbA1c, ma non di pressione arteriosa e peso. Tuttavia è stato riscontrato un significativo miglioramento della circonferenza vita, indipendentemente dal BMI, e anche di colesterolo totale e LDL, suggerendo che i pazienti in terapia con idrocortisone a rilascio modificato possano avere un profilo di rischio cardio-vascolare migliore rispetto a quelli trattati con la formulazione convenzionale. Tale dato sembrerebbe ancora più evidente nei pazienti con pre-diabete^{80, 81}.

Ciò nonostante, i dati in letteratura non sono univoci in merito. Mongioì et al⁸² infatti, in uno studio condotto per 12 mesi su 10 pazienti PAI e 9 SAI, naive al trattamento sostitutivo con DRHC non hanno evidenziato significative differenze in termini BMI, glicemia, insulinemia, HOMA e profilo lipidico in entrambi i gruppi tra prima e dopo 1 anno di terapia. Confrontando i pazienti per patologia, soltanto i livelli di HbA1c sono risultati significativamente più bassi nei PAI, mentre i SAI hanno

presentato un peggioramento del profilo glicemico e dei trigliceridi. Anche Frara et al⁸³, analizzando un gruppo di 14 pazienti con SAI dopo 24 mesi di terapia con DRHC, non hanno rilevato un miglioramento significativo di profilo lipidico e HbA1c, sebbene la glicemia a digiuno si sia ridotta. E' stato però riscontrato un miglioramento della BMD lombare e collo femorale, ma non del femore in toto, a livelli costanti di Vitamina D. Quest'ultimo dato relativo alla densitometria ossea è stato confermato anche da Vassiliadi et al⁸⁴, che però non hanno riscontrato una correlazione tra miglioramento della BMD e riduzione del rischio di frattura.

Ad oggi quindi, sebbene l'idrocortisone sia considerato più "vantaggioso" rispetto al cortone acetato e l'idrocortisone a rilascio modificato più fisiologico rispetto alle terapie convenzionali, i dati in letteratura appaiono ancora discordanti e non esistono studi di confronto tra queste tre molecole che abbiano dimostrato la netta superiorità dell'una sull'altra.

3.2 Scopo dello studio

Valutare le possibili differenze, in termini di efficacia e tollerabilità, tra la terapia sostitutiva con cortone acetato (CA) e quella con idrocortisone (HC) e idrocortisone a rilascio modificato (DRHC), in pazienti con insufficienza surrenalica primitiva e secondaria (rispettivamente PAI e SAI).

3.3 Pazienti e metodi

Sono stati presi in esame, retrospettivamente, 73 pazienti con insufficienza surrenalica, di cui 36 maschi e 37 femmine, di età compresa tra i 18 e gli 80 anni (età media alla diagnosi 52.81 ± 15.84). Di questi, 31 risultano affetti da PAI, 42 da

SAI (Tabella 13). Nei pazienti con sospetta insufficienza corticosurrenalica e dati clinici/ormonali *border-line* la diagnosi è stata confermata mediante ACTH test. Dopo la valutazione iniziale è stata avviata terapia sostitutiva con CA (42 pazienti di cui 15 PAI e 27 SAI) o HC (19 pazienti di cui 9 PAI e 10 SAI) o DRHC (12 pazienti di cui 7 PAI e 5 SAI) con monitoraggio dei soggetti a un anno e a 3 anni di distanza dall'inizio del trattamento. Lo studio è tutt'ora in corso e verrà completato con la valutazione prospettica dei pazienti che ad oggi non hanno ancora raggiunto il follow-up a 3 anni, soprattutto per quanto riguarda i dati sul metabolismo osseo e sulla densitometria.

Criteri d'inclusione: presenza di patologia ipotalamo-ipofisaria o surrenalica con ipocorticosurrenalismo; età ≥ 18 anni; eventuali altre terapie sostitutive in buon compenso alla valutazione basale o comunque al momento del *follow-up*, se avviate in concomitanza al glucocorticoide.

Criteri d'esclusione: presenza di patologie e/o terapie concomitanti interferenti; diabete scompensato; terapia steroidea già avviata al momento della diagnosi; terapia steroidea diversa da CA/HC/DRHC o anche in aggiunta al trattamento sostitutivo, sia per os che topica, per tutto il periodo dello studio; abitudine al fumo di sigaretta; evidenza di malattie neoplastiche attive; stato di gravidanza.

Pazienti	N°	M	F	Età	CA	HC	DRHC
PAI	31	12	19	50.29±14.58	15	9	7
SAI	42	24	18	54.67±16.64	27	10	5
Tot	73	36	37	52.81±16.03	42	19	12

Tabella 13. Pazienti inseriti nello studio

3.3.1 Dati raccolti

In tutti i pazienti inseriti nello studio sono stati raccolti, alla diagnosi di ipocorticosurrenalismo e dopo 12 e 36 mesi di trattamento sostitutivo con glucocorticoidi, parametri clinici e antropometrici: età, sesso, peso, altezza, indice di massa corporea (BMI) e pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD). I dati ormonali presi in esame comprendono ovviamente lo studio della funzione ipofisaria (TSH, fT4, IGF-I con ALS e IGFBP-3, LH, FSH, Prolattina, Testosterone totale, 17 β -estradiolo) e, in particolare, surrenalica (ACTH, renina, aldosterone, cortisolemia e cortisoluria delle 24 ore).

Inoltre, in ogni soggetto sono stati valutati il profilo ematologico completo (emocromo con formula leucocitaria), i livelli di colesterolemia totale, HDL, LDL, trigliceridemia, glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), sodiemia, potassiemia, calcemia e fosforemia. Lo studio del metabolismo osseo è stato completato con il rilievo dei valori di PTH e 25 OH Vitamina D e, quando possibile, con il dato di T-score alla densitometria ossea lombare e femorale.

Il confronto tra posologie di terapia sostitutiva con glucocorticoidi, infine, è stato effettuato convertendo i milligrammi/die di CA in dose equivalente di HC tenendo presente la seguente equivalenza: 25 mg CA = 20 mg HC; pertanto i dati relativi al dosaggio di CA sono espressi come dose equivalente di HC.

3.3.2 Dosaggi di laboratorio

Tutti i parametri ematici sono stati misurati mediante dosaggio automatico di *routine* presso i Laboratori Centrali dell'IRCCS-AOU San Martino-IST (Immulate) ad eccezione di ALS e IGFBP-3 che sono stati dosati presso il laboratorio di

Endocrinologia, DIMI, Università di Genova. L'IGFBP-3 è stata dosata mediante RIA (Diagnostic System Laboratories Webster, TX, USA). La sensibilità del dosaggio è di 0.04 nmol/L; i coefficienti di variazione intra- ed inter-saggio sono risultati 3.25 e 5.6%, rispettivamente.

Le concentrazioni dell'ALS totale sierica sono state valutate mediante ELISA su campioni pre-trattati in modo da dissociare l'ALS dal complesso macromolecolare e aumentarne l'immunoreattività. L'ELISA utilizza anticorpi diretti contro il segmento amino- e carbossi-terminale della molecola dell'ALS. La sensibilità del dosaggio è di 4.7 nmol/L; i coefficienti di variazione intra- ed inter-saggio sono risultati 5.5 e 7.2%.

3.3.3 Densitometria ossea

Per la valutazione della densitometria ossea sono stati presi in esame i valori di BMD, espressa come g/cm^2 , a livello delle vertebre lombari (L2-L4) e del femore totale. Il dato è stato misurato in proiezione antero-posteriore mediante MOC (Mineralometria Ossea Computerizzata) effettuata con tecnica DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) usando apparecchiature Hologic e Lunar. Il valore di BMD è stato poi espresso come T-score.

3.3.4 Rischio cardiovascolare

Infine, è stato analizzato il rischio cardiovascolare individuale utilizzando il calcolatore online dell'Istituto Superiore di Sanità, nell'ambito del "Progetto cuore" (<http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>). Il punteggio individuale che se ne ricava infatti è in grado di stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei 10 anni

successivi, conoscendo il valore di otto fattori di rischio: sesso, età, diabete, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, HDL-colesterolemia e trattamento anti-ipertensivo. Il calcolo del punteggio individuale è utilizzabile su donne e uomini di età compresa fra 35 e 69 anni che non hanno avuto precedenti eventi cardiovascolari e non può essere applicato nelle donne in gravidanza, nè per valori estremi dei fattori di rischio (pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg, colesterolemia totale superiore a 320 mg/dl o inferiore a 130 mg/dl, HDL-colesterolemia inferiore a 20 mg/dl o superiore a 100 mg/dl). Per tutti questi criteri, la valutazione del rischio offerta dal punteggio risulta più precisa rispetto a quella delle note carte del rischio cardiovascolare, comunemente usate.

3.3.5 Analisi statistica

Per l'elaborazione statistica dei dati è stato utilizzato il programma SPSS versione 16.1 per Windows. I dati sono stati valutati mediante test t di Student, Mann Withney e correlazione di Pearson. La significatività statistica è stata posta per valori < 0.05.

3.4 Risultati

I pazienti sono stati valutati dapprima in base alla terapia sostitutiva assunta, indipendentemente dal tipo di insufficienza surrenalica (Gruppo 1: CA; Gruppo 2: HC; Gruppo 3: DRHC). Successivamente il campione è stato suddiviso in base alla diagnosi (Gruppo 4: SAI; Gruppo 5: PAI), valutando le eventuali differenze tra i due

gruppi, in seguito, ulteriormente suddivisi e confrontati in base al trattamento somministrato.

- *Confronto di tutti i pazienti (PAI+SAI) al basale, dopo 1 e 3 anni di terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1) o HC (Gruppo 2)*

Dopo 3 anni di terapia sostitutiva, i pazienti del Gruppo 1 hanno presentato una significativa variazione di peso ($P=0,01$) e BMI ($P=0,01$) rispetto a quelli del Gruppo 2, con tendenza all'incremento ponderale in coloro che hanno assunto CA rispetto a HC (Tabella 14; Figura 5). La variazione di peso e BMI sembrerebbe peraltro correlare direttamente con la dose di CA assunta (Figura 6). Nessun altro parametro antropometrico, né i dati metabolici (glicemia, HbA1c e profilo lipidico) o il rischio cardiovascolare sono risultati significativamente diversi nei due gruppi sia al basale che dopo 12 e 36 mesi (Figura 7, 8, 9, 10, 11 e 12).

Dopo 1 anno di trattamento, i livelli di sodiemia sono apparsi più elevati ($P=0,01$) nei pazienti del Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2, in assenza di altre variazioni significative nello ionogramma. Tale differenza non appare inoltre più evidenziabile dopo 3 anni di terapia sostitutiva.

La dose media di glucocorticoide per paziente, valutata convertendo CA in dose equivalente di HC, è risultata significativamente maggiore nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2 ($P=0,01$) (Fura 13 e 14).

Infine, non sono state evidenziate significative differenze relativamente ai livelli di paratormone, 25-OH Vitamina D, calcemia, funzione ipofisaria e densitometria ossea confrontando i due gruppi.

	GRUPPO 1			GRUPPO 2			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
Δ PESO 0/+1	30	4,62	6,44	14	0,44	7,44	ns
+1/+3	8	3,70	5,64	7	-1,43	2,15	0,04
0/+3	6	10,0	8,37	7	-1,29	5,25	0,01
Δ BMI 0/+1	29	1,48	2,24	15	0,20	2,32	ns
+1/+3	7	1,55	2,19	8	-0,36	0,94	0,04
0/+3	4	3,58	2,80	8	-0,35	1,84	0,01
Na 0	38	137,92	7,79	19	138,42	4,90	ns
+1	41	141,29	2,60	19	138,89	3,87	0,01
+3	14	140,79	1,31	9	140,56	4,67	ns
Mg HCeq +1	42	26,07	8,94	19	14,47	6,38	<0,01
+3	15	29,67	11,72	9	16,39	6,86	0,01

Tabella 14. Confronto di tutti i pazienti (SAI + PAI) in terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1) o HC (Gruppo 2): risultati significativi.

Legenda: Δ PESO: variazione di peso (Kg); Δ BMI: variazione dell'indice di massa corporea (Kg/m^2); Na: sodio (mEq/L); Mg HCeq: milligrammi equivalenti di idrocortisone; 0: misurazioni al tempo basale, +1: misurazioni dopo un anno di terapia; +3: misurazione dopo 3 anni di terapia; Gruppo 1: terapia con cortone acetato; Gruppo 2: terapia con idrocortisone. N: numerosità del campione; SD: deviazione standard; ns: non significativo.

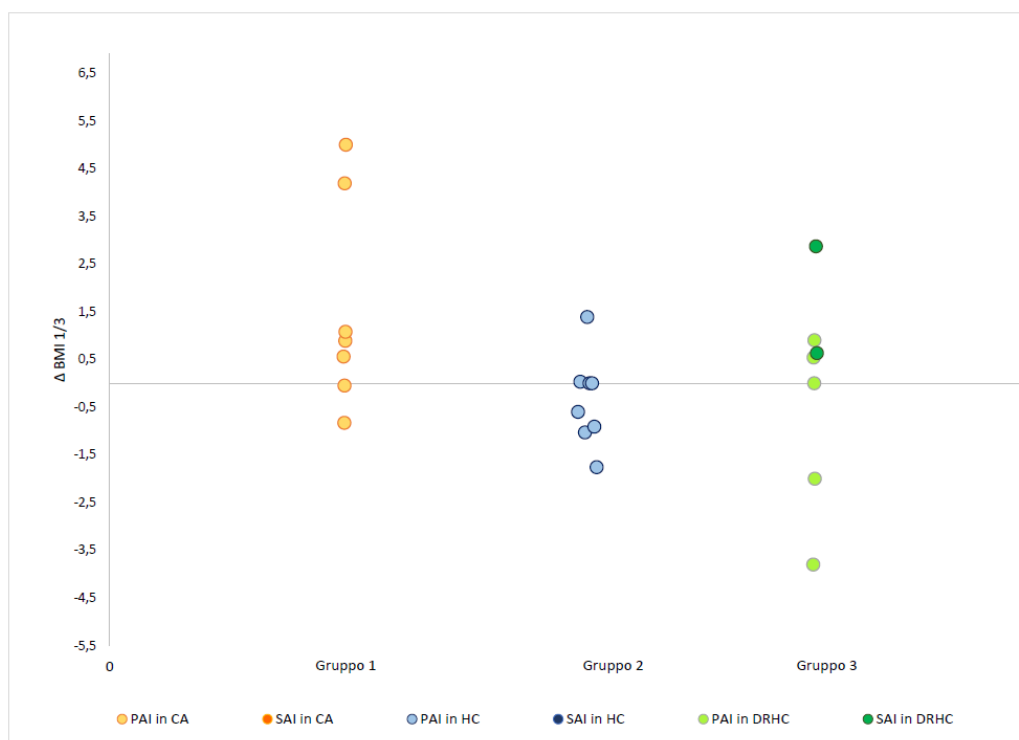


Figura 5. Variazione di BMI a 3 anni in pazienti in terapia con CA (Gruppo 1) o HC (Gruppo 2) o DRHC (Gruppo 3).

Legenda: Δ BMI: variazione dell'indice di massa corporea (Kg/m^2).

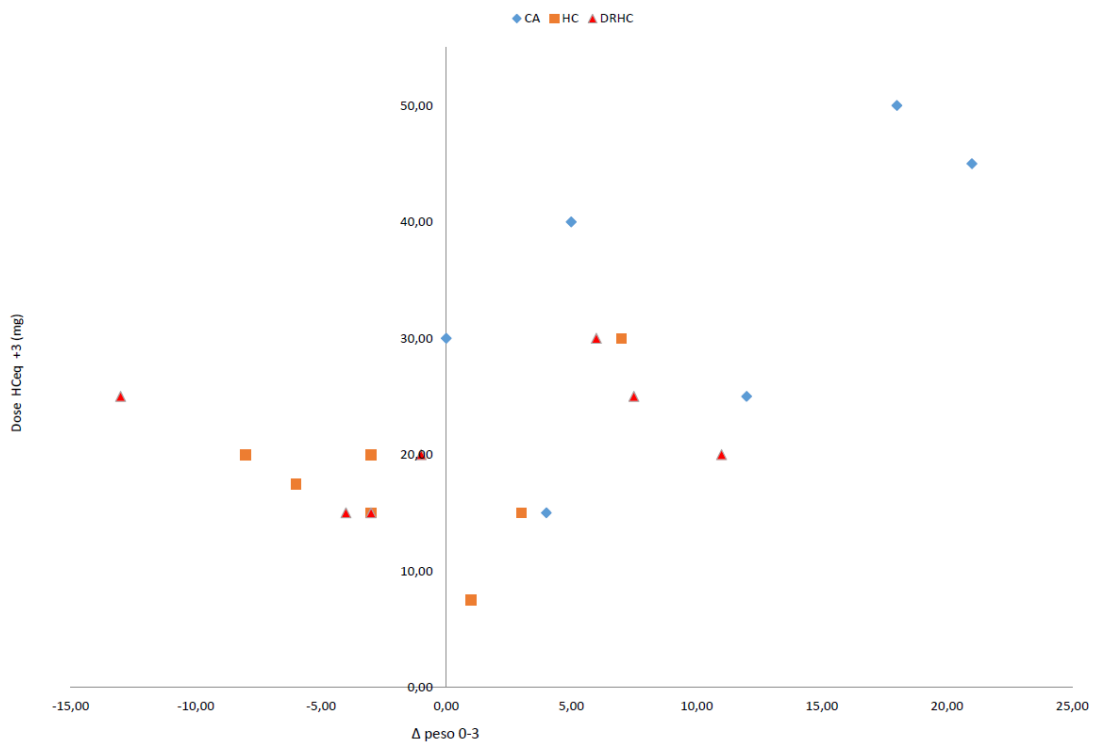


Figura 6. Correlazione significativa tra variazione di peso e dose di glucocorticoidi assunta.
Legenda: Dose HCeq: mg equivalenti di idrocortisone assunti; Δ peso: variazione di peso.

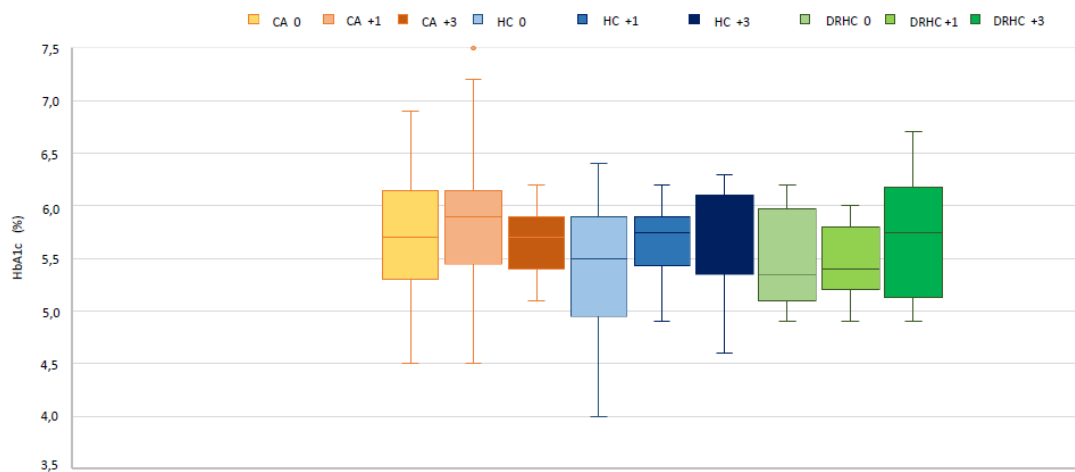


Figura 7. HbA1c alla diagnosi (0) e dopo 1 e 3 anni di terapia sostitutiva con CA, HC e DRHC

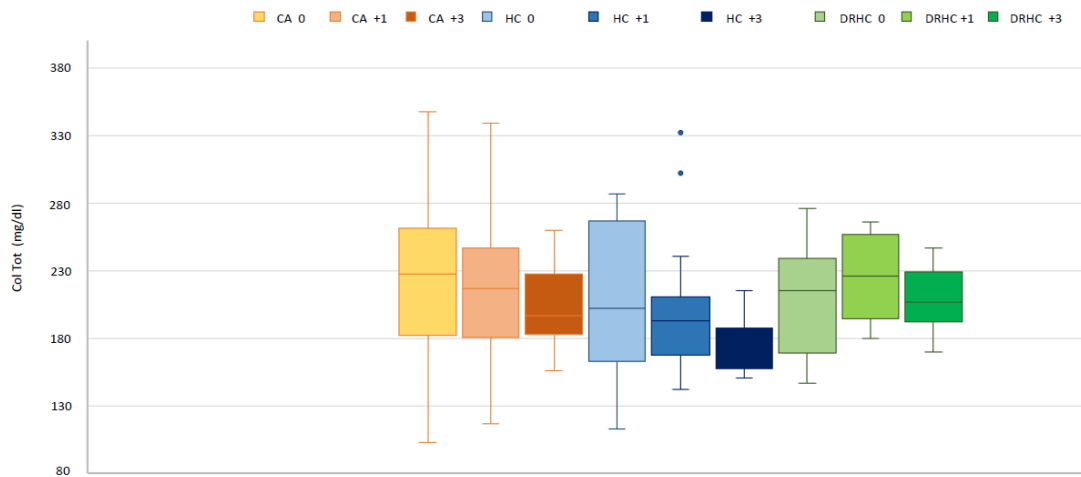


Figura 8. Colesterolo totale (Col tot) alla diagnosi (0) e dopo 1 e 3 anni di terapia sostitutiva con CA, HC e DRHC.

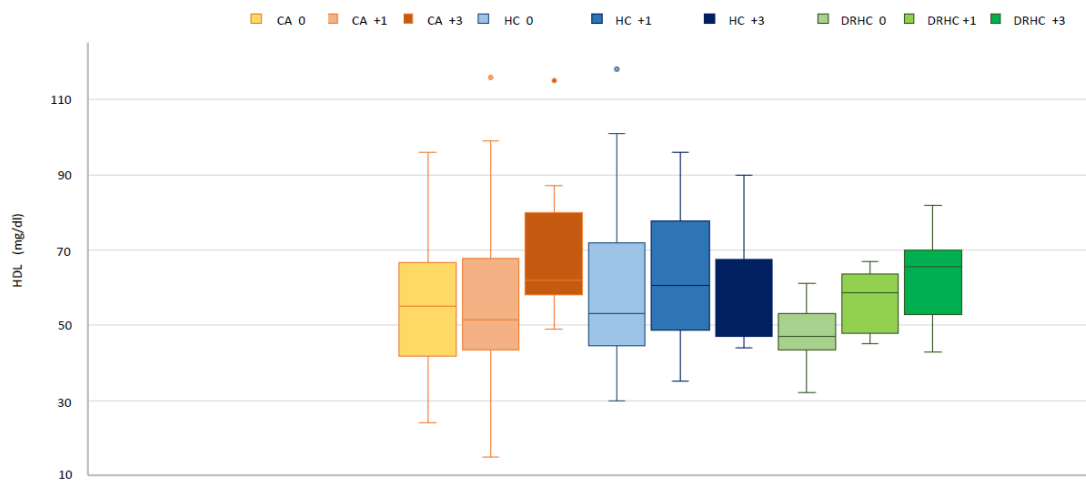


Figura 9. HDL alla diagnosi (0) e dopo 1 e 3 anni di terapia sostitutiva con CA, HC e DRHC.

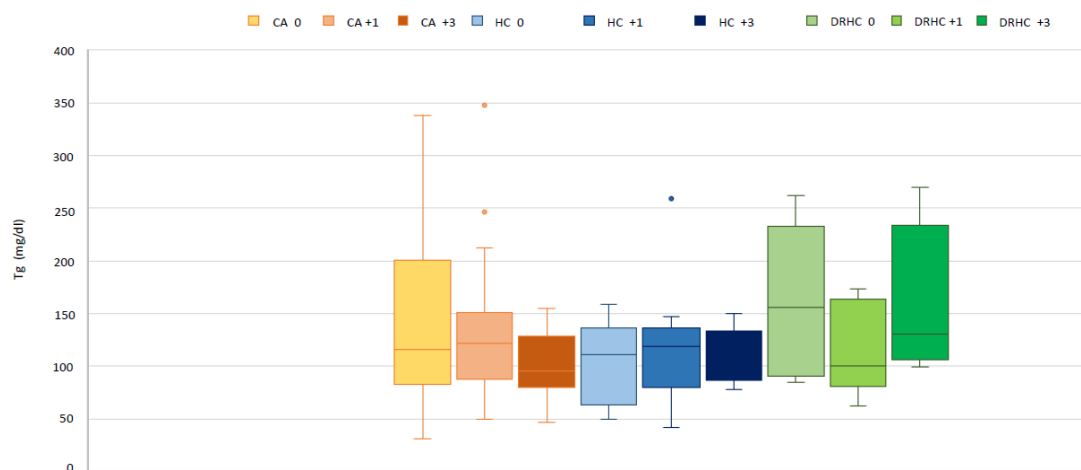


Figura 10. Trigliceridi (Tg) alla diagnosi (0) e dopo 1 e 3 anni di terapia sostitutiva con CA, HC e DRHC.

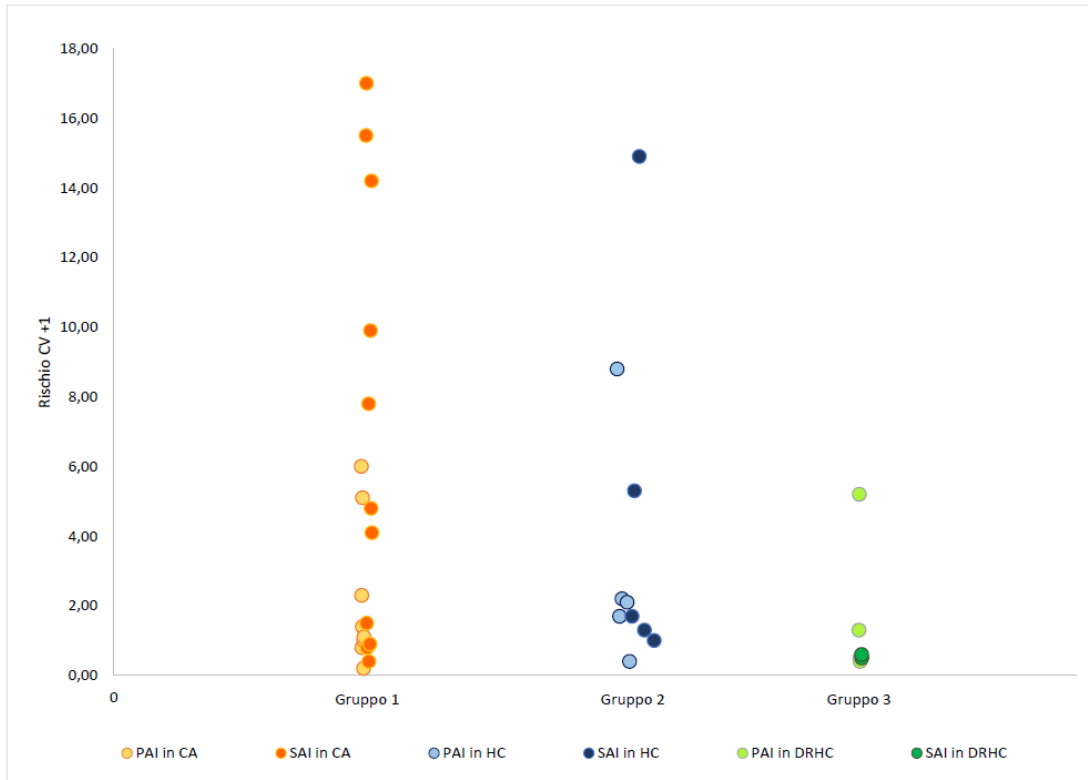


Figura 11. Rischio cardiovascolare (CV) dopo 1 anno di terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1), HC (Gruppo 2) e DRHC (Gruppo 3).

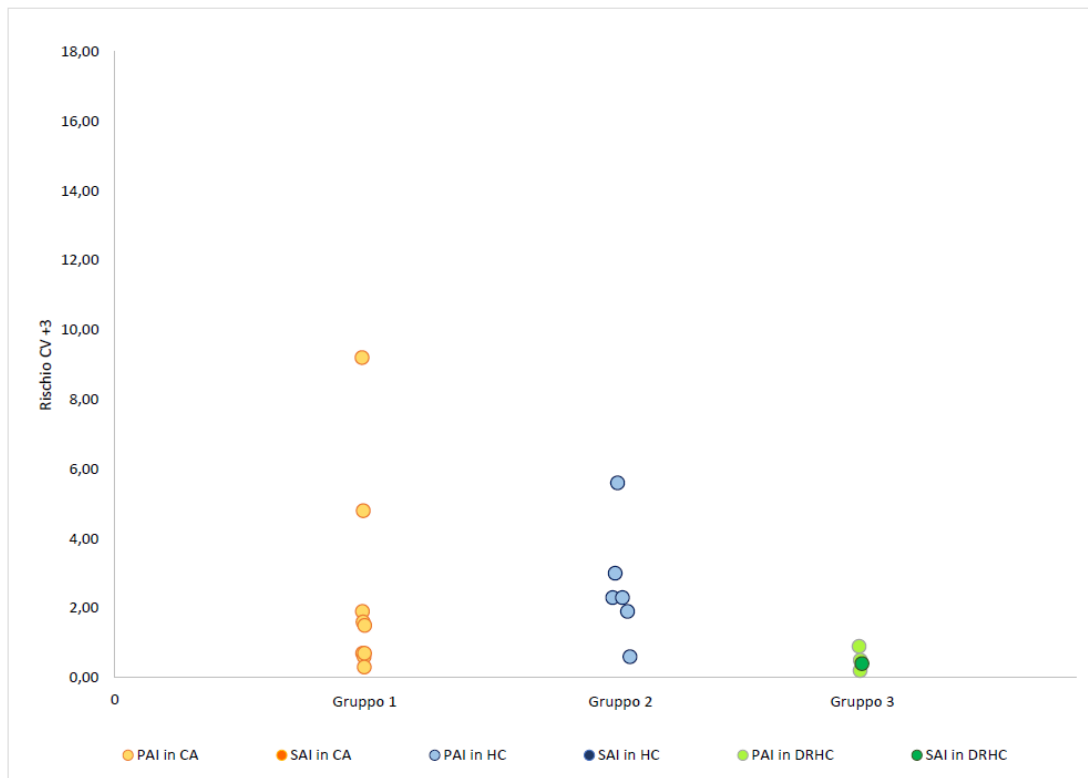


Figura 12. Rischio cardiovascolare (CV) dopo 3 anni di terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1), HC (Gruppo 2) e DRHC (Gruppo 3).

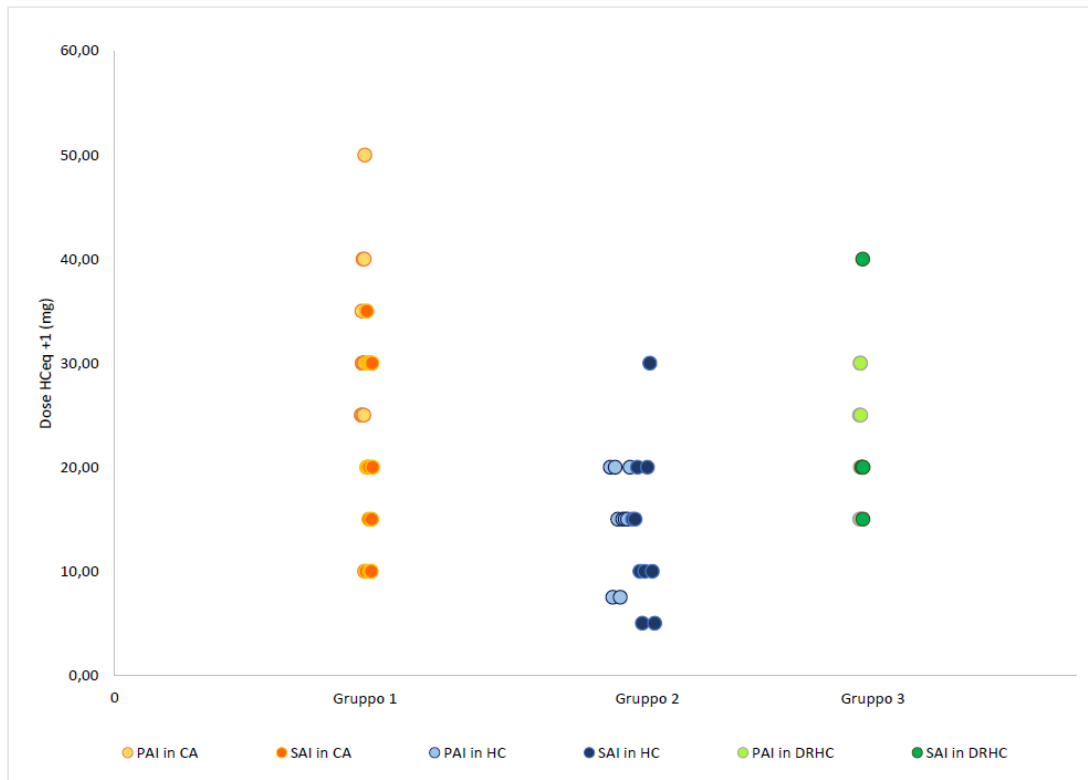


Figura 13. Dose di glucocorticoide assunta, intesa come mg equivalenti di idrocortisone (HCEq), dopo 1 anno di terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1), HC (Gruppo 2) e DRHC (Gruppo 3).

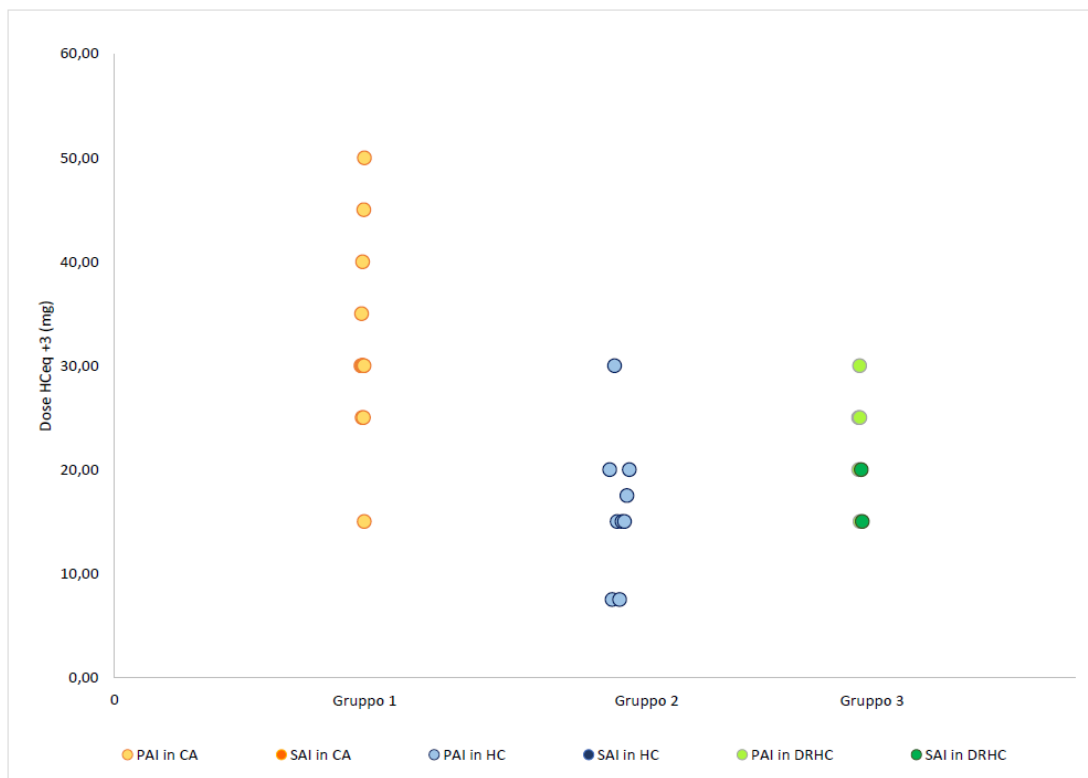


Figura 14. Dose di glucocorticoide assunta, intesa come mg equivalenti di idrocortisone (HCEq), dopo 3 anni di terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1), HC (Gruppo 2) e DRHC (Gruppo 3).

- *Confronto di tutti i pazienti (PAI+SAI) al basale, dopo 1 e 3 anni di terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1) o DRHC (Gruppo 3)*

Dopo 3 anni di terapia sostitutiva, i pazienti del Gruppo 1 hanno presentato una variazione di peso maggiore rispetto a quelli del Gruppo 3, con tendenza all'incremento ponderale, come già evidenziato anche nel confronto col Gruppo 2, sebbene in questo caso il dato sia ai limiti della significatività statistica ($P=0,06$). Mentre non si sono osservate differenze significative per quel che riguarda la PAS, i livelli di PAD sono risultati significativamente più bassi nei pazienti in terapia con DRHC, rispetto a CA ($P<0,01$), dopo 1 anno di trattamento (Figura 15), differenza che però si annulla dopo 3 anni (Tabella 15).

In merito al profilo lipidico sono stati evidenziati livelli di trigliceridi significativamente più elevati dopo 3 anni di terapia sostitutiva con DRHC, rispetto a CA ($P=0,02$) (Figura 10). Nessun altro dato del profilo lipidico o glucidico (Figura 7, 8 e 9), nè il rischio cardiovascolare (Figura 11 e 12) sono risultati significativamente diversi nei due gruppi sia al basale che dopo 12 e 36 mesi.

Dopo 1 anno di trattamento, i livelli di sodiemia sono apparsi più elevati ($P=0,01$) nei pazienti del Gruppo 1 rispetto al Gruppo 3. Tale differenza non appare più evidenziabile dopo 3 anni di terapia sostitutiva, mentre invece i livelli di calcio risultano significativamente maggiori sempre nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 3 ($P=0,05$).

Non sono state evidenziate significative differenze relativamente ai livelli di paratormone, 25-OH Vitamina D e funzione ipofisaria confrontando i due gruppi. Dopo un anno di terapia sostitutiva la cortisolemia basale è risultata significativamente più elevata nel Gruppo 3 rispetto al Gruppo 2 ($P=0,03$) e un trend

analogo si è confermato anche per la cortisoluria 24 ore, seppur ai limiti della significatività (P=0,07).

La dose media di glucocorticoide per paziente non è risultata significativamente diversa nei due gruppi (Figura 13 e 14), mentre la dose media di levotiroxina assunta dai pazienti con concomitante ipotiroidismo è risultata maggiore nei pazienti del Gruppo 3 sia dopo 1 che dopo 3 anni di trattamento (P<0,01), a parità di livelli di FT4 (Figura 16).

	GRUPPO 1			GRUPPO 3			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
PAD 0	38	76,71	14,01	12	66,67	9,85	0,03
+1	41	79,63	8,69	12	71,67	5,77	<0,01
+3	14	73,93	10,77	7	69,29	10,97	ns
Tg 0	35	140,80	85,29	8	162,25	72,13	ns
+1	37	129,05	60,16	10	138,10	104,73	ns
+3	13	100,15	34,14	5	162,00	71,04	0,02
Na 0	38	137,92	7,79	12	140,17	3,43	ns
+1	41	141,29	2,60	12	139,08	2,39	0,01
+3	14	140,79	1,31	7	140,43	1,72	ns
Ca 0	32	9,68	0,61	12	9,3	0,37	0,05
+1	37	9,64	0,52	11	9,32	0,41	ns
+3	12	9,78	0,46	7	9,37	0,27	0,05
Cortisolo 0	33	6,47	5,55	12	6,86	6,36	ns
+1	34	8,44	7,19	12	14,52	10,19	0,03
+3	13	14,22	7,46	6	14,53	10,17	ns
LT4 0	26	63,21	19,93	7	87,24	9,42	<0,01
+1	28	66,82	20,36	7	92,38	8,86	<0,01
+3	3	58,33	14,43	5	92,14	8,15	<0,01

Tabella 15. Confronto di tutti i pazienti (SAI + PAI) in terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1) o DRHC (Gruppo 3): risultati significativi.

Legenda: PAD: pressione arteriosa diastolica (mmHg); Tg: trigliceridi (mg/dl); Na: sodio (mEq/L); Ca: calcemia (mg/dl); Cortisolo: cortisolemia (mcg/dl); LT4: levotiroxina (mcg); 0: misurazioni al tempo basale, +1: misurazioni dopo un anno di terapia; +3: misurazione dopo 3 anni di terapia; Gruppo 1: terapia con cortone acetato; Gruppo 3: terapia con idrocortisone a rilascio modificato. N: numerosità del campione; SD: deviazione standard; ns: non significativo.

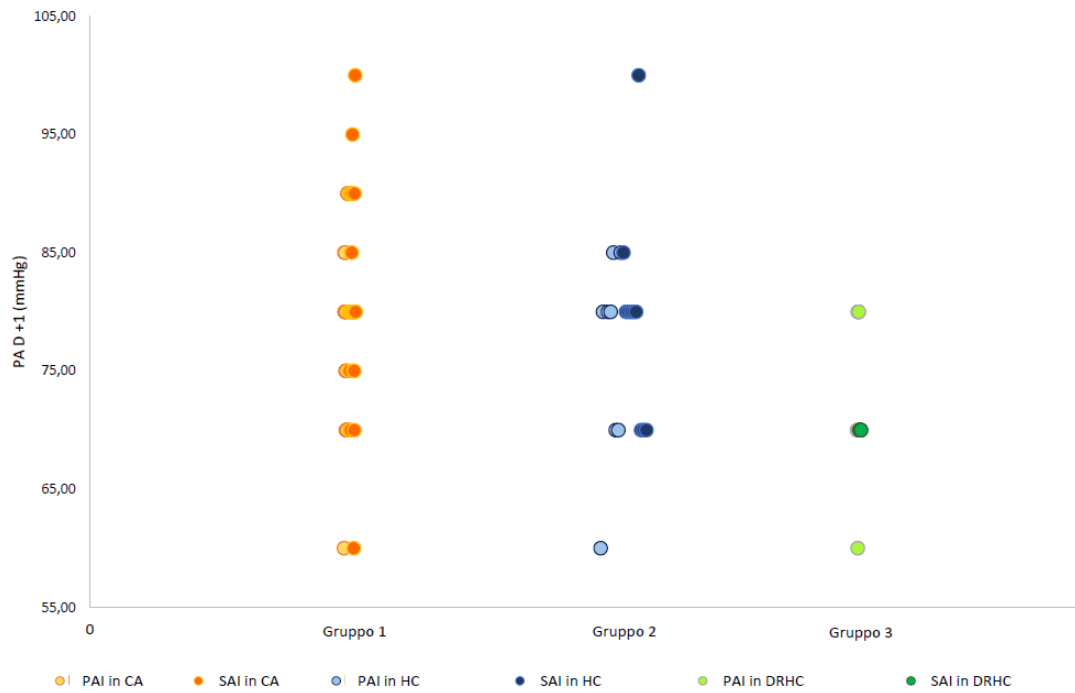


Figura 15. PAD dopo 1 anno di terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1), HC (Gruppo 2) e DRHC (Gruppo 3).

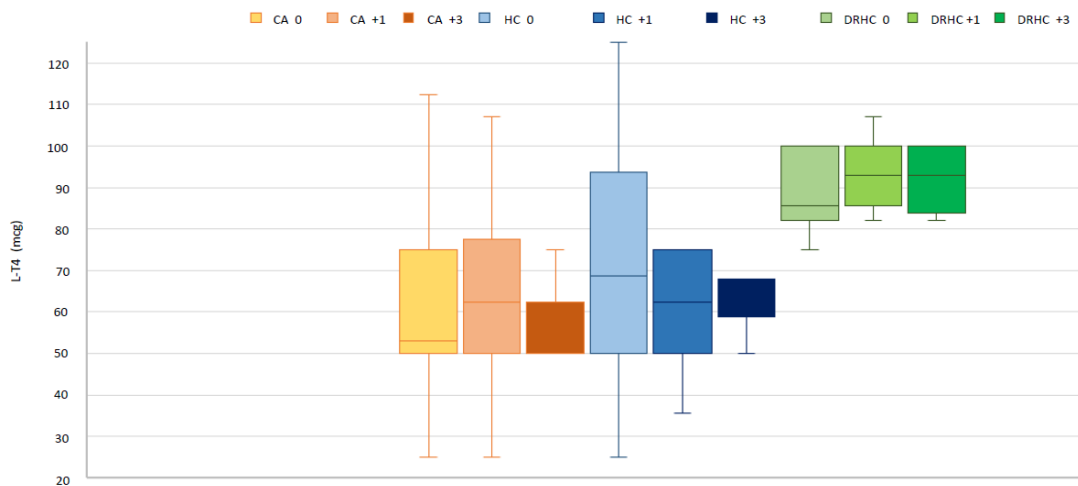


Figura 16. Dose di levotiroxina assunta (L-T4) alla diagnosi (0) e dopo 1 e 3 anni di terapia sostitutiva con CA, HC e DRHC.

- *Confronto di tutti i pazienti (PAI+SAI) al basale, dopo 1 e 3 anni di terapia sostitutiva con HC (Gruppo 2) o DRHC (Gruppo 3)*

Non si sono evidenziate significative differenze tra i due gruppi per quanto riguarda peso, BMI e profilo glucidico (Figura 5, 7 e 17).

I livelli di PAD sono risultati significativamente più bassi nei pazienti in terapia con DRHC, rispetto a HC ($P=0,03$), dopo 1 anno di trattamento (Figura 15), differenza che però si annulla dopo 3 anni (Tabella 16). Non si sono osservate invece differenze significative per quel che riguarda la PAS.

Sebbene i valori di Colesterolo totale e LDL dopo 3 anni di terapia con DRHC siano risultati significativamente maggiori rispetto a quelli del Gruppo 2 ($P=0,03$) (Figura 8), i pazienti in trattamento con HC sono risultati avere un rischio CV più elevato ($P=0,04$) (Figura 12).

Non sono state evidenziate significative differenze relativamente ai livelli di paratormone, 25-OH Vitamina D, ionogramma e funzione ipofisaria confrontando i due gruppi. Dopo un anno di terapia sostitutiva il cortisolo libero urinario delle 24 ore è risultato significativamente più elevato nel Gruppo 3 rispetto al Gruppo 2 ($P=0,04$), dato non confermato a 3 anni.

La dose media di glucocorticoide per paziente è risultata inizialmente maggiore nei pazienti del Gruppo 3 dopo il primo anno ($<0,01$) ma non dopo 3 anni di trattamento (Figura 13 e 14), mentre la dose media di levotiroxina assunta dai pazienti con concomitante ipotiroidismo è risultata maggiore sempre nei pazienti del Gruppo 3 sia dopo 1 ($P=0,02$) che dopo 3 anni di trattamento ($P<0,01$) (Figura 16).

	GRUPPO 2			GRUPPO 3			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
PAD 0	19	79,74	12,52	12	66,67	9,85	<0,01
+1	18	78,06	8,77	12	71,67	5,77	0,03
+3	9	70,56	9,82	7	69,29	10,97	ns
Col Tot	17	207,24	54,59	8	208,63	42,40	ns
+1	17	198,94	51,85	10	225,30	31,74	ns
+3	7	175,0	23,05	6	209,00	25,69	0,03
LDL 0	17	130,71	44,83	8	128,58	34,29	ns
+1	16	118,79	41,75	10	140,78	22,83	Ns
+3	6	93,77	14,22	5	120,20	20,38	0,03
RCV 0	11	3,92	4,23	3	0,57	0,35	Ns
+1	10	3,94	4,60	6	1,42	1,88	ns
+3	6	2,62	1,66	4	0,50	0,29	0,04
CLU 0	17	40,56	43,63	10	94,58	114,75	ns
+1	17	47,75	42,05	10	138,19	170,12	0,04
+3	7	82,77	100,68	5	62,53	52,81	ns
mgHCeq +1	19	14,47	6,38	12	22,92	7,53	<0,01
+3	9	16,39	6,86	7	21,43	5,56	ns
LT4 0	12	67,71	30,37	7	87,24	9,42	ns
+1	12	66,21	24,56	7	92,38	8,86	0,02
+3	3	61,90	10,31	5	92,14	8,15	<0,01

Tabella 16. Confronto di tutti i pazienti (SAI + PAI) in terapia sostitutiva con HC (Gruppo 2) o DRHC (Gruppo 3): risultati significativi.

Legenda: PAD: pressione arteriosa diastolica (mmHg); Col Tot: colesterolo totale (mg/dl); LDL: colesterolo LDL (mg/dl); RCV: rischio cardiovascolare (%); CLU: cortisolo libero urinario 24 ore (mcg/24 ore); mgHCeq: milligrammi di idrocortisone assunti; LT4: levotiroxina (mcg); 0: misurazioni al tempo basale, +1: misurazioni dopo un anno di terapia; +3: misurazione dopo 3 anni di terapia; Gruppo 2: terapia con idrocortisone; Gruppo 3: terapia con idrocortisone a rilascio modificato. N: numerosità del campione; SD: deviazione standard; ns: non significativo.

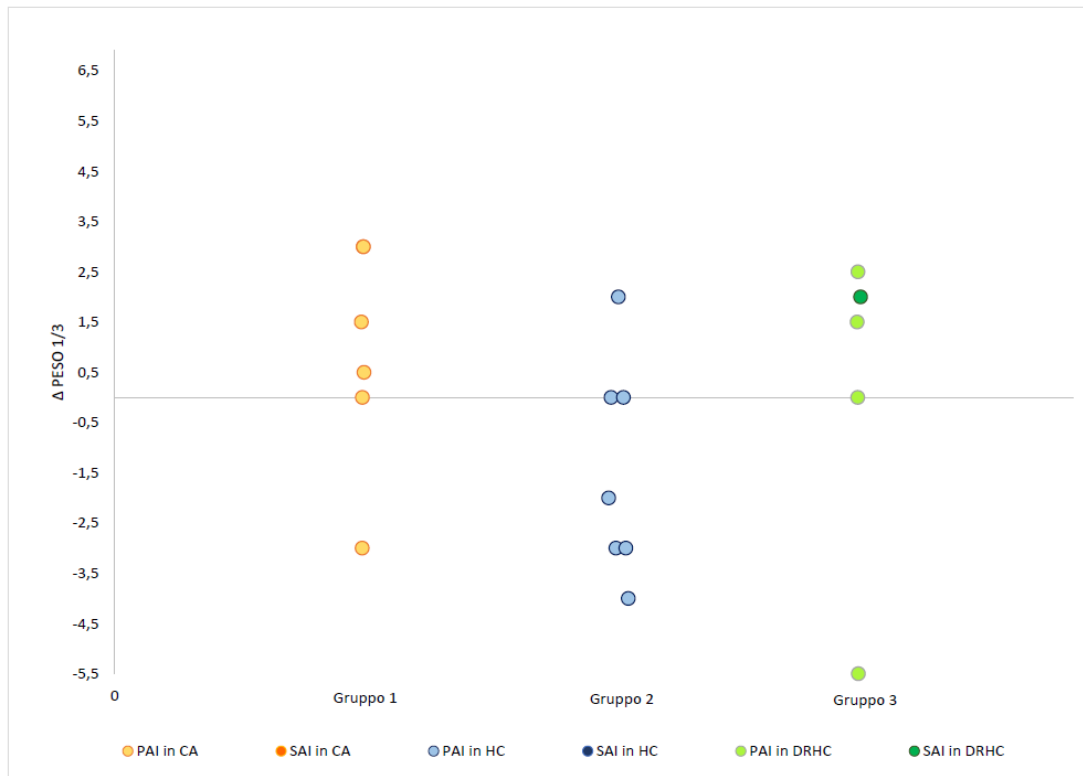


Figura 17. Variazione di peso (Δ peso) a 3 anni in pazienti in terapia con CA (Gruppo 1) o HC (Gruppo 2) o DRHC (Gruppo 3).

- *Confronto tra pazienti suddivisi in base alla patologia (Gruppo 4: SAI; Gruppo 5: PAI), valutati alla diagnosi, dopo 1 e 3 anni indipendentemente dal tipo di terapia sostitutiva.*

Sono stati riscontrati valori di peso e, quindi, BMI alla diagnosi e dopo 1 anno significativamente maggiori nei SAI rispetto ai PAI (peso $P < 0.01$, BMI $P = 0.01$) (Figura 18 e 19), ma non dopo 3 anni (Tabella 17). Tuttavia, la variazione di peso e BMI dopo l'avvio della terapia è risultata simile nei due gruppi (P non significativa).

Inoltre, sono stati evidenziati livelli di colesterolo totale ($P = 0.02$) e LDL ($P = 0.01$) basali più elevati nei SAI rispetto ai PAI (Figura 20 e 21), differenza non più evidente dopo 12 e 36 mesi di terapia. Stesso trend si è notato per i trigliceridi, senza raggiungere però la significatività statistica. Nei SAI inoltre, dopo 1 anno di terapia,

sono stati rilevati valori di HDL significativamente più bassi ($P=0.01$) (Figura 22) e dopo 3 anni la glicemia è apparsa maggiore rispetto a PAI ($P=0,03$), senza variazioni significative nei livelli di HbA1c.

Il rischio cardio-vascolare è risultato significativamente più elevato nei SAI sia alla diagnosi che dopo 1 anno di terapia sostitutiva ($P=0.04$) (Figura 23).

I livelli di sodio ematici sono apparsi significativamente più alti mentre la potassiemia più bassa sia alla diagnosi (Na $P<0.01$; K $P=0,01$) che dopo un anno di terapia in SAI rispetto a PAI (Na $P<0.01$; K $P=0,02$). Tale differenza non è più risultata evidente dopo 3 anni.

Nei pazienti con PAI, dopo 1 anno di terapia ma non dopo 3, sono stati riscontrati livelli di Hb ($P=0,02$) e neutrofili ($P=0,03$) significativamente più alti e linfociti più bassi ($P=0,03$) rispetto ai SAI.

Come era prevedibile, sia al basale che dopo 1 anno sono emersi livelli di ACTH significativamente maggiori in PAI ($P<0,01$) e valori significativamente ridotti di LH ($P<0,01$ e $P=0,02$), FSH ($P=0,01$ e $P=0,05$), TSH ($P<0,01$) e fT4 ($P=0,02$) in SAI, con anche IGF-I significativamente ridotto, ma solo al tempo 0 ($P<0,01$).

Il T-score femorale è apparso significativamente più basso in PAI dopo un anno di terapia ($P=0,05$) e trend analogo, ma non significativo, si è evidenziato per il T-score lombare ($P=0,06$).

	GRUPPO 4			GRUPPO 5			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
PESO 0	40	79,16	18,49	24	65,54	12,73	<0,01
+1	36	82,75	19,19	26	68,36	10,83	<0,01
+3	2	83,50	17,68	22	70,18	9,13	ns
BMI 0	40	27,05	4,96	24	23,61	5,49	0,01
+1	34	28,56	5,36	25	24,75	4,82	0,01
+3	2	27,71	3,19	22	25,49	4,92	ns
Col Tot	41	230,02	48,57	20	194,30	36,04	0,02
+1	41	215,93	49,75	25	207,72	40,89	ns
+3	2	223,50	33,23	24	193,92	29,71	ns
LDL 0	39	146,92	40,18	16	120,30	47,09	0,04
+1	36	130,68	39,90	24	128,68	29,81	ns
HDL 0	39	54,15	19,45	16	60,69	19,78	ns
+1	38	53,97	17,16	24	65,75	19,29	0,01
+3	2	73,50	12,02	24	64,63	16,77	ns
RCV 0	18	5,84	5,76	11	1,86	2,42	0,04
+1	18	5,68	5,99	17	2,38	2,43	0,04
Glic 0	40	79,85	16,74	24	82,71	13,12	ns
+1	40	77,63	15,07	28	82,82	14,89	ns
+3	2	99,50	31,82	24	81,63	8,74	0,03
Na 0	41	140,80	3,98	28	135,00	7,84	<0,01
+1	41	141,37	3,08	31	138,87	2,64	<0,01
+3	2	141,50	2,12	28	140,57	2,78	ns
K 0	40	3,97	0,44	28	4,38	0,75	0,01
+1	40	3,91	0,42	31	4,14	0,35	0,02
+3	2	4,30	0,14	28	3,96	0,46	ns
T-score F 0	10	-0,74	0,84	4	-0,90	0,95	ns
+1	6	0,51	1,39	4	-1,20	0,42	0,05

Tabella 17. Confronto tra pazienti suddivisi in base alla patologia (Gruppo 4: SAI; Gruppo 5: PAI), valutati indipendentemente dal tipo di terapia sostitutiva assunta: risultati significativi.

Legenda: peso: peso (kg); BMI: indice di massa corporea (kg/m²); Col Tot: colesterolo totale (mg/dl); LDL: colesterolo LDL (mg/dl); HDL: colesterolo HDL (mg/dl); RCV: rischio cardiovascolare (%); Glic: glicemia (mg/dl); Na: sodio (mEq/L); K: potassio (mEq/L); T-score F: T-score femorale; 0: misurazioni al tempo basale, +1: misurazioni dopo un anno di terapia; +3: misurazione dopo 3 anni di terapia; Gruppo 2: terapia con idrocortisone; Gruppo 3: terapia con idrocortisone a rilascio modificato. N: numerosità del campione; SD: deviazione standard; ns: non significativo.

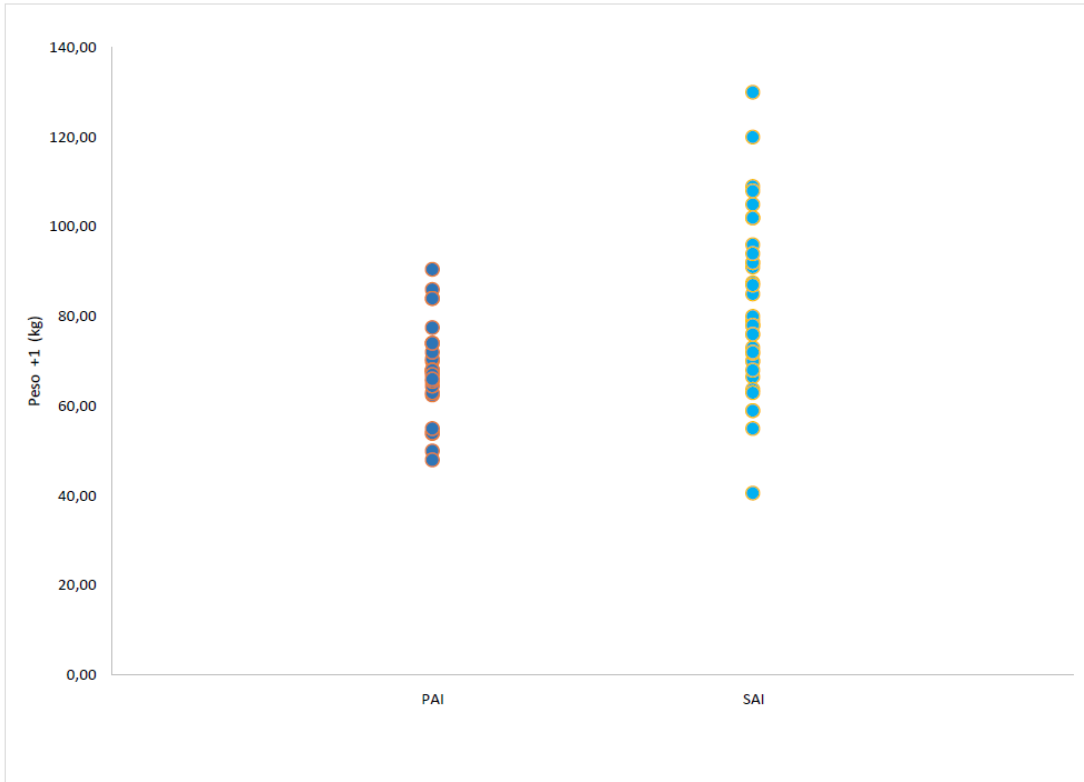


Figura 18. Peso in pazienti PAI e SAI dopo 1 anno di terapia con CA o HC o DRHC

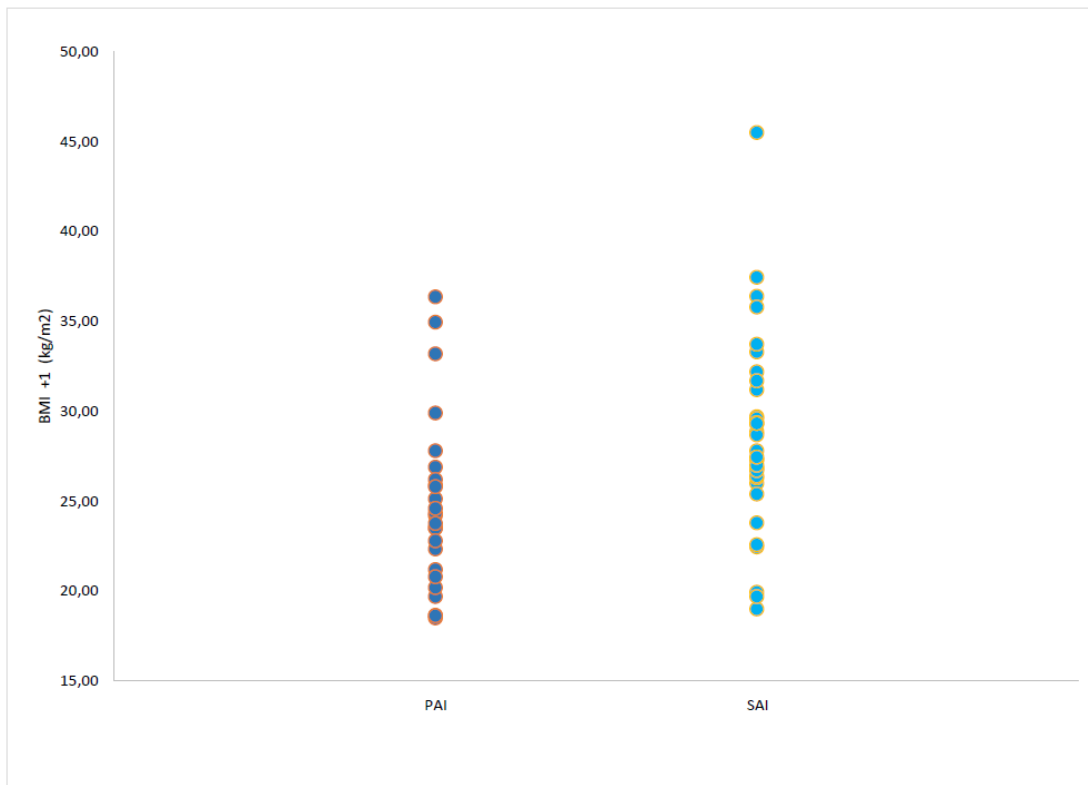


Figura 19. BMI in pazienti PAI e SAI dopo 1 anno di terapia con CA o HC o DRHC



Figura 20. Colesterolo totale alla diagnosi in pazienti PAI e SAI.

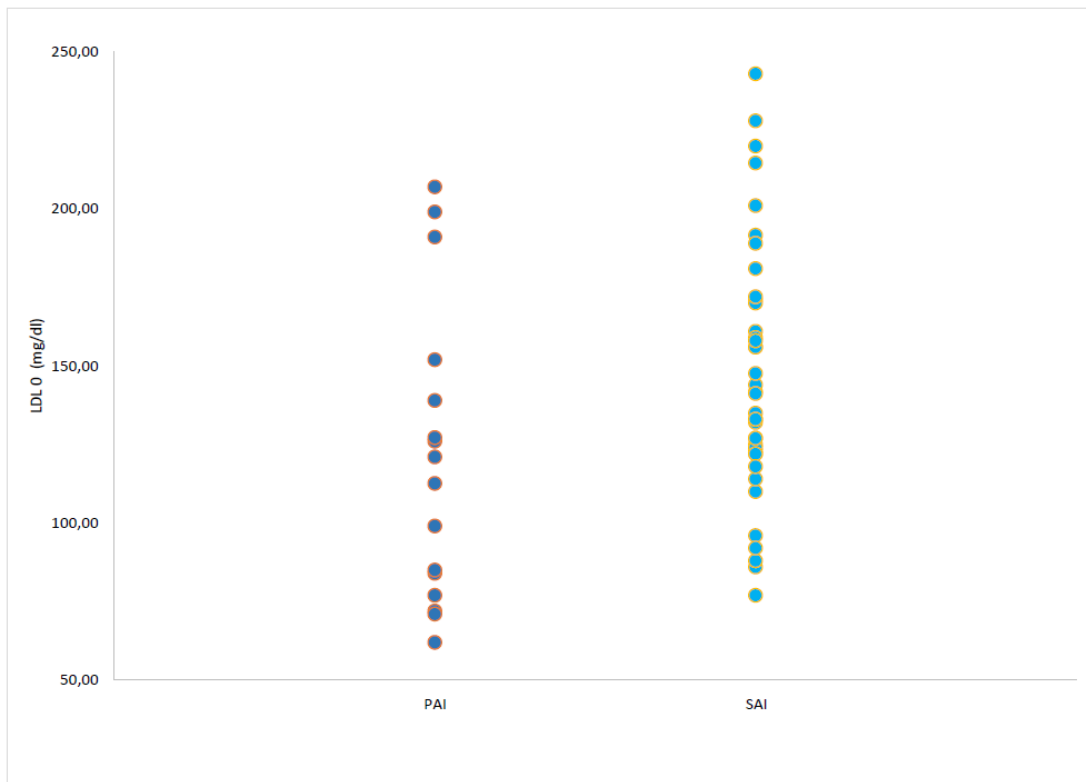


Figura 21. LDL alla diagnosi in pazienti PAI e SAI.

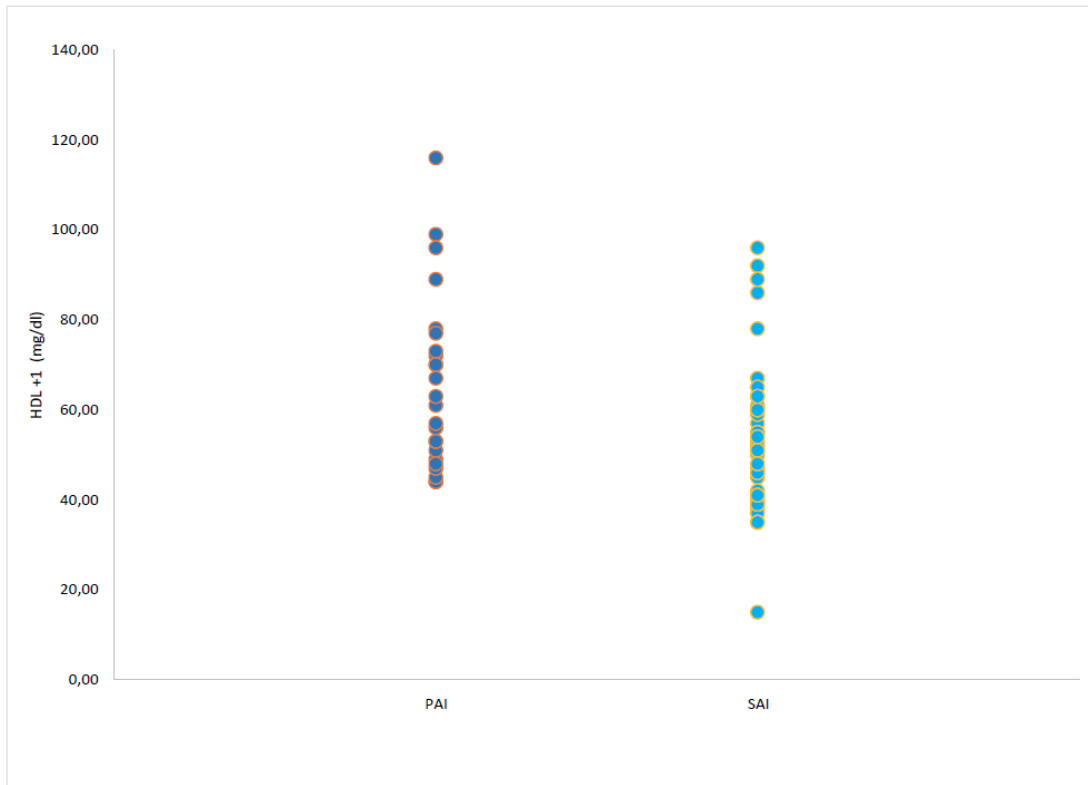


Figura 22. HDL in pazienti PAI e SAI dopo 1 anno di terapia sostitutiva con CA o HC o DRHC.

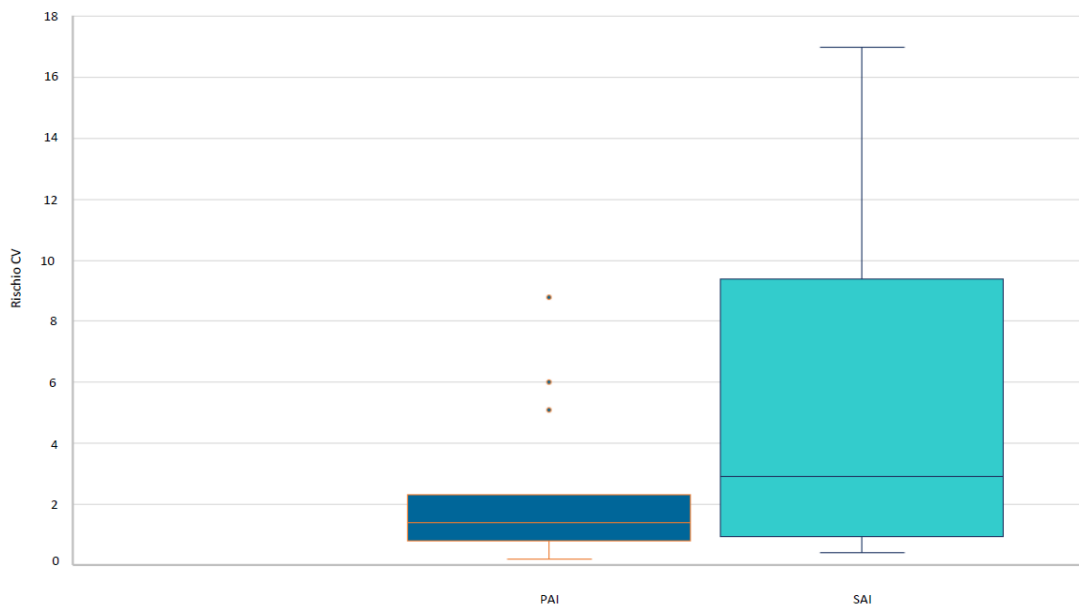


Figura 23. Rischio cardiovascolare in pazienti PAI e SAI.

- *Confronto tra pazienti suddivisi in base al tipo di terapia sostitutiva assunta (Gruppo 1: CA; Gruppo 2: HC; Gruppo 3: DRHC) e alla patologia (a: SAI; b: PAI), valutati alla diagnosi, dopo 1 e 3 anni.*

Pazienti in terapia con CA: il peso ($P=0,05$) e il BMI ($P=0,03$) sono risultati significativamente maggiori nei soggetti con SAI rispetto a PAI, sia al basale che dopo 1 anno (Tabella 18, Figura 24).

Nei pazienti con SAI sono stati anche rilevati livelli di sodio più elevati, sia al basale che dopo 1 anno ($P<0,01$), e i livelli di potassio significativamente più bassi (basale $P<0,01$, dopo 1 anno $P=0,02$)

Il colesterolo totale è risultato significativamente più elevato nei SAI ($P=0,01$) al tempo 0, ma non dopo 1 anno di terapia. Nel gruppo PAI invece sono stati evidenziati livelli di HDL maggiori rispetto a SAI a 12 mesi ($P<0,01$)

Il livelli di ACTH sono risultati più alti in PAI rispetto a SAI, sia al basale ($P<0,01$) che dopo 1 anno ($P=0,02$), differenza che con HC e DRHC non si evidenzia.

Infine la posologia di CA (espressa come dose equivalente di HC) è risultata maggiore in PAI dopo 1 anno ($P=0,02$) (Figura 25).

Pazienti in terapia con HC: si conferma dopo 1 anno, come con CA, un peso significativamente più elevato in SAI rispetto a PAI ($P=0,03$), ma non significative differenze in termini di BMI tra i due gruppi (Tabella 19, Figura 24). Nei pazienti PAI rispetto a SAI si sono evidenziati valori maggiori di neutrofili e minori di linfociti, sia al basale ($P=0,01$ e $P=0,02$ rispettivamente) che dopo 1 anno ($P=0,02$ per i neutrofili e solo trend, ai limiti della significatività, per i linfociti)

Pazienti In terapia con DRHC: per quel che riguarda il peso, si osserva un trend analogo a quello dei pazienti in terapia con CA e HC, senza raggiungere la significatività statistica.

Non sono infine emerse significative differenze tra i due gruppi in termini di BMI e per tutti gli altri parametri analizzati.

	GRUPPO 1a			GRUPPO 1b			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
PESO 0	26	76,87	18,56	9	61,44	11,27	0,03
+1	22	81,33	21,97	11	67,26	9,29	0,05
BMI 0	26	27,16	5,16	9	21,64	4,04	0,01
+1	22	28,68	6,17	10	23,88	3,54	0,03
Na 0	26	141,50	3,24	12	130,17	9,18	<0,01
+1	26	142,42	1,70	15	139,33	2,77	<0,01
K 0	25	4,05	0,47	12	4,83	0,81	<0,01
+1	25	3,89	0,44	15	4,21	0,35	0,02
Col Tot 0	27	239,33	47,39	9	184,78	73,72	0,01
+1	27	221,15	47,14	12	203,33	45,27	ns
HDL 0	25	54,24	18,45	5	70,00	18,67	ns
+1	24	49,54	16,01	12	70,83	22,05	<0,01
ACTH 0	12	17,89	10,35	11	919,11	629,54	<0,01
+1	7	18,19	22,89	14	603,24	591,26	0,02
MgEq +1	27	23,70	8,16	15	30,33	8,96	0,02

Tabella 18. Confronto tra pazienti in terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1) suddivisi in base alla patologia (a: SAI; b: PAI): risultati significativi.

Legenda: peso: peso (kg); BMI: indice di massa corporea (kg/m^2); Na: sodio (mEq/L); K: potassio (mEq/L); Col Tot: colesterolo totale (mg/dl); HDL: colesterolo HDL (mg/dl); ACTH: ormone adrenocorticotropo (ng/L); MgEq: milligrammi equivalenti di idrocortisone; 0: misurazioni al tempo basale, +1: misurazioni dopo un anno di terapia. N: numerosità del campione; SD: deviazione standard; ns: non significativo.

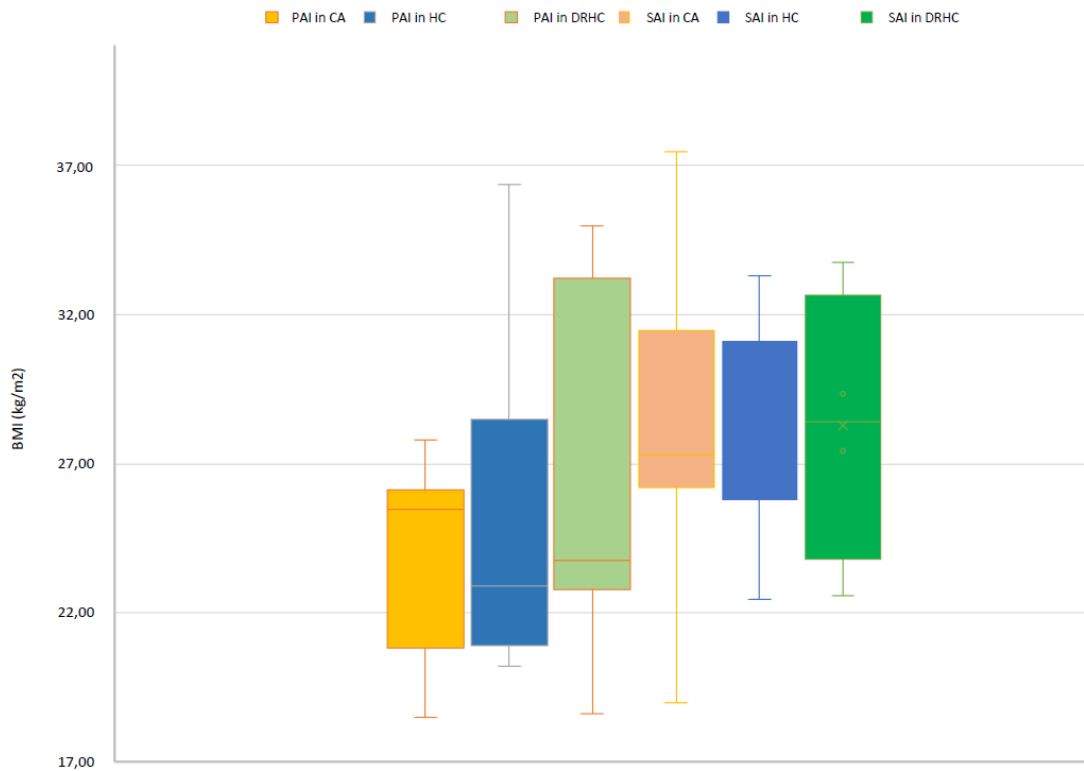


Figura 24. BMI in pazienti PAI e SAI suddivisi in base alla terapia sostitutiva assunta (CA, HC, DRHC).

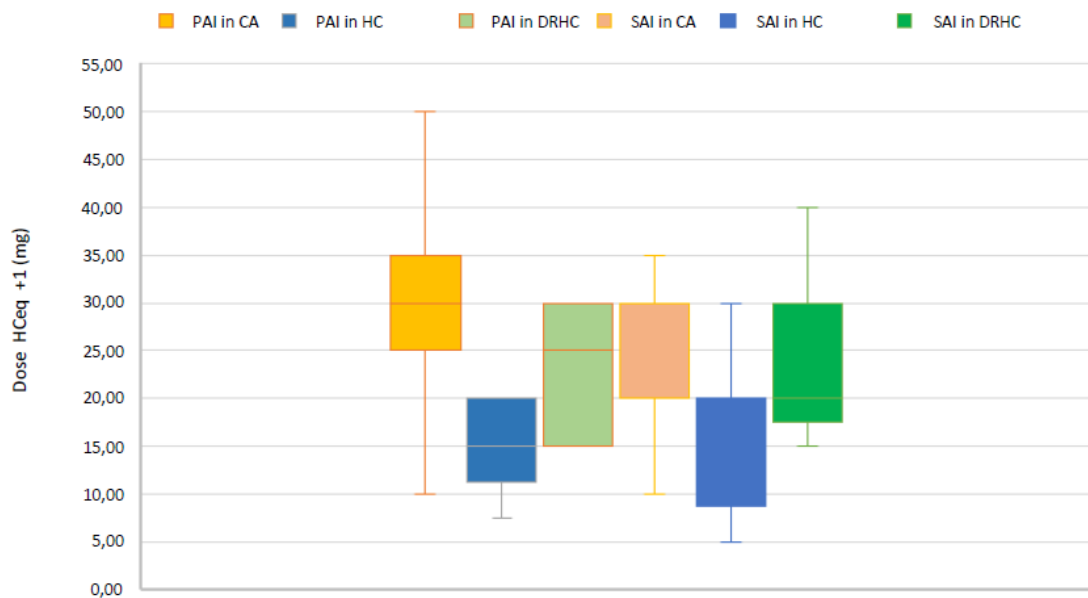


Figura 25. Dose di glucocorticoide assunta in pazienti PAI e SAI, suddivisi in base alla terapia sostitutiva assunta (CA, HC, DRHC).

	GRUPPO 2a			GRUPPO 2b			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
PESO 0	9	81,07	19,34	8	67,56	13,98	ns
+1	9	83,53	14,61	8	68,56	11,27	0,03
N 0	10	48,36	8,96	7	60,93	9,42	0,01
+1	10	46,02	10,80	7	61,31	16,04	0,03
L 0	10	38,26	7,28	7	28,36	8,47	0,02
+1	10	41,06	10,44	7	29,79	13,14	ns

Tabella 19. Confronto tra pazienti in terapia sostitutiva con HC (Gruppo 2) suddivisi in base alla patologia (a: SAI; b: PAI): risultati significativi.

Legenda: peso: peso (kg); N: neutrofili (%); L: linfociti (%); 0: misurazioni al tempo basale, +1: misurazioni dopo un anno di terapia. N: numerosità del campione; SD: deviazione standard; ns: non significativo.

- *Confronto tra pazienti suddivisi in base alla patologia (Gruppo 4: SAI; Gruppo 5: PAI) e al tipo di terapia sostitutiva (a: CA; b: HC; c: DRHC) valutati alla diagnosi, dopo 1 e 3 anni.*

I pazienti SAI: hanno mostrato dopo 1 anno, livelli di PAS (P=0,03) e PAD (P=0,01) significativamente inferiori quando in trattamento con DRHC, rispetto alla terapia con CA (Figura 15 e 26); quadro analogo, ma solo relativamente a PAD (P= 0,04) si è evidenziato rispetto alla terapia con HC (Tabella 20). I livelli di sodio sono risultati significativamente più elevati dopo 1 anno di terapia con CA rispetto a HC e DRHC (P=0,01). La cortisolemia basale è risultata significativamente più alta dopo 12 mesi di DRHC rispetto a CA (P=0,02). I livelli di TSH sono risultati più elevati in corso di terapia con DRHC rispetto a CA (P<0,01 a 1 anno), nonostante la dose media di levotiroxina assunta in questi pazienti sia maggiore (P=0,03). La posologia di CA (espressa come dose equivalente di HC) è emersa come significativamente maggiore rispetto a quella di HC dopo 1 anno (P<0,01), ma non rispetto a quella di DRHC (Figura 25).

I pazienti PAI hanno mostrato significativa variazione di peso, con tendenza all'incremento ponderale in terapia con CA rispetto a HC, sia dopo 12 (P=0,03) che dopo 36 mesi (P=0,01) (Tabella 21). Analogamente significativa è risultata anche la variazione di BMI a 3 anni (P=0,01), con un trend simile anche nel confronto con DRHC, seppur non statisticamente significativo. Sia dopo 1 anno (P=0,02) che dopo 3 anni (P=0,05), la calcemia è emersa significativamente maggiore nei pazienti in trattamento con CA rispetto a DRHC. La posologia di CA (espressa come dose equivalente di HC) è risultata significativamente maggiore rispetto a quella di HC dopo 1 anno (P<0,01) (Figura 25) e anche dopo 3 anni (P=0,01). Anche la posologia di DRHC a 12 mesi è risultata significativamente superiore a quella di HC (P=0,01) ma non a 36 mesi. I pazienti in terapia con DRHC, inoltre, risultano assumere dosi di levotiroxina significativamente maggiori rispetto a quelli in terapia con CA (P=0,02) e HC (P=0,01) dopo 3 anni. A tal proposito è stata anche valutata la percentuale di pazienti in terapia con protettori gastrici, quali possibili interferenti con l'assorbimento della levotiroxina, a giustificarne la posologia superiore, ma i pazienti in terapia con DRHC non sono risultati maggiormente trattati con tali farmaci rispetto agli altri due gruppi (Tabella 22).

	GRUPPO 4a			GRUPPO 4b			GRUPPO 4c			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
PAS 0	26	126,92	21,96				5	116,00	11,40	<i>ns</i>
+1	26	129,42	17,51				5	111,00	8,94	0,03
PAD 0	26	79,81	14,73				5	66,00	8,94	0,05
+1	26	80,96	8,72				5	70,00	0,00	0,01
PAD 0				10	80,50	11,89	5	66,00	8,94	0,03
+1				10	79,50	8,96	5	70,00	0,00	0,04
N 0	26	141,50	3,24	10	139,20	5,69				<i>ns</i>
+1	26	142,42	1,70	10	139,40	4,65				0,01
N 0	26	141,50	3,24				5	140,40	3,21	<i>ns</i>
+1	26	142,42	1,70				5	139,80	2,86	0,01
Cortisolo 0	22	7,89	5,83				5	5,04	4,64	<i>ns</i>
+1	21	6,76	6,59				5	16,54	11,59	0,02
TSH 0	25	0,50	0,44				5	1,64	1,36	<0,01
+1	26	0,59	0,66				4	2,15	1,82	<0,01
LT4 0	23	62,76	19,33				4	84,82	10,67	0,04
+1	24	67,32	20,78				4	92,02	11,07	0,03
MgEq +1	27	23,70	8,16	10	14,00	7,75				<0,01

Tabella 20. Confronto tra pazienti SAI (Gruppo 4) suddivisi in base alla terapia sostitutiva assunta (a: CA; b: HC; c: DRHC): risultati significativi.

Legenda: PAS: pressione arteriosa sistolica (mmHg); PAD: pressione arteriosa diastolica (mmHg); N: neutrofili (%); Cortisolo: cortisolemia (mcg/dl); TSH: ormone tireotropo (mIU/L); LT4: dose di levotiroxina (mcg); MgEq: milligrammi equivalenti di idrocortisone; 0: misurazioni al tempo basale, +1: misurazioni dopo un anno di terapia; N: numerosità del campione; SD: deviazione standard; *ns*: non significativo.

	GRUPPO 5a			GRUPPO 5b			GRUPPO 5c			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
Δ Peso 0/+1	8	7,69	8,30	6	-1,00	2,45				0,03
+1/+3	8	3,70	5,64	7	-1,43	2,15				0,04
0/+3	6	10,00	8,37	7	-1,29	5,25				0,01
Δ BMI 0/+1	7	2,13	2,90	7	-0,30	0,90				ns
+1/+3	7	1,55	2,19	8	-0,36	0,94				0,04
0/+3	4	3,58	2,80	8	-0,35	1,84				0,01
Ca 0	9	9,69	0,90				7	9,39	0,27	ns
+1	14	9,82	0,47				7	9,31	0,39	0,02
+3	12	9,78	0,46				5	9,32	0,23	0,05
MgEq +1	15	30,33	8,96	9	15,00	4,84				<0,01
+3	15	29,67	11,72	9	16,39	6,86				0,01
MgEq +1				9	15,00	4,84	7	22,86	6,36	0,01
+3				9	16,39	6,86	5	23,00	5,70	ns
L-T4 0	3	66,67	28,87				3	90,47	8,26	ns
+1	4	63,84	20,22				3	92,85	7,15	ns
+3	3	58,33	14,43				3	92,85	7,15	0,02
L-T4 0				3	62,50	12,50	3	90,47	8,26	
+1				3	62,50	12,50	3	92,85	7,15	
+3				3	61,90	10,31	3	92,85	7,15	

Tabella 21. Confronto tra pazienti PAI (Gruppo 5) suddivisi in base alla terapia sostitutiva assunta (a: CA; b: HC; c: DRHC): risultati significativi.

Legenda: Δ PESO: variazione di peso (Kg); Δ BMI: variazione dell'indice di massa corporea (Kg/m²); Ca: calcio (mg/dl); MgEq: milligrammi equivalenti di idrocortisone; LT4: dose di levotiroxina (mcg); 0: misurazioni al tempo basale, +1: misurazioni dopo un anno di terapia; +3: misurazione dopo 3 anni di terapia. N: numerosità del campione; SD: deviazione standard; ns: non significativo.

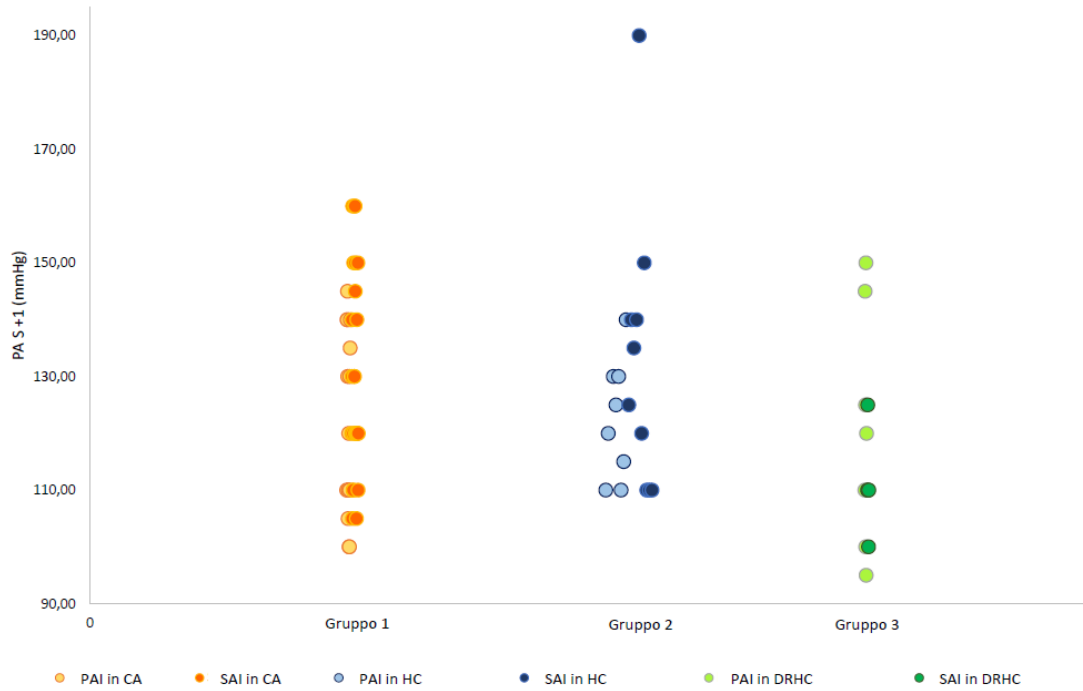


Figura 26. PAS in SAI e PAI dopo 1 anno di terapia sostitutiva con CA (Gruppo 1), HC (Gruppo 2) e DRHC (Gruppo 3).

PG	PAI			SAI			SAI+PAI		
	CA	HC	DRHC	CA	HC	DRHC	CA	HC	DRHC
SI	7 (46.6%)	4 (44.4%)	2 (28.6%)	10 (37.0%)	5 (50%)	2 (40%)	17 (40.5%)	9 (47.4%)	4 (33.3%)
NO	8 (53.3%)	5 (55,5%)	5 (71.4%)	17 (63.0%)	5 (50%)	3 (60%)	25 (59.5%)	10 (52.6%)	8 (66.7%)
P	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<0,05	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>

Tabella 22. Percentuali di pazienti che assumono protezione gastrica

Legenda: PG: protezione gastrica; PAI: insufficienza surrenalica primitiva; SAI: insufficienza surrenalica secondaria; CA: terapia con cortone acetato; HC: terapia con idrocortisone; DRHC: terapia con idrocortisone a rilascio modificato; *ns*: non significativo.

4. Discussione e Conclusioni

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

In questi ultimi anni i pazienti affetti da insufficienza corticosurrena potuto giovare della terapia con idrocortisone a rilascio modificato, in alternativa alle terapie sostitutive convenzionali (CA e HC). Tuttavia, nonostante gli studi registrativi ed altri successivi abbiano evidenziato gli effetti positivi di DRHC sulla qualità della vita e su alcuni parametri antropometrici (peso, BMI, PAS, PAD) e metabolici (glicemia, HbA1c, profilo lipidico), la letteratura al momento non offre dati univoci nel confronto tra CA, HC e DRHC.

In questo studio, il confronto dei dati tra il Gruppo 1, in terapia con CA, il Gruppo 2, con HC, e il Gruppo 3, con DRHC, conferma l'adeguatezza e la sicurezza di tutti i protocolli terapeutici: nessuno dei pazienti ha presentato crisi addisoniane o eventi avversi seri durante il periodo di osservazione.

Tuttavia l'analisi più approfondita dei dati mette in luce in tutti i pazienti un possibile effetto negativo su peso e BMI della terapia cronica con cortone acetato rispetto all'idrocortisone e una tendenza analoga per quel che riguarda il peso del CA rispetto a DRHC; non sono emerse invece differenze significative tra HC e DRHC relativamente a questi due parametri. Confrontando inoltre i pazienti suddivisi anche per patologia (SAI e PAI), si ottengono risultati analoghi, ma solo nei PAI. Tale effetto potrebbe far deporre per un'azione "meno fisiologica" del CA rispetto alle altre due terapie, ma è anche conseguente al dosaggio della terapia sostitutiva. Infatti la variazione di peso e BMI correla con il dosaggio di corticosteroide assunto e la dose media di CA assunta dai pazienti è risultata significativamente maggiore rispetto a quella di HC.

Da un punto di vista glicometabolico, invece, i tre protocolli terapeutici sembrano essere sovrapponibili, considerando l'assenza di qualunque differenza significativa in termini di glicemia e HbA1c nei pazienti arruolati.

Per quel che riguarda il nuovo DRHC, si sono rilevati valori di PAD significativamente inferiori dopo 1 anno di terapia rispetto a CA e HC, in linea con i dati presenti in letteratura⁴⁹. Confrontando inoltre i pazienti suddivisi anche per patologia, si ottengono risultati analoghi, ma solo nei SAI, con evidenza anche di PAS significativamente inferiore, ma solo rispetto a coloro che sono in trattamento con CA. Inoltre, indipendentemente dalla diagnosi, i pazienti trattati con DRHC hanno evidenziato un rischio cardiovascolare minore rispetto ai pazienti in terapia con HC e analogo ai pazienti trattati con CA, nonostante la terapia con DRHC comporti a 3 anni un profilo lipidico più sfavorevole (in termini di Colesterolo totale e LDL verso HC e di trigliceridi verso il CA)

Un dato interessante venuto alla luce dall'analisi dei dati è che i pazienti ipotiroidei in terapia con DRHC assumono dosaggi sostitutivi di levotiroxina significativamente maggiori rispetto a coloro che sono trattati con CA. Confrontando poi i pazienti in base alla patologia, tale risultato si conferma sia nei PAI che nei SAI rispetto alle altre due terapie. I SAI peraltro presentano livelli di TSH superiori se trattati con DRHC. E' ovvio che, considerata la presenza di una concomitante patologia ipofisaria, i livelli di TSH non possono essere indicativi della funzione tiroidea e potrebbero essere, anzi, sottostimati. Tuttavia, tale dato va considerato anche come possibile conseguenza della concomitante assunzione di protettori gastrici che, come è noto, riducono l'assorbimento della levotiroxina. Tuttavia, come si nota nella Tabella 22, i pazienti in terapia con DRHC assumono, in percentuale, meno

gastroprotettori rispetto agli altri. Si potrebbe quindi, in alternativa, ipotizzare un'eventuale interferenza nell'assorbimento della levotiroxina da parte dell'idrocortisone a rilascio modificato stesso, in virtù della sua farmacocinetica e farmacodinamica.

Il confronto tra i dati dei soggetti con PAI e quelli con SAI invece ha messo in luce le profonde differenze tra questi pazienti e, conseguentemente, la necessità di ricorrere ad un differente approccio terapeutico. Infatti, se da un lato nella PAI i segni di deficit secretivo di glucocorticoide sono senza dubbio più marcati (alla diagnosi e dopo 1 anno: sodiemia ridotta e potassiemia aumentata; ACTH significativamente elevato), dall'altro i pazienti con SAI sono risultati più compromessi da un punto di vista metabolico globale (BMI, profilo lipidico, glicemia), sia alla diagnosi che in seguito. Tale differenza probabilmente è dovuta principalmente alla alterata secrezione concomitante di altre tropine ipofisarie che determinano il noto aumento del rischio cardiovascolare, tipico del paziente ipofisario^{74,85}, ma non può essere escluso un effetto dovuto alla terapia sostitutiva assunta. Infatti, confrontando i pazienti SAI con i PAI sulla base delle terapie sostitutive, si conferma l'alterazione metabolica, che risulta significativa per quel che riguarda il peso sia con CA che con HC, mentre con DRHC non si raggiunge la significatività né per il peso, né per il BMI. I SAI trattati con CA inoltre presentano livelli di HDL significativamente più bassi rispetto ai PAI in CA.

Come descritto nei risultati si è evidenziato che i pazienti con PAI in terapia con CA assumono una posologia significativamente maggiore rispetto a quelli con SAI ($P < 0.05$) e presentano livelli di ACTH significativamente più elevati, mentre nei gruppi in terapia con HC o DRHC queste differenze non appaiono altrettanto

significative. Il dosaggio terapeutico maggiore è consueto nell'insufficienza corticosurrenalica primitiva a causa della tendenza compensare la carenza di mineralcorticoidi con glucocorticoidi, ma anche per la completa assenza di quella minima secrezione di cortisolo spesso riscontrata nei pazienti con SAI. La significativa differenza riscontrata solo a carico dei pazienti in CA si può spiegare con il fatto che parte del cortone acetato, nella conversione a cortisolo, viene persa (circa 1/3) mentre, come è noto, l'idrocortisone non viene convertito^{86,87}.

Tali dati indicano come sia necessaria maggiore attenzione ed individualizzazione del dosaggio, anche sulla base dell'eziologia, cercando di mantenere il dosaggio minimo possibile nel paziente con insufficienza secondaria e sostituire, invece, in maniera più completa il paziente con insufficienza primitiva.

I dati relativi al metabolismo osseo sono ancora incompleti e non permettono di trarre conclusioni significative, in quanto non tutti i pazienti hanno effettuato la densitometria ossea a 3 anni.

In conclusione i dati non depongono per un determinato tipo specifico di trattamento per tutti i pazienti, ma piuttosto suggeriscono la necessità di individualizzare il protocollo terapeutico, tenendo presente che la terapia con CA potrebbe associarsi ad un profilo metabolico peggiore, senza trascurare che appare gravata dalla necessità di dosaggi maggiori e di plurime somministrazioni nell'arco della giornata. La terapia con DRHC può essere un'alternativa ragionevole, in virtù della monosomministrazione e dei minori effetti negativi su peso, controllo pressorio e sul rischio CV, nonostante l'elevato costo.

La scarsa numerosità del campione con un *follow-up* completo a 3 anni ha limitato l'analisi statistica e per questo si rende indispensabile procedere con lo studio

prospettico e la raccolta di dati a lungo termine, includendo anche pazienti con dismetabolismo glucidico che, in letteratura hanno mostrato essere quelli con migliore risposta al DRHC⁸¹.

Bibliografia

1. Charmandari E, Nicolaides N C, Chrousos G P. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152–67
2. Paz de Miguel Novoa et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61 (Supl. 1):1-34
3. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881–93.
4. Bornstein S R. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2328–39.
5. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 217–23.
6. Mason A S, Meade T W, Lee J A, Morris J N. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968; 2: 744–47.
7. Nerup J. Addison's disease—clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974; 76: 127–41.
8. Kong M F, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 757–61.
9. Willis A C, Vince F P. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997; 73: 286–88.
10. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1762.
11. Løvås K, Husebye E S. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 787–91.

12. Erichsen M M, Løvås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4882–90.
13. Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease. *BMJ* 1963; 2: 887–91.
14. Bates A S, Van't Hoff W, Jones P J, Clayton R N. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1169–72.
15. Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson B A, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1420–25.
16. Regal M, Páramo C, Sierra S M, Garcia-Mayor R V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 735–40.
17. Tomlinson J W, Holden N, Hills R K, et al, for the West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001; 357: 425–31.
18. Endert E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel M F, Wiersinga W M. Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: adrenal insufficiency. *Neth J Med.* 2005;63:435–43.
19. Mitchell A L, Pearce S H. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 306–16.
20. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 2011; 20: 161–72.
21. Napier C, Pearce S H. Autoimmune Addison's disease. *Presse Med* 2012; 41: e626–35.

22. Husebye E, Løvås K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 147–57.
23. Miller W L, Auchus R J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011; 32: 81–151.
24. Merke D P, Chrousos G P, Eisenhofer G, et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000; 343: 1362–68.
25. Charmandari E, Eisenhofer G, Mehlinger SL, et al. Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3031–37.
26. Krasner A S. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999; 282: 671–76.
27. Gomez M T, Magiakou M A, Mastorakos G, Chrousos G P. The pituitary corticotroph is not the rate limiting step in the postoperative recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 173–77.
28. Husebye E S, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J of Internal Medicine* 2014; 275: 104-115.
29. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26:221-6.

30. Erturk E, Jaffe C A, Barkan A L. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2350-4.
31. Marcus-Perlman Y, Tordjman K, Greenman Y, Limor R, Shenkerman G, Osher E, et al. Low-dose ACTH (1 mg) salivary test: a potential alternative to the classical blood test. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64: 215-8.
32. Simunková K, Stárka L, Hill M, Kríz L, Hampl R, Vondra K. Comparison of total and salivary cortisol in a low-dose ACTH (Synacthen) test: influence of three-month oral contraceptives administration to healthy women. *Physiol Res.* 2008; Suppl 1: S193-9.
33. Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Flitsch J, Jaeger A, Althoff R, Walz M K, et al. Salivary cortisol as a diagnostic tool for Cushing's syndrome and adrenal insufficiency: improved screening by an automatic immunoassay. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166: 613-8.
34. Langelaan MLP, Kisters JMH, Oosterwerff MM, Boer AK. Salivary cortisol in the diagnosis of adrenal insufficiency: cost efficient and patient friendly. *Endocr Connect.* 2018 Apr;7(4):560-566.
35. Sonw K, Jiang N S, Kao P C, Scheithaver B W. Biochemical evaluation of adrenal dysfunction: the laboratory perspective. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67: 1055-65.
36. Nieman L K. Insulin-induced hypoglycemia test. *Up ToDate,* 2013.
37. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo A. Secondary hypoadrenalism. *Pituitary.* 2008; 11: 147-54.

38. Dorin R, Qualls C R, Crapo L M. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 315.
39. Schindlhelm R K, Van der Leur J J, Rondeel J M. Salivary cortisol as an alternative for serum cortisol in the low-dose adrenocorticotrophic hormone stimulation test? *J Endocrinol Invest.* 2010; 33: 92-5.
40. Suliman A M, Smith T, Labib M, Fiad T M, Mckenna T J. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56: 533-9.
41. Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, Kula M, Unluhizarci K, Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary.* 2011; 14: 134-40.
42. Yuen K C, Biller B M, Katznelson L, Rhoads S, Gurel M H, Chu O, et al. Clinical characteristics, timing of peak responses and safety aspect of two dosing regimens of the glucagon stimulation test in evaluating growth hormone and cortisol secretion in adults. *Pituitary.* 2013; 16: 220-30.
43. Cegla J, Jones B, Seyani L, Papadoulou D, Wynne K, Martin N M, et al. Comparison of the overnight metyrapone and glucagon stimulation tests in the assessment of secondary hypoadrenalism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78: 738-42.
44. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, Zelissen P. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169: 165-75.

45. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine*. 2013; 43: 514-28.
46. Filipsson H, Monson J P, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johansson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 3954–3961.
47. Reynolds R M, Stewart P M, Seckl J R, Padfield P L. Assessing the HPA axis in patients with pituitary disease: a UK survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64: 82–85.
48. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson A G, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161: 119–130.
49. Johannsson G, Nilsson A G, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engstrom B E, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M, Wahlberg J, Biller B M K, Monson J P, Stewart P M, Lennernas H, Skrtic S. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 9: 473–481.
50. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell M J, Newell-Price J, Darzy K, Merke D P, Arlt W, Ross R J. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1548–1554.

51. Verma S, Vanryzin C, Sinaii N, Kim M S, Nieman L K, Ravindran S, Calis K A, Arlt W, Ross R J, Merke D P. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol*. 2010; 72: 441–447.
52. Garcia-Borreguero D, Wehr T A, Larrosa O, Granizo J J, Hardwick D, Chrousos G P, Friedman T C. Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep consolidation in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4201–4206.
53. Løvås K, Husebye E S. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 109–112.
54. Oksnes M, Ross R, Lovas K. Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 29: 3-15.
55. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 24(7e8):561-3.
56. Khanna A, Khurana R, Kyriacou A, Davies R, Ray DW. Management of adrenocortical insufficiency with continuous subcutaneous hydrocortisone infusion: long-term experience in three patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150005.
57. Arlt W, Callies F, van Vlijmen J C et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–20.

58. Gurnell E M, Hunt P J, Curran S E et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 400–9.
59. Løvås K, Husebye E S. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17:497-509.
60. Lindsay J R, Nieman L K. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev*. 2005; 26: 775-99.
61. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78: 497-502.
62. Yuen K C, Chong L E, Koch C A. Adrenal insufficiency in pregnancy: challenging issues in diagnosis and management. *Endocrine*. 2013; 44: 283-92.
63. Porretti S, Giavoli C, Ronchi C, Lombardi G, Zaccaria M, Valle D, Arosio M, Beck-Peccoz P. Recombinant Human GH Replacement Therapy and Thyroid Function in a Large Group of Adult GH-Deficient Patients: When Does L-T4 Therapy Become Mandatory? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87(5): 2042–2045.
64. Scaroni C, Ceccato F, Rizzati S, Mantero F. Concomitant therapies (glucocorticoids and sex hormones) in adult patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2008, 31(9): 61-65.

65. Tzanela M, Karavitaki N, Stylianidou C, Tsagarakis S, Thalassinou N C. Assessment of GH reserve before and after successful treatment of adult patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*. 2004, 60: 309–314.
66. Soest R, Müller-Lissner S. Clinical manifestation of adrenal cortex insufficiency during thyroid hormone substitution. *Dtsch med Wochenschr*. 1996, 121(13): 406-408.
67. Filipsson H, Monson J P, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91: 3954–3961.
68. Wei L, MacDonald T M, Walker B R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004, 141: 764–770.
69. Lovas K, Gjesdal C G, Christensen M, Wolff A B, Almas B, Svartberg J, Fougner K J, Syversen U, Bollerslev J, Falch J A, Hunt P J, Chatterjee V K, Husebye E S. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol*. 2009, 160: 993–1002.
70. Koetz K R, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, 97: 85–92.
71. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012, 76: 21–25.

72. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B, Quinkler M. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol*. 2008, 159: 811–817.
73. Al Nofal A, Bancos I, Benkhadra K, Ospina NM, Javed A, Kapoor E, Muthusamy K, Brito JP, Turcu AF, Wang Z, Prokop L, Erickson DZ, Lteif AN, Natt N, Murad MH. Glucocorticoid replacement regimens in chronic adrenal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017 Jan;23(1):17-31.
74. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva I M, Cadarso-Suarez C, Casanueva F F, Bernabeu I. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013, 78(2): 278-84.
75. Giordano R, Marzotti S, Balbo M, Romagnoli S, Marinazzo E, Berardelli R, Migliaretti G, Benso A, Falorni A, Ghigo E, Arvat E. Metabolic and cardiovascular profile in patients with Addison's disease under conventional glucocorticoid replacement. *J Endocrinol Invest*. 2009, 32(11): 917-23.
76. Johannsson G, Ragnarsson O. Cardiovascular and Metabolic Impact of Glucocorticoid Replacement Therapy. *Front Horm Res*. 2014, 43: 33-44.
77. Walker B R. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol*. 2007, 157(5): 545-59.
78. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M, Øksnes M. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):619-26.

79. Giordano R, Guaraldi F, Marinazzo E, Fumarola F, Rampino A, Berardelli R, Karamouzis I, Lucchiari M, Manetta T, Mengozzi G, Arvat E, Ghigo E. Improvement of anthropometric and metabolic parameters, and quality of life following treatment with dual-release hydrocortisone in patients with Addison's disease. *Endocrine*. 2016 Feb;51(2):360-8.
80. Guarnotta V, Ciresi A, Pillitteri G, Giordano C. Improved insulin sensitivity and secretion in prediabetic patients with adrenal insufficiency on dual-release hydrocortisone treatment: a 36-month retrospective analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 May;88(5):665-672.
81. Giordano R. Should all patients with adrenal insufficiency or a subgroup of patients with prediabetes be treated with dual-release hydrocortisone? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Sep;89(3):297-298.
82. Mongioì LM, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE. Dual-release hydrocortisone treatment: glycometabolic profile and health-related quality of life. *Endocr Connect*. 2018 Jan;7(1):211-219
83. Frara S, Chiloiro S, Porcelli T, Giampietro A, Mazziotti G, De Marinis L, Giustina A. Bone safety of dual-release hydrocortisone in patients with hypopituitarism. *Endocrine*. 2018 Jun;60(3):528-531.
84. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Multiple benefits from dual release hydrocortisone: a "hard" view from bones. *Endocrine*. 2018 Aug;61(2):177-179.
85. Colao A, Cotta OR, Ferone D, Torre ML, Ferraù F, Di Somma C, Boschetti M, Teti C, Savanelli MC, Alibrandi A, Trimarchi F, Cannavò S. Role of pituitary

dysfunction on cardiovascular risk in primary empty sella patients. *Clinical Endocrinology* (2013) 79, 211–216.

86. Laureti S, Falorni A, Santeusanio F: Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses. *J. Endocrinol. Invest.* 26: 1071-1075, 2003.

87. Oelkers W, Diederich S, Bahr W. Therapeutic strategies in adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001, 62: 212–6.