



Il ruolo della renina plasmatica nella titolazione della terapia sostitutiva con mineralcorticoidi in pazienti affetti da insufficienza surrenalica primaria

Riccardo Pofi¹ · Elisa Giannetta¹

Accettato: 5 gennaio 2021 / Pubblicato online: 2 giugno 2021
© The Author(s) 2021

Introduzione

L'insufficienza surrenalica primaria (ISP) è una condizione determinata da malattie che coinvolgono direttamente la corteccia surrenalica e, se non riconosciuta o inappropriatamente trattata, è potenzialmente fatale. Lo spettro clinico è caratterizzato da scarsa produzione o azione dei glucocorticoidi (GC), con o senza concomitante deficit di mineralcorticoidi (MC) e androgeni surrenalici.

Molta attenzione si è concentrata principalmente sulla corretta titolazione della terapia sostitutiva con GC. Al contrario, finora non sono stati individuati marcatori che siano risultati affidabili per il monitoraggio della terapia con MC.

Terapia sostitutiva

Le più recenti linee guida [1] suggeriscono una terapia sostitutiva a base di fludrocortisone (50–200 µg/die).

Negli adulti, la dose di MC dovrebbe essere titolata tenendo in considerazione la pressione arteriosa (PA), il desiderio di cibi salati e la presenza di edemi periferici. Questi sintomi e segni però non sono sempre affidabili. A supporto, è quindi suggerita la misurazione dei livelli sierici di sodio (Na⁺), potassio (K⁺) e della Concentrazione Plasmatica della Renina (CPR), con l'obiettivo di mirare a raggiungere normali livelli di PA, K⁺ e mantenendo la CPR all'interno del limite superiore dell'intervallo di riferimento [1].

Come però dimostrato in precedenti studi [2, 3], la complessità dei sistemi fisiologici di regolazione della CPR,

Tabella 1 Caratteristiche basali di 188 pazienti con insufficienza surrenalica. I dati sono espressi come mediana (intervallo). *MC*, mineralcorticoidi; *PAM*, pressione arteriosa media; *CPR*, concentrazione plasmatica di renina; *BMI*, indice di massa corporea

	Intera Coorte
n	188
Valutazioni (n)	386
Età (anni)	27 (16–84)
BMI (kg/m ²)	29 (15–50)
Na ⁺ (mmol/L)	140 (126–146)
K ⁺ (mmol/L)	4,2 (2,7–5,9)
MAP (mmHg)	93 (70–125)
Dose giornaliera MC (µg/die)	150 (25–400)
CPR (mUI/mL)	86 (0,6–3166)

nonché della sua variabilità in risposta a vari fattori, rende difficile utilizzarla per la titolazione della terapia sostitutiva con MC.

Nel nostro recente studio, tramite un'analisi retrospettiva di dati presenti nel registro internazionale delle Iperplasie surrenaliche congenite (ISC) (www.ica.org) [4] sono stati analizzati i dati clinici e biochimici derivanti da 386 valutazioni su 188 pazienti (Tabella 1) al fine di individuare variabili utili alla titolazione della terapia con MC. Sei sono state prese in considerazione nel modello di analisi univariata e multivariata e longitudinale: il Na⁺ e K⁺ sierici, la PA media (PAM), la CPR, la dose giornaliera sostitutiva di MC, l'età e l'indice di massa corporea (BMI).

I risultati hanno mostrato una grande variabilità sia nella dose giornaliera di MC assunta dal paziente che nella CPR.

L'analisi univariata ha dimostrato una correlazione positiva tra la dose giornaliera di MC e il BMI, l'età e la CPR, mentre non vi era alcuna relazione con i livelli sierici di

✉ R. Pofi
riccardo.pofi@uniroma1.it

¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia

Tabella 2 Modello di regressione multipla. MC, mineralcorticoidi; PAM, pressione arteriosa media; CPR, concentrazione plasmatica di renina; BMI, indice di massa corporea

Modello 1 ($p < 0,001^*$)		Variabile dipendente: CPR			
Variabili indipendenti	B	95% CI limite inferiore	95% CI limite superiore	p	
Dose giornaliera MC	0,001	-0,001	0,002	0,515	
K ⁺	0,044	-0,201	0,289	0,723	
Na ⁺	-0,091	-0,126	-0,055	<0,001*	
MAP	0,005	-0,006	0,016	0,351	
Età	-0,006	-0,013	0,001	0,072	
BMI	0,004	-0,012	0,020	0,591	
Modello 2 ($p = 0,017^*$)		Variabile dipendente: dose giornaliera MC			
Variabili indipendenti	B	95% CI limite inferiore	95% CI limite superiore	p	
K ⁺	-17,523	-43,350	8,303	0,182	
Na ⁺	1,026	-3,072	5,123	0,621	
PRC	5,846	-11,873	23,565	0,515	
MAP	0,566	-0,593	1,726	0,336	
Età	0,030	-0,722	0,781	0,938	
BMI	2,812	1,183	4,441	0,001*	

Na⁺ e K⁺ o con la PAM. Inoltre, i pazienti con CPR elevata presentavano concentrazioni sieriche di Na⁺ più basse e concentrazioni di K⁺ più elevate. Non si riscontravano correlazioni tra la dose giornaliera di MC e la CPR.

L'analisi multivariata ha mostrato che il Na⁺ era l'unica variabile correlata alla CPR e che la dose giornaliera di MC era direttamente correlata al BMI, ma non alla MAP o alla CPR (Tabella 2).

Nell'analisi longitudinale non ci sono state variazioni significative della CPR in risposta a modificazioni della terapia con MC. Solo la concentrazione del Na⁺ al follow-up era associata a una variazione della CPR.

Nei pazienti con ISP può essere difficile distinguere clinicamente un'adeguata supplementazione di GC e MC. È importante evitare un sovradosaggio del trattamento con i GC. Tenendo presente una possibile attività mineralcorticoidica dei GC comunemente usati (idrocortisone e prednisolone), è verosimile che la necessità di aumentare la dose sostitutiva di GC sia secondaria a una relativa carenza di MC piuttosto che di GC.

Conclusioni

Lo studio ha dimostrato come i parametri routinariamente utilizzati per l'aggiustamento della dose sostitutiva con MC siano poco affidabili. Il combinato monitoraggio di routine degli elettroliti sierici e della PA sembra fornire l'approccio più informativo da aggiungere alla CPR quando è necessario regolare la sostituzione della MC. Tuttavia, in assenza della capacità di standardizzarne il dosaggio, la sola CPR può

essere in conflitto con altri strumenti utilizzati per valutare l'adeguatezza della sostituzione della MC. La decisione di modificare la dose di MC, quindi, non dovrebbe essere basata esclusivamente sulla CPR.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Roma La Sapienza within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse Gli autori Riccardo Pofi e Elisa Giannetta dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori dichiarano di non aver eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ et al (2018) Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocri-

- ne Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103(11):4043–4088
2. Oelkers W, Diederich S, Bahr V (1992) Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 75(1):259–264
3. Thompson DG, Mason AS, Goodwin FJ (1979) Mineralocorticoid replacement in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 10(5):499–506
4. Pofi R, Prete A, Thornton-Jones V et al (2020) Plasma renin measurements are unrelated to mineralocorticoid replacement dose in patients with primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 105(1):dgz055