

TERAPIA SOSTITUTIVA GLUCOCORTICOIDEA: FATTORI IMPLICATI NELLA RISPOSTA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

È ben noto come la terapia sostitutiva con glucocorticoidi (GC) sia essenziale per la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza surrenalica. È stato dimostrato un incremento della mortalità rispetto alla popolazione sana, sia nelle forme primarie che secondarie, soprattutto per la presenza di comorbidità. I regimi di sostituzione dei GC impiegati, infatti, non rispecchiano perfettamente la produzione endogena di cortisolo ed è molto dibattuto quale sia il regime sostitutivo più appropriato.

Nella pratica clinica, sono comunemente utilizzate dosi di GC variabili da 15 a 30 mg/die di idrocortisone, somministrato solitamente in due o tre volte. Il monitoraggio per garantire una terapia GC ottimale è ostacolato dalla mancanza di biomarcatori affidabili e dalla presenza di numerosi fattori regolatori dell'azione dei GC stessi. Obiettivo di questa revisione della letteratura (1) è stato descrivere in modo approfondito i fattori che influenzano l'azione dei GC nei pazienti con insufficienza surrenalica in terapia sostitutiva.

1. Biodisponibilità dei GC assunti per via orale

In passato si suggeriva una dose giornaliera di idrocortisone pari a 30 mg/die, divisa in due somministrazioni: 2/3 della dose totale al mattino e un 1/3 alla sera.

Negli ultimi anni è stato dimostrato che la **produzione giornaliera di cortisolo nei soggetti normali** è inferiore (2), pari a 27.3 mmol/die nel giovane adulto (equivalente a 5.7 mg/m²/die o approssimativamente **9.9 mg/die** o 5.7 ± 0.3 mg/m²/die) (3). La produzione giornaliera di cortisolo è invece stata stimata pari a 30.7 ± 9.3 mg/die nei pazienti con sindrome di Cushing (2).

Poiché la **biodisponibilità** di idrocortisone somministrato **per via orale** è pari al **95%**, l'assunzione di una dose totale giornaliera di 30 mg potrebbe determinare livelli circolanti di cortisolo simili a quelli osservati nei pazienti con sindrome di Cushing piuttosto che a quelli dei soggetti sani. Inoltre, dal momento che l'emivita dell'idrocortisone somministrato per via orale è pari a 90 minuti, i livelli raggiunti di cortisolo non mimano la ritmica secrezione endogena circadiana, ma presentano picchi sovra-fisiologici (1-2 ore dopo la somministrazione) e *nadir* sub-fisiologici (6-8 ore dopo).

Alcuni studi hanno dimostrato che l'infusione endovenosa con microinfusori di idrocortisone può mimare la secrezione circadiana del cortisolo e consentire di ridurre la dose giornaliera di idrocortisone. La somministrazione endovenosa non è però agevole ed è praticabile solo in centri esperti (4,5).

Per questi motivi negli ultimi anni sono state progettate formulazioni di idrocortisone orale a rilascio ritardato o modificato, per consentire una sostituzione più fisiologica di cortisolo, migliorare la qualità della vita e ridurre la morbilità dei pazienti iposurrenalici (6).

2. Metabolismo epatico

I GC sistemici sono eliminati principalmente attraverso gli **enzimi del citocromo P450 (CYP)** (7), tra cui il CYP3A4, presente nel fegato e nell'intestino, la cui attività può essere influenzata da numerose sostanze, tra cui alcuni farmaci e alimenti. Tra i vari farmaci elencati in tabella 1 si trovano molti principi impiegati in campo oncologico, anti-virali (HIV, HCV), anti-micotici, anti-microbici, alcuni anti-epilettici e anti-emetici. Tra i componenti non farmacologici, sono da ricordare il succo di pompelmo e l'iperico (pianta officinale con proprietà terapeutiche).



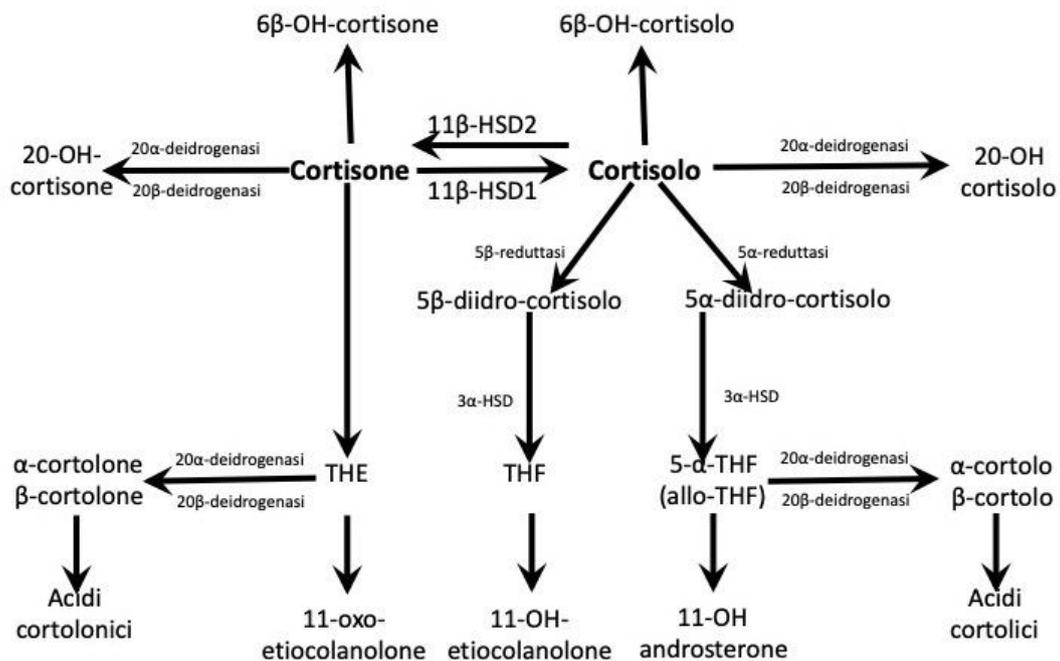
Tabella 1 Inibitori e induttori dell'enzima CYP3A4 (principale indicazione terapeutica)			
Inibitori		Induttori	
Potenti	Moderati	Potenti	Moderati
Atazanavir (anti-virale, HIV)	Amiodarone (anti-aritmico)	Carbamazepina (anti-epilettico)	Bexarotene (neoplasie)
Boceprevir (anti-virale, HCV)	Aprepitant (anti-emetico)	Enzalutamide (neoplasie)	Bosentan (ipertensione polmonare)
Ceritinib (neoplasie)	Cimetidina (anti-emetico)	Fosfenitoina (anti-epilettico)	Dabrafenib (neoplasie)
Claritromicina (antibiotico)	Conivaptan (iposodiemia)	Lumacaftor (fibrosi cistica)	Desametasone (steroidi)
Cobicistat (anti-virale, HIV)	Crizotinib (neoplasie)	Mitotane (neoplasie)	Efavirenz (anti-virale, HIV)
Darunavir (anti-virale, HIV)	Ciclosporine (antibiotico)	Fenobarbital (anti-epilettico)	Ecllicarbazepina (anti-epilettico)
Idelalisib (neoplasie)	Diltiazem (ipertensione arteriosa)	Fenitoina (anti-epilettico)	Etravirina (anti-virale, HIV)
Indinavir (anti-virale, HIV)	Dronedarone (anti-aritmico)	Primidone (anti-epilettico)	Modafinil (narcolessia)
Itraconazolo (anti-micotico)	Eritromicina (antibiotico)	Rifampicina (antibiotico)	Nafcilina (antibiotico)
Ketoconazolo (anti-micotico)	Fluconazolo (anti-micotico)		Rifabutina (antibiotico)
Lopinavir (anti-virale, HIV)	Fosamprenavir (HIV)		Rifapentina (antibiotico)
Mifepristone (abortivo)	Fosaprepitant (anti-emetico)		Iperico (anti-depressivo, anti-virale)
Nefazodone (anti-depressivo)	Succo di pompelmo		
Nelfinavir (anti-virale, HIV)	Imatinib (neoplasie)		
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir (anti-virale, HCV)	Isacunazolo (anti-micotico)		
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + Dasabuvir (anti-virale, HCV)	Netupitant (anti-emetico)		
Posaconazolo (anti-micotico)	Nilotinib (neoplasie)		
Ritonavir (anti-virale, HIV)	Ribociclib (neoplasie)		
Saquinavir (anti-virale, HIV)	Schisandra (anti-depressivo)		
Telaprevir (anti-virale, HCV)	Verapamil (ipertensione arteriosa)		
Telitromicina (antibiotico)			
Voriconazolo (anti-micotico)			
Saquinavir (anti-virale, HIV)			

3. Sistemi enzimatici 11 β -idrossisteroide deidrogenasi (11 β -HSD) e 5- α reduttasi

La via principale nel metabolismo del cortisolo comprende la sua conversione a cortisone e viceversa, processi mediati da due differenti isoenzimi dell'11 β -HSD, o la riduzione del legame C4-5 da parte di 5 α -reduttasi o 5- β -reduttasi, con la produzione, rispettivamente, di 5 α -THF (Allo-THF) e 5 β -THF (8) (figura).

All'interno dei tessuti, i GC sono regolati a livello pre-recettoriale dai 2 differenti isoenzimi di 11 β -HSD, che si trovano nel reticolo endoplasmatico:

- 11 β -HSD2 si trova prevalentemente nei tessuti che esprimono il recettore mineralcorticoidi (MR) e converte il cortisolo attivo in cortisone inattivo, proteggendo così gli MR dall'occupazione da parte del cortisolo;
- 11 β -HSD1 è un enzima bidirezionale, espresso soprattutto nei tessuti bersaglio dei GC (tessuto adiposo, fegato, cervello e muscolo scheletrico), che *in vivo* agisce attivando il cortisone in cortisolo. Modelli animali transgenici a elevata attività ed espressione di 11 β -HSD1 sono caratterizzati da maggior deterioramento cognitivo e maggior frequenza di sindrome metabolica e insulino-resistenza, per la maggiore azione intracellulare dei GC.



Vie metaboliche del cortisolo

(THE = tetraidro-cortisone; THF = tetraidro-cortisolo)

In una coorte di pazienti con insufficienza surrenalica secondaria è stata impiegata l'analisi dei metaboliti urinari degli steroidi (9) per valutare l'effetto della terapia con idrocortisone sul metabolismo dei corticosteroidi e l'attività 11β-HSD1. In pazienti in terapia con idrocortisone e aumentata adiposità viscerale sono state osservate alterazioni significative, con aumento dei metaboliti totali del cortisolo e aumento dei marcatori dell'attività globale dell'11β-HSD1. È pertanto ipotizzabile che in pazienti con insufficienza surrenalica che ricevono una dose eccessiva di GC si possa verificare un circolo vizioso con l'adiposità viscerale, dal momento che l'aumento di BMI e peso corporeo può causare aumento dell'attività 11β-HSD1 e dell'esposizione tissutale ai GC (10).

Rare mutazioni inattivanti del gene *11HSD1* portano a deficit di cortisone-reduttasi, che si presenta clinicamente con maggiore *clearance* del cortisolo e iperandrogenismo surrenalico ACTH-dipendente. Anche i polimorfismi genetici del gene *HSD11B1* possono essere considerati un fattore regolatore aggiuntivo, in grado di migliorare gli effetti indesiderati dell'eccesso della terapia con GC: polimorfismi a singolo nucleotide del gene *HSD11B1* possono associarsi a incremento del peso corporeo e dello spessore intima-media (variante allelica rs4844880) o incremento del BMI (variante allelica rs3753519), senza correlazione con la dose di GC assunta (11-13).

Alcuni studi hanno dimostrato che topi deficitari di **5α-reduttasi** di tipo 1 presentano *clearance* di corticosterone allungata di otto volte rispetto ai topi non deficitari (14). Nella specie umana, i metaboliti dei GC ridotti da 5α-reduttasi comprendono quasi la metà di tutti i metaboliti del cortisolo urinario. Alcuni studi hanno dimostrato che tali metaboliti urinari sono aumentati nell'obesità, nella sindrome dell'ovaio policistico e nella steatosi epatica non alcolica, mentre risultano ridotti nel paziente critico (15). Viceversa, altri studi hanno osservato che la perdita di peso corporeo si associa a una riduzione della secrezione dei GC così come dell'attività 5α-reduttasica, con riduzione dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e conseguente ridotta produzione di metaboliti dei GC (16). È stato dimostrato l'aumento dei metaboliti tetraidrati del cortisolo in pazienti trattati con idrocortisone rispetto ai pazienti non in trattamento, maggiore in quelli trattati con alte dosi, con incremento dei metaboliti 5α-THF e THF (10). Tuttavia, non è stata osservata alcuna alterazione del rapporto 5α-THF/THF, marcatore dell'attività 5α-reduttasica.

4. Impatto di altri *deficit* ipofisari e altre terapia sostitutive

Molti pazienti con insufficienza surrenalica secondaria da patologia ipofisaria presentano altri deficit ipofisari che richiedono adeguata terapia sostitutiva (5).

La **terapia con GH** determina una riduzione dell'attività 11 β -HSD1, mentre pazienti con deficit di GH non in trattamento presentano un aumento dell'attività 11 β -HSD1. Pertanto, i pazienti che iniziano la terapia con GH possono richiedere un lieve incremento della dose sostitutiva di GC e la terapia con GH può precipitare l'insufficienza surrenalica nei pazienti a rischio. Viceversa, i pazienti con acromegalia possono presentare una diminuzione dell'attività 11 β -HSD1 e quindi possono richiedere una dose più bassa di GC, che va però nuovamente incrementata dopo il trattamento dell'eccesso di GH.

L'**ipotiroidismo secondario** è altra condizione ampiamente studiata (17). Alcuni studi hanno dimostrato in pazienti con ipotiroidismo secondario elevate concentrazioni della cortisolemia media nell'arco delle 24 ore, con normali tassi di produzione endogena, normale *cortisol-binding-globulin* (CBG) ma prolungata emivita del cortisolo, con maggior *clearance* dopo adeguata terapia sostitutiva con L-T4. Ciò suggerisce che l'ipotiroidismo determini riduzione della *clearance* metabolica del cortisolo e diminuzione dell'effetto di *feed-back* negativo del cortisolo sull'asse HPA. In ambito clinico, **la sostituzione dei GC deve precedere la sostituzione dell'ormone tiroideo**, dato il potenziale rischio di precipitare una crisi surrenalica.

Gli studi sulle **interazioni gonadiche e surrenali** si sono concentrati principalmente sui meccanismi attraverso i quali lo *stress* interrompe l'attività riproduttiva, sebbene questa relazione non sia unidirezionale (18,19). Nei pazienti con insufficienza surrenalica, la sostituzione degli steroidi sessuali, in particolare degli estrogeni, porta ad aumento della CBG.

5. *Cortisol-binding-globulin* e altre proteine di trasporto

La CBG è una proteina di 383 aminoacidi, sintetizzata nel fegato, che lega il cortisolo con alta affinità ed è uno dei fattori che influenzano maggiormente i livelli circolanti di GC. Un potenziale determinante della biodisponibilità della terapia sostitutiva con idrocortisone è una variazione nella concentrazione sierica di CBG, che, influenzando l'interpretazione dei livelli di cortisolo, può influire sulla scelta della dose individuale da impiegare nei pazienti.

L'albumina è la proteina più abbondante nel sangue e si lega in modo non specifico agli steroidi e ad altre piccole molecole lipofile. Anche se l'affinità dell'albumina per gli steroidi è 3-4 volte inferiore a quella della CBG, le sue concentrazioni plasmatiche sono 1000 volte superiori. Nonostante questo, un recente studio condotto in pazienti critici con riduzione delle concentrazioni di albuminemia ha dimostrato che il calcolo del cortisolo libero è inesatto in tali categorie di pazienti, con valori misurati sovrastimati in presenza di basse concentrazioni di albumina e valori misurati sottostimati in presenza di alte concentrazioni di albumina (20).

È stato suggerito che il **ruolo della CBG** possa essere più legato alla localizzazione dell'azione del cortisolo, piuttosto che alla semplice regolazione della quantità di ormone libero disponibile. Vari fattori influenzano i **livelli di CBG**, come gravidanza, uso di contraccettivi orali (o di altri preparati contenenti estrogeni), terapia con mitotane, malattie epatiche, sindrome nefrosica, malattie sistemiche e malattie tiroidee. Nella pratica clinica, l'effetto degli estrogeni endogeni o esogeni è il fattore confondente più noto (4,5).

Negli ultimi anni le preparazioni con estrogeni trans-dermici sono di maggior impiego nella pratica clinica. Questi preparati, riducendo l'esposizione epatica agli estrogeni, hanno un minore effetto sulla CBG e quindi sui livelli di cortisolemia totale. In uno studio osservazionale trasversale in donne in terapia con estrogeni in pre-menopausa (21), i livelli di cortisolemia totale e CBG erano maggiori nelle pazienti trattate con estrogeni orali, mentre erano simili a quelli del gruppo di controllo in quelle trattate con estrogeni trans-dermici (i livelli di cortisolo salivare, valido marcatore del cortisolo libero, erano simili).

6. Recettori dei GC

L'attività biologica dei GC dipende dal loro legame al recettore citoplasmatico per i glucocorticoidi (GR). Il legame dei GC al GR porta alla sua traslocazione nel nucleo cellulare, dove si lega a specifiche sequenze di DNA note come elementi responsivi ai glucocorticoidi (GRE). La presenza di polimorfismi genetici del gene GR può influenzare la risposta individuale ai GC e vari studi hanno mostrato associazioni tra alcuni polimorfismi, alterazioni del metabolismo glucidico e aumentato rischio cardio-vascolare. Questi **polimorfismi** vanno considerati come un importante fattore farmaco-genomico, che influenza il dosaggio dei GC sostitutivi; tuttavia, non è stato finora pubblicato nessuno studio clinico prospettico che valuti il ruolo dei polimorfismi sui vari parametri metabolici durante la terapia sostitutiva con GC.

7. Modalità di rilascio dei GC

È stato dimostrato che l'esposizione continua e prolungata ai GC può avere effetti diversi su un certo numero di enzimi responsivi agli steroidi rispetto all'esposizione intermittente e breve, così come esistono differenze nell'impatto metabolico dei GC secondo la tempistica di somministrazione (4,5).

I regimi sostitutivi attuali, che prevedono l'impiego dell'Idrocortisone a breve durata d'azione, determinano l'alternanza di significativi picchi e *nadir* di cortisolemia per tutto il giorno (6,22). Nel tentativo di mimare la secrezione circadiana di cortisolo, sono state sviluppate nuove **formulazioni a rilascio modificato**, con una componente ad azione immediata e una ad azione ritardata.

Alcuni studi (23-27) hanno dimostrato che la terapia con idrocortisone a rilascio modificato si associa al miglioramento di diversi parametri clinici nei pazienti con insufficienza surrenalica, sia primaria che secondaria, mentre studi prospettici hanno mostrato il miglioramento dei fattori di rischio cardio-vascolare, del metabolismo del glucosio e della qualità della vita, rispetto al trattamento convenzionale. È interessante notare come le dosi giornaliere impiegate nei vari studi di idrocortisone a rilascio immediato e a doppio rilascio fossero simili, suggerendo che non sia tanto la dose totale giornaliera a spiegare le differenze osservate nell'*outcome* dei pazienti, quanto il profilo circadiano e il tempo di esposizione.

Un altro preparato modificato di idrocortisone è costituito da una formulazione multiparticolata, che consente la dissoluzione nell'intestino tenue. Tale preparato viene somministrato due volte al giorno, con l'obiettivo di mimare il ritmo circadiano del cortisolo e garantire l'aumento di cortisolemia durante le ultime ore della notte, poco prima del risveglio. Studi di fase II hanno dimostrato che tale farmaco è efficace nel controllare l'eccesso di androgeni in adulti con iperplasia surrenalica congenita (28).

Conclusioni

Sebbene i GC siano essenziali per la salute dei pazienti, i pazienti con insufficienza surrenalica in terapia sostitutiva GC presentano ancora morbilità e mortalità aumentate rispetto alla popolazione sana. In assenza di biomarcatori circolanti o tissutali di sufficienza glucocorticoidea, i pazienti vengono trattati con dosi di GC empiriche, che inevitabilmente portano a periodi di sovra o sotto-esposizione durante il giorno. Comprendere i fattori che mediano l'azione glucocorticoidea è fondamentale per i medici che prescrivono la terapia sostitutiva con GC. Inoltre, ci sono variazioni individuali nel metabolismo e nella sensibilità ai GC, indipendenti dai valori circolanti di cortisolo. Si spera che il recente sviluppo di preparazioni modificate di idrocortisone possa migliorare gli *outcome* dei pazienti con insufficienza surrenalica.

Commento

La revisione della letteratura condotta dagli autori fornisce importanti punti di riflessione per il clinico che si occupa di pazienti con insufficienza surrenalica cronica in terapia sostitutiva con GC, sottolineando l'importanza di **valutare** sempre di più una **terapia personalizzata** (come tipo e dose di GC), variabile da paziente a paziente **in relazione alla presenza di numerosi fattori interferenti**, sia di tipo endogeno (polimorfismi genetici enzimatici e recettoriali) che esogeno (farmaci, alimenti, altre patologie).

Il problema ancora attuale è la mancanza di un biomarcatore circolante o tissutale che possa aiutare il clinico in tale scelta.

La revisione della letteratura condotta dagli autori risulta carente circa possibili interferenti sull'azione delle nuove formulazioni di idrocortisone, vista la scarsità di studi pubblicati con questi nuovi farmaci.

Bibliografia

1. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2019, 90: 3-14](#).
2. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* [1991, 72: 39-45](#).
3. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, et al. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [1993, 76: 1505-10](#).
4. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Med* [2016, 101: 364-89](#).
5. Flaseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3888-921](#).
6. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol* [2009, 160: 719-29](#).
7. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* [1996, 6: 1-42](#).
8. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, et al. 11beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue- specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* [2004, 25: 831-66](#).
9. Sherlock M, Behan LA, Hannon MJ, et al. The modulation of corticosteroid metabolism by hydrocortisone therapy in patients with hypopituitarism increases tissue glucocorticoid exposure. *Eur J Endocrinol* [2015, 173: 583-93](#).
10. Tomlinson JW, Bujalska I, Stewart PM, Cooper MS. The role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in central obesity and osteoporosis. *Endocr Res* [2000, 26: 711-22](#).
11. Turek LV, Leite N, Rodrigues Souza RL, et al. Gender-dependent association of HSD11B1 single nucleotide polymorphisms with glucose and HDL-C levels. *Genet Mol Biol* [2014, 37: 490-5](#).
12. Molnar A, Kovesdi A, Szucs N, et al. Polymorphisms of the GR and HSD11B1 genes influence body mass index and weight gain during hormone replacement treatment in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2016, 85: 180-8](#).
13. Fichna M, Zurawek M, Gryczynska M, et al. Polymorphic variants of the HSD11B1 gene may be involved in adverse metabolic effects of glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease. *Eur J Intern Med* [2016, 31: 99-104](#).
14. Livingstone DE, Di Rollo EM, Yang C, et al. Relative adrenal insufficiency in mice deficient in 5alpha- reductase 1. *J Endocrinol* [2014, 222: 257-66](#).
15. Andrew R, Phillips DI, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* [1998, 83: 1806-9](#).
16. Tomlinson JW, Finney J, Hughes BA, et al. Reduced glucocorticoid production rate, decreased 5alpha-reductase activity, and adipose tissue insulin sensitization after weight loss. *Diabetes* [2008, 57: 1536-43](#).
17. Iranmanesh A, Lizarralde G, Johnson ML, Veldhuis JD. Dynamics of 24-hour endogenous cortisol secretion and clearance in primary hypothyroidism assessed before and after partial thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* [1990, 70: 155-61](#).
18. Veldhuis JD, Sharma A, Roelfsema F. Age-dependent and gender-dependent regulation of hypothalamic-adrenocorticotrophic-adrenal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2013, 42: 201-25](#).
19. Viau V, Meaney MJ. The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. *J Neurosci* [1996, 16: 1866-76](#).
20. Molenaar N, Groeneveld AB, de Jong MF. Three calculations of free cortisol versus measured values in the critically ill. *Clin Biochem* [2015, 48: 1053-8](#).

21. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, et al. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2007, 66: 632-5](#).
22. Johannsson G, Skrtic S, Lennernas H, et al. Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: a review of current and future treatments. *Curr Med Res Opin* [2014, 30: 1833-47](#).
23. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, et al. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* [2009, 161: 119-30](#).
24. Whitaker M, Debono M, Huatan H, et al. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, 80: 554-61](#).
25. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, et al. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* [2015, 172: 619-26](#).
26. Giordano R, Guaraldi F, Marinazzo E, et al. Improvement of anthropometric and metabolic parameters, and quality of life following treatment with dual-release hydrocortisone in patients with Addison's disease. *Endocrine* [2016, 51: 360-8](#).
27. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, 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, 97: 473-81](#).
28. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 1137-45](#).