

Kostné zmeny u pacientov s adrenokortikálnou insuficienciou (Addisonovou chorobou) na glukokortikoidnej substitučnej liečbe

P. VAŇUGA¹, M. PURA¹, J. PAYER²

¹Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa

²5. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Ružinov, Bratislava

SÚHRN

Vaňuga P., Pura M., Payer J.: **Kostné zmeny u pacientov s adrenokortikálnou insuficienciou (Addisonovou chorobou) na glukokortikoidnej substitučnej liečbe**

Cieľ práce: Primárnym cieľom bolo zistenie vplyvu glukokortikoidnej substitučnej liečby na densitu kostného minerálu (BMD), vybrané parametre kalciovo-fosfátového (Ca-Ph) metabolizmu a vybrané kostné markery.

Súbor pacientov a metódy: Súbor tvorilo 46 pacientov s Addisonovou chorobou (12 mužov, 17 pre- a 17 postmenopauzálnych žien), kontrolnú skupinu 44 jedincov (8 mužov, 16 pre- a 16 postmenopauzálnych žien). U všetkých boli vyšetrené základné parametre Ca-Ph metabolizmu, kostné markery a nadobličkové hormóny. BMD bola stanovená metódou DXA v oblasti lumbálnej chrbtice (BMD_{lumb}) a v oblasti predlaktia (BMD_{fore}).

Výsledky: Nebol zistený rozdiel v zastúpení osteoporózy, resp. osteopénie u sledovanej skupiny v porovnaní s kontrolným súborom. Nepotvrdili sme závislosť BMD od dávky hydrokortizonu (HCT), dávky HCT kalkulovanej na telesnú hmotnosť a telesný povrch, resp. koreláciu BMD s dĺžkou trvania substitučnej liečby. Pacienti s dávkou HCT > 25 mg denne mali signifikantne nižšiu BMD_{lumb} oproti skupine liečenej dávkou ≤ 25 mg denne. Zaznamenali sme znížené hladiny adrenálnych androgénov, u žien aj estradiolu. Z parametrov Ca-Ph metabolizmu, resp. osteomarkerov bola iba u žien zistená znížená hladina sérového kalcia, zvýšená hladina osteokalcínu, kostného izoenzymu alkalického fosfatátu a 25-hydroxyvitamínu D. Hodnotami RANKL ani OPG sa pacienti neodlišovali od kontrolného súboru, zaznamenali sme zvýšený pomer RANKL/OPG.

Záver: Samotná glukokortikoidná substitučná liečba nie je významným rizikom zvýšeného výskytu osteoporózy u pacientov s Addisonovou chorobou, nakoľko táto len fyziologicky nahrádza deficit endogénneho kortizolu. Zvýšený pomer RANKL/OPG môže svedčiť pre relatívny nedostatok OPG. Možno tak predpokladať, že pacienti ženského pohlavia majú napriek adekvátnej substitúcii zvýšený kostný obrat, a tým aj relatívne vyššie riziko znížovania BMD. Potenciálne riziko predstavujú vyššie dávky glukokortikoidnej substitučnej terapie (HCT v dávke > 25 mg denne) a typická konštelácia steroidov (znížené adrenokortikálne androgény DHEA a DHEAS, u žien aj estradiol).

Kľúčové slová: hypokorticismus, glukokortikoidná substitučná terapia, hydrokortizon, densita kostného minerálu (BMD), osteoporóza

SUMMARY

Vaňuga P., Pura M., Payer J.: **Bone changes in patients with adrenal insufficiency (Addison's disease) treated with glucocorticoid replacement therapy**

Objective: The primary goal was to determine the effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density (BMD), selected parameters of calcium and phosphate (Ca-Ph) metabolism and selected bone markers.

Patients and methods: The group comprised 46 patients with Addison's disease (12 males, 17 pre- and 17 postmenopausal females). In all subjects, their basic parameters of Ca-Ph metabolism, bone markers and adrenal hormones were examined. Their BMD was determined using the DXA method in the lumbar spine (BMD_{lumb}) and in the forearm (BMD_{fore}).

Results: No difference was found in the prevalence of osteoporosis or osteopenia in the study group when compared with a control group. BMD was not shown to be dependent either on doses of hydrocortisone (HCT) or HCT doses adjusted to body weight and body surface area; no correlation was found between BMD and duration of replacement therapy. Patients treated with daily HCT doses > 25 mg had significantly lower BMD_{lumb} when compared to those treated with daily doses ≤ 25 mg. Decreased levels of adrenal androgens and, in females, estradiol were noted. In females only, parameters of Ca-Ph metabolism and bone markers showed decreased levels of serum calcium, increased levels of osteocalcin, bone alkaline phosphatase isoenzyme and 25-hydroxyvitamin D. Neither RANKL nor OPG values in patients were different from those in the control group. A higher RANKL/OPG ratio was observed.

Conclusions: Glucocorticoid therapy alone does not represent a significant risk of increased prevalence of osteoporosis in patients with Addison's disease as it only physiologically replaces insufficient endogenous cortisol. The higher RANKL/OPG ratio may suggest a relative shortage of OPG. Therefore, female patients may be thought to have increased bone turnover and thus a relatively higher risk of decreased BMD, despite adequate substitution. A potential risk is represented by higher doses of glucocorticoid replacement therapy (daily HCT doses > 25 mg) and typical steroid constellation (decreased levels of adrenal androgens DHEA and DHEAS and, in females, estradiol).

Keywords: hypocorticism, glucocorticoid replacement therapy, hydrocortisone, bone mineral density (BMD), osteoporosis

Osteologický bulletin 2008;13(3):84–90

Adresa: prim. MUDr. Peter Vaňuga, PhD., Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, 034 91 Lubochňa, e-mail: peter.vanuga@nedu.sk

Došlo do redakcie: 2. 6. 2008

Prijato k tisku: 6. 8. 2008

Úvod

Jednou z mnohých príčin sekundárnej osteoporózy sú chorobné stavy spojené s poruchou sekrécie hormónov. Ich nedostatok alebo nadbytok môže spôsobiť úbytok kostnej hmoty a zmenu kvality kosti. Hormónmi s najväčším klinickým významom vo vzťahu ku kostným zmenám sú glukokortikoidy (GK).

Účinok nadbytku GK na kosť je všeobecne známy [1,2]. Nadbytok GK stimuluje aktivitu osteoklastov, má katabolický vplyv na kostnú matrix, tlmivo vplyva na maturáciu a funkciu osteoblastov. Priamy vplyv GK na funkciu osteoblastov spočíva predovšetkým v supresívnom pôsobení cez špecifické GK receptory, vplyvom čoho dochádza k zníženiu produkcie osteoprotegerínu. Je znížená produkcia kolagénu I. typu v osteoblastoch. Zvyšuje sa citlivosť osteoblastov na parathormón.

V duchu klasickej endokrinológie sa nepriamy účinok GK vysvetľuje alternáciou procesov spätých s metabolizmom vápnika. Znížením resorpcie vápnika v gastrointestinálnom trakte spolu so zníženou renálnou tubulárnou reabsorpciou kalcia (hyperkalciúria) v dôsledku negatívnej bilancie vápnika vzniká hypokalciémia, čo má za následok rozvoj sekundárnej hyperparatyreózy (aktivizuje sa osteoresorpcia priamym účinkom parathormónu). K rozvoju hyperparatyreózy prispieva aj zníženie tvorby aktívnych metabolitov vitamínu D. Účinok parathormónu je ďalej potencovaný poruchami sekrécie pohlavných hormónov v dôsledku priameho účinku zvýšenej sekrécie GK na os hypofýza-gonády, ako aj poruchou sekrécie rastového hormónu, IGF-I a androgénov [3]. Sekundárna hyperparatyreóza v tomto prípade nie je kauzálnou príčinou osteoporózy, je len prídavným faktorom. Hyperkortizolizmus navodzuje aj zníženie svalovej hmoty a svalovej sily (katabolizmus bielkovín), čo vedie k zníženiu fyzickej aktivity a v konečnom dôsledku k ďalšiemu zníženiu stimulácie osteoblastov.

Za najčastejšiu príčinu sekundárnej osteoporózy podmienenej GK sa považuje farmakologické navodenie hyperkortizolizmu. Za kritickú sa považuje dávka viac ako 7,5 mg prednizonu (alebo ekvivalentnej dávky kortizonoidu) denne, niektorí autori hranicu bezpečnosti znižujú až na 5 mg prednizonu denne [4,5].

Ligand aktivátora receptora nukleárneho faktora κ B (RANKL) sa tvorí v osteoblastoch a navodzuje diferenciáciu, fúziu, aktiváciu a predĺžené prežívanie osteoklastov. Jeho koncentráciu zvyšuje parathormón, kalcitriol a glukokortikoidy. Osteoprotegerín, ktorý taktiež vzniká v osteoblastoch a neutralizuje RANKL, je naopak parathormónom, kalcitriolom a glukokortikoidmi tlmený. Jeho nedostatok vedie k vzniku osteoporózy.

Primárna adrenokortikálna insuficiencia (syn. periférny hypokorticismus, Addisonova choroba) je ochorením, ktoré charakterizuje deficit GK, ako aj adrenálnych androgénov. Kostný úbytok pri hypokorticisme pravdepodobne nie je v priamom súvisi so samotným ochorením, ale so substitučnou liečbou GK. Problematika substitúcie GK ostáva naďalej jedným z hlavných problémov klinickej endokrinológie. Zahŕňa otázky týkajúce sa dávkovania a spôsobu podávania GK, výberu kortizonoidu (t.j. syntetického GK) ako aj parametrov a ich referenčných noriem, podľa ktorých sa účinnosť liečby monitoruje [6]. Odporúčenia pre substi-

tučné dávky hydrokortizonu pri hypokorticismu vychádzajú zo štúdií zameraných na dennú sekréciu kortizolu. Táto je podľa recentných štúdií podstatne nižšia (cca 5,7 mg/m² telesného povrchu) [7] ako sa pôvodne myslelo (12–15 mg/m² telesného povrchu) [8]. Každopádne, nehomogénosť sledovaných skupín, rozdiely v použitých metodikách a metódach hodnotenia sú príčinou pomerne značnej variability výsledkov štúdií hodnotiacich substitučnú liečbu GK.

V literatúre je iba niekoľko prác zaoberajúcich sa problematikou kostných zmien pri Addisonovej chorobe. Práca s najväčším počtom pacientov (spolu 91) s Addisonovou chorobou preukázala lineárnu koreláciu medzi dávkou hydrokortizonu (HCT) kalkulovanou na kg telesnej hmotnosti a denzitou kostného minerálu (BMD) u mužov, nie však u žien [9], čo svedčí pre riziko zvýšenej straty kostnej hmoty pri dlhodobom užívaní GK už v substitučných dávkach. V ďalšej práci popisujúcej negatívnu koreláciu medzi aktuálnou a kumulatívnou dávkou GK na kg telesnej hmotnosti autori síce nezistili významné rozdiely BMD u pacientov s hypokorticismom oproti zdravej populácii, ale vyslovili predpoklad rizika nižšej BMD pri dlhodobej liečbe vyššími dávkami GK [10]. Pri konštantnej dávke substitučnej liečby (dávka HCT v štúdiu bola 30 mg denne) bolo na malej skupine pacientov popísané zníženie BMD u žien, ale nie u mužov [11]. Iní autori ozrejmili normálnu BMD u premenopauzálnych žien a mužov s hypokorticismom, avšak významné zníženie kostnej hmoty u postmenopauzálnych žien s adrenokortikálnou insuficienciou [12]. Výraznejšie zníženie BMD autori vysvetľovali kombináciou nízkych hladín estrogénov v kombinácii s deficitom androgénov. Sekrécia androgénov má teda u žien dôležitú úlohu pri udržiavaní kostnej hmoty najmä v postmenopauze. Relatívnym potvrdením tejto hypotézy je práca, ktorá u addisonských pacientov s priemerným vekom 55 rokov konštatovala osteoporózu u 14 z celkového počtu 24 vyšetrených pacientov [13]. Iné dve práce však nepotvrdili rozdiel BMD medzi sledovanou a kontrolnou skupinou [14,15]. Chikada a kol. [16] nepotvrdili žiadnu koreláciu medzi BMD a aktuálnou dávkou, kumulatívnou dávkou alebo dĺžkou substitučnej liečby HCT. Protichodné výsledky z jednotlivých štúdií sú príčinou chýbajúcej zhody v názoroch vplyvu substitučnej GK liečby periférneho hypokorticismu na kostnú denzitu. V odbornej literatúre sme zatiaľ nezaznamenali práce hodnotiace RANKL, osteoprotegerín, resp. ich pomer u pacientov s hypokorticismom.

Primárnym cieľom predkladanej práce bolo zistenie vplyvu substitučnej GK liečby na: 1) BMD, 2) vybrané parametre kalciovo-fosfátového (Ca-Ph) metabolizmu a 3) vybrané kostné markery u skupiny pacientov s periférnym hypokorticismom sledovaných na pracovisku autorov (NEDÚ v Ľubochni).

Materiál a metódy

Súbor tvorilo 46 pacientov (12 mužov, 17 žien v reprodukčnom veku a 17 postmenopauzálnych žien) s Addisonovou chorobou. Vekový priemer sledovanej skupiny bol 48,2 ± 8,8 roka (vekové rozpätie od 24 do 67 rokov). Diagnóza Addisonovej choroby bola u pacientov stanovená na základe kombinácie typického klinického obrazu a konštelácie laboratórnych parametrov. Etiologicky bola v 45 prí-

padoch podkladom ochorenia autoimunitná adrenalitída, v 1 prípade X-viazaná adrenoleukodystrofia.

Priemerná dĺžka trvania ochorenia bola $9,8 \pm 6,1$ roka. Priemerná denná dávka HCT podávaného ako substitučná liečba bola $23,9 \pm 8,3$ mg (s rozmedzím od 5 do 45 mg), priemerná denná dávka kalkulovaná na telesný povrch pacientov bola $14,7 \pm 4,8$ mg/m². Podľa celkovej dennej dávky HCT sme pacientov rozdelili do dvoch podskupín: skupinu s dávkou HCT ≤ 25 mg (n = 29; z toho 1 muž) a skupinu s dávkou HCT > 25 mg (n = 17; z toho 11 mužov). Do štúdie boli zaradení iba pacienti so stabilizovanými dávkami HCT, bez podozrenia na inkompliance, poddávkovanie, resp. overdozáž substitučnej liečby HCT (dáta neuvádzané). Okrem substitučnej liečby hypokorticismu 22 pacientov zároveň užívalo levotyroxín ako substitučnú liečbu primárnej hypotyreózy; tri pacientky mali hormonálnu substitučnú terapiu. Vylúčení boli pacienti so súčasnou pozitívou autoprotilátkou proti parietálnym bunkám a/alebo histologicky potvrdenou chronickou atrofičkou gastritídou, resp. pozitívou autoprotilátkou proti tkanivovej transglutamináze a/alebo histologicky diagnostikovanou celiakiou.

Kontrolnú skupinu tvorilo 44 jedincov (8 mužov, 36 žien)

s vekovým priemerom $48,0 \pm 6,2$ roka (vekové rozpätie od 29 do 61 rokov). U žiadneho z kontrolných subjektov nebolo anamnesticky zistené žiadne ochorenie ani liečba ovplyvňujúce kostný metabolizmus, klinicky a hormonálne boli vylúčené endokrinopatie.

Pacienti a jedinci kontrolnej skupiny sa nelíšili výskytom nepatologických fraktúr. Nezaznamenali sme údaj o patologickej (osteoporotickej) zlomenine.

Vzhľadom na retrospektívnu analýzu dát pacientov, štúdia nevyžadovala súhlas lokálnej etickej komisie; všetci jedinci kontrolného súboru podpísali informovaný súhlas.

U všetkých pacientov s Addisonovou chorobou a všetkých subjektov kontrolnej skupiny boli vyšetrené základné parametre Ca-Ph metabolizmu – kalcium a fosfor v sére (sCa, sPh), intaktný parathormón (PTH-I), 25-hydroxyvitamín D (25OH-vitamín D), kostné markery – kostný izoenzym alkalické fosfatázy (OSTA), osteokalcín (OCA), RANKL, osteoprotegerín (OPG) a steroidné hormóny – plazmatický kortizol (FP), voľný močový kortizol za 24 hodín (FM), celkový testosterón (TT), estradiol (E₂), 17-hydroxyprogesterón (17OH-P), dehydroepiandrosterón (DHEA) a jeho sulfát (DHEAS).

Tabuľka 1

Porovnanie početného zastúpenia denzitometrických nálezov nezníženej kostnej hustoty, osteopénie a osteoporózy u žien sledovanej skupiny a kontrolného súboru

	Addisonova choroba		Kontrolná skupina	
Premenopauzálna	(n = 17)		(n = 18)	
Normálny nález	9	(52,9 %)	7	(38,9 %)
Osteopénia	8	(47,1 %)	10	(55,5 %)
Osteoporóza	0	(0 %)	1	(5,6 %)
Postmenopauzálna	(n = 17)		(n = 18)	
Normálny nález	2	(11,7 %)	7	(38,9 %)
Osteopénia	12	(70,6 %)	9	(50,0 %)
Osteoporóza	3	(17,7 %)	2	(11,1 %)

Tabuľka 2

Hodnoty steroidných hormónov u mužov u žien sledovanej skupiny a kontrolného súboru

	Ženy		Muži	
	Addisonova choroba	Kontrolná skupina	Addisonova choroba	Kontrolná skupina
E ₂ [nmol/l]	0,30 ± 0,19*	0,49 ± 0,27	0,15 ± 0,08	0,24 ± 0,11
TT [nmol/l]	1,1 ± 0,6***	3,1 ± 1,0	16,5 ± 6,7	24,3 ± 7,2
17OH-P [nmol/l]	1,3 ± 0,5***	5,1 ± 2,4	2,0 ± 0,7***	5,6 ± 1,6
DHEA [nmol/l]	2,8 ± 0,6***	30,3 ± 17,1	5,0 ± 3,3***	40,2 ± 15,4
DHEAS [μmol/l]	0,30 ± 0,11***	3,5 ± 1,4	0,87 ± 0,56**	2,34 ± 1,12

(Vysvetlivky: E₂ – estradiol; TT – celkový testosterón; 17OH-P – 17-hydroxyprogesterón; DHEA – dehydroepiandrosterón; DHEAS – dehydroepiandrosterón-sulfát; x – priemer; SD – smerodatná odchýlka; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

DHEA a DHEAS. U mužských pacientov s hypokorticismom boli signifikantne znížené sérové hladiny 17OH-P, DHEA a DHEAS, hodnoty TT a E₂ sa nelíšili od hladín týchto hormónov u mužov kontrolnej skupiny (tabulka 2).

Výšetrením parametrov Ca-Ph metabolizmu a kostných markerov boli ozrejmené signifikantne znížené hladiny sCa, zvýšené hladiny 25-OH-vitamínu D, OCA a OSTA u žien s hypokorticismom a OCA u mužov. Ostatné sledované parametre (sPh, PTH-I, RANKL a OPG) boli v porovnaní s kontrolným súborom bez štatisticky významnej zmeny (tab. 3). Priemerná hodnota RANKL bola u pacientov s Addisonovou chorobou zvýšená iba nesignifikantne, avšak po-

mer RANKL/OPG bol u žien ako aj mužov s hypokorticismom oproti kontrolnej skupine výrazne vyšší (ženy 3,10 vs. 2,57, $p < 0,01$; resp. muži 3,62 vs. 1,93, $p < 0,001$).

U podskupiny pacientov s dennou dávkou HCT > 25 mg bola BMDlumb nižšia a štatisticky významne sa líšila od BMDlumb pacientov s dávkou ≤ 25 mg HCT denne ($0,943 \pm 0,162 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,832 \pm 0,153 \text{ g/cm}^2$, $p < 0,05$). Aj samotný výskyt osteoporózy (17,6 % : 6,9 %) bol u podskupiny pacientov s dávkou HCT > 25 mg denne nápadne percentuálne vyšší, a to na úkor normálnych nálezov (23,5 % : 34,5 %); zastúpenie pacientov s kostnou denzitou v pásme osteopénie bolo u oboch skupín identické (58,8 % : 58,6 %).

Nezistili sme koreláciu hodnôt kostných markerov s dávkou GK substitučnej liečby, ani s dĺžkou jej užívania. Dávka HCT korelovala s telesným povrchom pacientov ($r = 0,44$, $p < 0,001$) (obr. 1), nedokázali sme však vzťah medzi BMD a dávkou HCT v mg (obr. 2), resp. dávkou HCT prepočítanou na kg telesnej hmotnosti. Nepreukázali sme žiadnu závislosť BMD od dĺžky podávania substitučnej liečby (obr. 3). Po rozdelení sledovanej skupiny na 5-ročné obdobia užívania liečby boli počty pacientov s nálezmi osteoporózy/osteopénie/nezníženej kostnej hustoty takmer identické – v skupine pacientov liečených < 5 rokov 1/7/7, u pacientov liečených 5–9 rokov 1/7/2, u pacientov liečených 10–15 rokov 1/8/3, resp. u pacientov liečených ≥ 15 rokov 1/5/2.

Diskusia

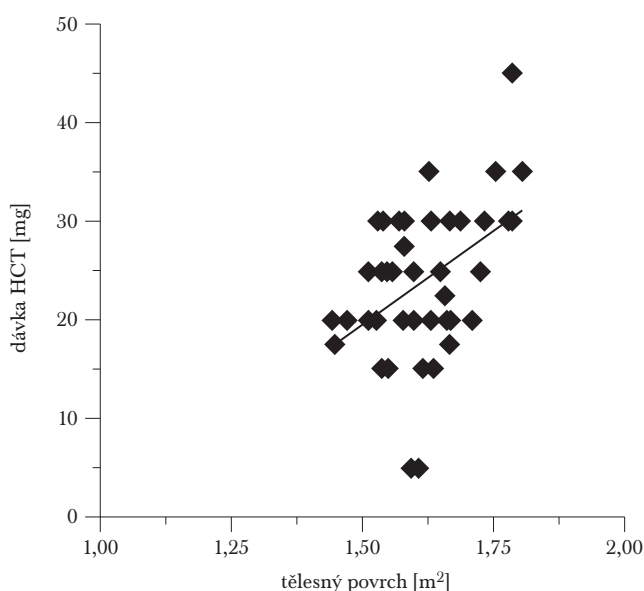
Aktuálna štúdia hodnotí súvislosti medzi kostnou denzitou, kostnými markermi, parametrami Ca-Ph metabolizmu a hormonálnymi ukazovateľmi činnosti nadobličiek pri adrenokortikálnej insuficiencii, t.j. ochorení, ktoré sa prejavuje deficitom GK, mineralokortikoidov a androgénov.

V súlade s očakávaním, výsledky hormonálnych vyšetrení u pacientov s Addisonovou chorobou poukázali na signifikantne znížené hladiny androgénov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Tak u žien, ako aj mužov boli znížené predovšetkým hladiny typických adrenokortikálnych steroidov (DHEA, DHEAS), pričom hladiny týchto steroidov boli u pacientov oboch pohlaví znížené pod dolnú hranicu príslušných referenčných rozmedzí. Signifikantne nižšie hladiny estrogénov u pacientiek sledovanej skupiny je možné dávať do priameho súvislosti s adrenálnou insuficienciou. Tvorba estrogénov pri ovariálnej insuficiencii je závislá od činnosti nadobličiek – androgény sa menia na estrogény účinkom aromatázy: testosterón sa mení na estradiol, androstendión na estrón [17]. V prípade hypokorticismu je uvedená konverzia minimálna, a teda deficit estrogénov sa môže prehlbovať. O deficite androgénov v kombinácii s nízkymi hladinami estrogénov ako príčine výrazného zníženia kostnej hmoty u postmenopauzálnych žien s Addisonovou chorobou referoval vo svojej práci už Devogelaer et al. [12]. Sekrécia androgénov má teda u žien dôležitú úlohu pri udržiavaní kostnej hmoty najmä v postmenopauze.

Testosterón je hlavným sexuálnym steroidom u mužov. Podľa predpokladov, nepozorovali sme pokles hladín testosterónu u mužských pacientov s hypokorticismom. Lokalizácia dominantnej tvorby testosterónu v pohlavných žľazách tak predstavuje ochranný mechanizmus pred stratou kostnej

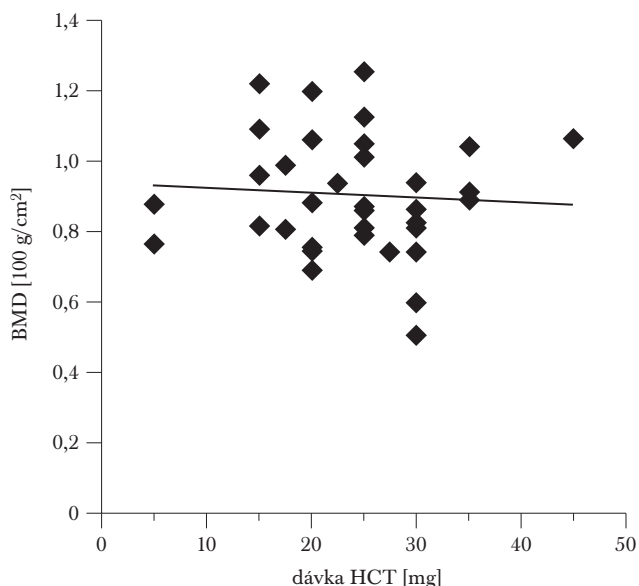
Obr. 1

Korelácia dávky hydrokortizonu a telesným povrchom pacientov



Obr. 2

BMD v lumbálnej oblasti v závislosti od dávky hydrokortizonu



hmoty v dôsledku deficitu ostatných (prevažne adrenokortikálnych) androgénov.

Nález signifikantne znížených hladín sCa (aj keď v pásme referenčného rozpätia) v sledovaných skupinách žien oproti kontrolám možno vysvetliť účinkom exogénne podávaného GK (HCT) spolu s deficitom estrogénov. Najmä rané dávky HCT pri substitučnej liečbe hypokorticismu bývajú relatívne vyššie, čo môže vyvolávať krátkodobý prebytok kortizolu. Adekvátnosť dávok HCT hodnotená podľa primeraných hladín plazmatického kortizolu, resp. voľného močového kortizolu bola dôvodom, prečo sme v našom súbore pacientov Addisonovou chorobou nezaznamenali signifikantne vyššie hladiny PTH-I.

Otázny je nález signifikantne zvýšených hladín 25-OH-vitamínu D. Do úvahy pripadá ich relatívny nadbytok v súvislosti s kompenzačnými mechanizmami Ca-Ph metabolizmu. Výsledky kostných markerov poukázali na zvýšený kostný obrat pri kortikoidnej substitučnej liečbe hypokorticismu. OCA s polčasom 5 minút je pravdepodobne ukazovateľom akútnych zmien kostného metabolizmu [18]; v skupine pacientov s adrenálnou insuficienciou boli hladiny OCA oproti kontrolnej skupine vyššie (u žien signifikantne), avšak ešte v pásme referenčnej normy. V odbornej literatúre existujú práce referujúce o normálnych hladinách OCA u pacientov s Addisonovou chorobou [14,15], chýba však porovnanie s kontrolnou skupinou. U žien bol zvýšený aj ďalší osteoformačný marker – OSTA. Len v jednej kazuistike [19] je uvádzaný nález vyšších hladín OCA a OSTA.

Hladiny RANKL u pacientov s Addisonovou chorobou boli oproti kontrolnému súboru nesignifikantne zvýšené. Hladinami OPG sa pacienti síce neodlišovali od kontrolných subjektov, zaznamenali sme však signifikantne zvýšený pomer RANKL/OPG v porovnaní s kontrolou, čo svedčí pre relatívny nedostatok OPG. Výsledky zatiaľ nie je možné porovnať s inými dátami, keďže RANKL, OPG resp. ich pomer u pacientov s hypokorticismom sme vyšetrovali pravdepodobne ako prví.

Zastúpením nálezov osteoporózy a osteopénie sa súbor pacientov s hypokorticismom nelíšil od kontrolnej skupiny. Aj literárne údaje sú podobné. Výnimkou je práca popisujúca výskyt osteoporózy u 58 % vyšetrených pacientov s Addisonovou chorobou [13], ale vzhľadom k malému súboru možno v Heurexovej práci predpokladať chybu malých čísel. Ostatní autori poukazujú skôr na možnosť znižovania kostnej hmoty u niektorých podskupín svojich súborov pacientov s hypokorticismom.

Práce Wichersa et al. [20,21] boli zamerané na zistenie účinku rôznej dávky substitučnej liečby na kostný obrat – pri denných dávkach 15, 20, 30 mg HCT autori nezaznamenali žiadne zmeny laboratórnych parametrov okrem OCA, hladiny ktorého sa pri vyšších dávkach substitučnej liečby znižovali. Analýzou nášho súboru sme overili skutočnosť, že dávka HCT > 25 mg denne negatívne ovplyvňuje BMD. Pacienti liečení vyššími dávkami HCT mali signifikantne nižšiu BMD_{lumb} než skupina s dennou dávkou HCT ≤ 25 mg, nedokázali sme negatívny vplyv vyšších dávok HCT na BMD_{fore}.

V našej štúdii sme nepotvrdili koreláciu BMD s veľkosťou dávky HCT, ani s dĺžkou podávania substitučnej liečby. Výsledky sa tak nelíšia od záverov anglických autorov ktorí

sledovali markery kostného obratu u pacientov s primárnym i sekundárnym hypokorticismom počas liečby GK. Títo tak tiež nezistili zvýšené riziko osteoporózy pri adekvátnom individuálnom dávkovaní [22].

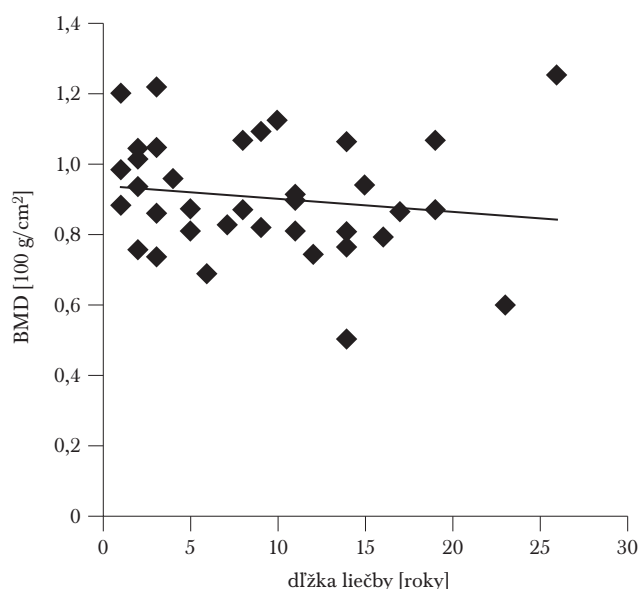
Zellisen a kol. v „klasickej“ práci s najväčším počtom pacientov s Addisonovou chorobou uvádzajú, že existuje lineárna korelácia medzi dávkou HCT kalkulovanou na kg telesnej hmotnosti a BMD [9], čo svedčí pre riziko zvýšenej straty kostnej hmoty pri dlhodobom užívaní GK už v minimálnych (substitučných) dávkach. Výsledky našej práce podporujú skôr závery Chikadu a spol. [16], ktorí nezistili žiadnu koreláciu medzi BMD, dávkou HCT, dĺžkou liečby alebo kumulatívnou dávkou HCT. V ich práci autori nezistili žiadne štatisticky signifikantné súvislosti medzi BMD a vekom a preto vyvodzujú, že dlhodobá GK substitučná liečba u pacientov s hypokorticismom neindukuje zvýšenú stratu kostnej hmoty [16]. Štúdia však zahŕňala pacientov s centrálnym aj periférnym hypokorticismom, navyše dávky HCT u pacientov boli pomerne nízke.

Na rozdiel od starších prác Florkowskeho et al. [11], resp. Devogelaera et al. [12] sme nepozorovali nižšie hodnoty BMD u žien s hypokorticismom sumárne, ani v podskupine postmenopauzálnych žien. Výsledkami sa naša práca zaraďuje medzi štúdie, ktoré nepotvrdili rozdiely BMD medzi sledovanou a kontrolnou skupinou všeobecne [15], ani vo vyššom veku [14]. Dôvodom môže byť frekventná kontrola adekvátnosti GK substitučnej liečby u našich pacientov a súčasný trend podávania čo najnižších, pacientami subjektívne dobre tolerovaných dávok GK s minimalizáciou dôsledkov ich nadbytku.

Záver

V štúdii 46 pacientov s primárnou adrenokortikálnou insuficienciou sme nezistili zvýšený výskyt osteoporózy a osteopénie v porovnaní s kontrolným súborom. Nepotvrdili sme závislosť BMD od dávky HCT, dávky kalkulovanej

Obr. 3
BMD v lumbálnej oblasti v závislosti od dĺžky trvania substitučnej liečby hydrokortizonom



na kg telesnej hmotnosti, resp. signifikantnú koreláciu BMD s dĺžkou trvania substitučnej liečby. Napriek tomu, že sme dokázali signifikantne vyššie hladiny osteoformačných markerov OCA a OSTA a nižšie hladiny sCa u žien, nebol zistený zvýšený úbytok kostnej denzity u žien s hypokortizmom vo fertilnom období, ani po menopauze v porovnaní s kontrolnou skupinou premenopauzálnych, resp. postmenopauzálnych žien bez hypokortizmu.

Hladinami RANKL ani OPG sa pacienti s Addisonovou chorobou neodlišovali od kontrolných subjektov, zvýšený pomer RANKL/OPG však svedčí pre relatívny nedostatok OPG. Možno tak predpokladať, že pacienti s GK substitučnou liečbou majú napriek adekvátnej substitúcii zvýšený kostný obrat, a tým aj relatívne vyššie riziko znižovania BMD. Potenciálne riziko znižovania BMD predstavujú vyššie dávky GK substitučnej terapie (HCT v dávke > 25 mg denne) a typická konštelácia steroidov (výrazne znížené adrenokortikálne androgény DHEA a DHEAS, u žien aj E₂).

Literatúra

- Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Int J Fertil Womens Med* 2001;46:190–205.
- Payer J, Killinger Z. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza. *Rheumatologia* 1997;11:225–227.
- Hampson G, Bhargava N, Cheung J, Vaja S, Seed PT, Fogelman I. Low circulating estradiol and adrenal androgens concentrations in men on glucocorticoids: a potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis. *Metabolism* 2002;51:1458–1462.
- Adinoff AD, Hollister Jr. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Eng J Med* 1983;309:265–268.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol* 2000;39:1383–1389.
- Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol* 2005;63:483–492.
- Esteban NV, Loughlin T, Yerge AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39–45.
- Kenny FM, Preeyasombat C, Migeon CJ. Cortisol production rate. II. Normal infants, children, and adults. *Pediatrics* 1996;37:34–42.
- Zelissen PM, Crougts RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994;120:207–210.
- Braatvedt GD, Joyce M, Evans M, Clearwater J, Reid IR. Bone mineral density in patients with treated Addison's disease. *Osteoporos Int* 1999;10:435–440.
- Florkowski CM, Holmes SJ, Elliot JR, Donald RA, Espiner EA. Bone mineral density is reduced in female but not male subjects with Addison's disease. *N Z Med J* 1994;107:52–53.
- Devogelaer JP, Crabbe J, Nagant de Deuxchaisnes C. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:798–800.
- Heureux F, Maiter D, Boutsen Y, Devogelaer JP, Jamart J, Donckier J. Evaluation of corticosteroid replacement therapy and its effect on bones in Addison's disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61:179–183.
- Jodar E, Valdepenas MP, Martinez G, Jara A, Hawkins F. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:617–620.
- Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepenas MP, Larrodera L, Lopez MB, Papapietro K, Jara A, Hawkins F. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner* 1994;26:9–17.
- Chikada N, Imaki T, Hotta M, Sato K, Takano K. An assessment of bone mineral density in patient with Addison's disease and isolated ACTH deficiency treated with glucocorticoid. *Endocr J* 2004;51:355–360.
- Kreze A, Langer P, Klimeš I, Lichardus B. Praktická endokrinológia, Bratislava, SAP, 1993:549.
- Broulík P. Osteoporóza. Praha, Maxdorf, 1999:172.
- Aringer M, Vierhapper H, Graninger MT, Bernecker P, Smolen JS, Pietschmann P. Successful treatment of high turnover osteoporosis in a patient with adrenocortical insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:334–337.
- Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmuller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:759–765.
- Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmuller D. How hydrocortisone substitution influences the quality of life and the bone metabolism of patients with secondary hypocortisolism. *Eur J Clin Invest* 2000;30 Suppl. 3:55–57.
- Peacery SR, Guo CY, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, Weetman AP. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:255–261.