

Výskyt osteoporózy u pacientov na substituční léčbě hypokorticismu u Addisonovy choroby

Peter Vaňuga, Ivana Ságová

Národní endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

Úvod: Pacienti s primární adrenální insuficiencí vyžadují dlouhodobou glukokortikoidní substituční léčbu, která může být příčinou vzniku osteoporózy.

Cíle práce: Cílem práce bylo posouzení vlivu glukokortikoidní substituční léčby na kostní hustotu (BMD), parametry kalciovo-fosfátového (Ca-P) metabolismu a vybrané kostní markery.

Pacienti a metody: Študiijní skupinu tvořilo 46 pacientů s Addisonovou chorobou (12 mužů, 17 pre- a 17 postmenopauzálních žen), kontrolní skupinu tvořilo 44 zdravých jedinců (8 mužů, 16 pre- a 16 postmenopauzálních žen). U všech byly vyšetřeny parametry Ca-P metabolismu, kostní markery a nadobličkové hormony. BMD byla stanovena metodou DXA v oblasti lumbální chrčtice (BMDlumb) a v oblasti předlaktia (BMDfore).

Výsledky: Nepotvrdili jsme zvýšenou prevalenci osteoporózy resp. osteopénie u pacientů s Addisonovou chorobou. Hodnoty BMD nekorelovaly s dávkami hydrokortizonu (HCT), dávkami HCT kalkulovanými na tělesnou hmotnost a tělesný povrch a s délkou trvání substituční léčby. Pacienti s dennou dávkou HCT > 25 mg měli signifikantně nižší BMD v lumbální oblasti oproti skupině léčené s dennou dávkou HCT ≤ 25 mg. V študiijní skupině jsme zaznamenali snížené hladiny adrenálních androgénů, u žen i estradiolu. U žen s Addisonovou chorobou byla přítomná snížená hladina sérového kalcia a zvýšená hladina osteokalcínu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy a 25-hydroxyvitamínu D. U pacientů s Addisonovou chorobou byl potvrzen zvýšený poměr RANKL/OPG v porovnání s kontrolní skupinou.

Závěr: Glukokortikoidní substituční léčba není významným rizikovým faktorem zvýšené prevalence osteoporózy u pacientů s Addisonovou chorobou, protože jen fyziologicky nahradí deficit endogenního kortizolu. Zvýšený poměr RANKL/OPG může svědčit o relativní nedostatek OPG. Možná tak předpokládat, že pacienti ženského pohlaví mají naproti adekvátní substitučii zvýšený kostní obrát, a tím i relativně vyšší riziko snižování BMD. Potenciálně riziko představují vyšší dávky glukokortikoidní substituční terapie (HCT v dávce > 25 mg denně) a typická konstelace steroidů (snížené adrenokortikální androgény DHEA a DHEAS, u žen i estradiol).

Klíčové slova: Addisonova choroba, glukokortikoidní substituční terapie, kostní hustota, osteoporóza.

Introduction: Patients with primary adrenal insufficiency receive long – term glucocorticoid replacement therapy, which may cause osteoporosis

Aim of the study: The aim of the study was to assess the effect of glucocorticoid replacement therapy in patients with Addison's disease on bone mineral density (BMD), parameters of calcium – phosphate (Ca-P) metabolism as well as on bone turnover markers.

Patients and methods: The study group consisted of 46 patients with Addison's disease (12 men, 17 pre- and 17 postmenopausal women, the control group consisted of 44 healthy individuals (8 men, 16 pre- and 16 postmenopausal women). Ca-P metabolism parameters, bone turnover markers and adrenal hormones were examined in all groups. BMD was measured by dual-energy X-ray absorptiometry in the lumbar spine (BMD lumb) and forearm (BMD fore).

Results: We did not confirm an increased prevalence of osteoporosis and osteopenia in patients with Addison's disease. BMD values did not correlate with hydrocortisone (HCT) doses, HCT doses calculated on body weight and body surface area as well as with duration of substitution treatment. Patients with daily HCT doses > 25 mg had significantly lower BMD in lumbar spine compared with patients with daily HCT doses ≤ 25 mg. In study group we observed decreased levels of adrenal androgens, in women also es-

tradiol. Decreased level of serum calcium and increased level of osteocalcin, bone alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D were present in women with Addison's disease. RANKL/OPG ratio was higher in patients with Addison's disease compared with controls. **Conclusion:** Glucocorticoid replacement therapy is not a significant risk factor for development of osteoporosis in patients with Addison's disease, because this therapy only physiologically replaces endogenous cortisol deficiency. An increased RANKL / OPG ratio may indicate a relative lack of OPG. It is possible that female patients, despite adequate substitution, have an increased bone turnover and a relatively higher risk of decrease in BMD. Potential risks are higher doses of glucocorticoid replacement therapy (HCT > 25 mg daily) and a typical steroid constellation (decreased adrenocortical androgens DHEA and DHEAS and in women also estradiol).

Key words: Addison's disease, glucocorticoid replacement therapy, bone mineral density, osteoporosis.

Úvod

Primární adrenální insuficiencia (Addisonova choroba) je zriedkavé ochorenie, ktoré je spôsobené najčastejšie autoimunitnou deštrukciou kôry nadobličiek. Liečba Addisonovej choroby (AD) pozostáva zo substituční léčby mineralokortikoidmi a glukokortikoidmi, substituční glukokortikoidmi často prevyšuje ich fyziologickú produkciu v nadobličkách (1, 2). Súčasná terapia AD využíva rôzne generické glukokortikoidy (hydrokortizón, dexametazón, prednizón) bez štandardného liečebného režimu. Kortizolémia pri perorálnej substituční léčbe hydrokortizónom prudko stúpa na suprafyziologické hladiny po podaní s následným prudkým poklesom v priebehu niekoľkých hodín, čím dochádza k eliminácii fyziologického cirkadiálneho rytmu kortizolu (3). Možnosťou léčby u pacientov s AD je Chronocort – prípravok s riadeným uvoľňovaním hydrokortizónu podávaný 2x denne (ráno a večer) s napodobnením cirkadiálneho rytmu kortizolu, účinný aj na kontrolu nadbytku androgénov (4). Štúdie preukázali zhoršenie zdravotného stavu a kvality života u pacientov s Addisonovou chorobou, čo naznačuje, že substituční léčba nie je optimálna (5–7). Glukokortikoidy urýchľujú stratu kostnej hmoty inhibíciou osteoblastov, aktiváciou osteoklastov a inhibíciou intestinálnej resorpcie vápnika závislej od vitamínu D. U pacientov s Addisonovou chorobou je prítomný aj deficit androgénov, čo predstavuje ďalší rizikový faktor pre vznik osteoporózy. V patogenéze osteoporózy pri Addisonovej chorobe sa môžu uplatňovať aj zmeny v systéme RANK/RANKL (receptor aktivátor nukleárneho faktora kappa B / receptor aktivátor nukleárneho faktora kappa B ligand) a osteoprotegerín (OPG) (8). OPG a RANKL sú proteíny odvodené od osteoblastov, kľúčové pre reguláciu kostnej hmoty. RANKL stimuluje resorpciu kostí zvyšovaním diferenciácie, aktivácie a prežitia osteoklastov. OPG je návnadový receptor pre RANKL inhibujúci resorpciu kostí. Doposiaľ nemáme dostatočné množstvo informácií ohľadne individuálnej náchylnosti a jej významu v patogenéze glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy a to aj u pacientov s Addisonovou chorobou. Jedno-nukleotidové polymorfizmy v génoch riadiace metabolizmus aj účinok glukokortikoidov môžu byť zodpovedné za túto náchylnosť. Glukokortikoidy predstavujú substráty pre efluxný transmembránový transporťér P-glykoproteínu (kódovaný na ATP-binding cassette B1 (ABCB1) génu) (9–11). Polymorfizmy v tomto géne sú spájané so zmenenými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami mnohých liekov (12–15). Polymorfizmus rs1045642 v efluxnom transporťéri P-glykoproteínu je spojený s BMD u pacientov s Addisonovou chorobou a môže byť dôležitý pre náchylnosť na osteoporózu vyvolanú glukokortikoidmi (15). Hoci vysoké dávky steroidov sú známym rizikovým faktorom pre vznik osteoporózy, štúdie zaoberajúce sa kostnou denzitou

(BMD) u hypoadrenálnych pacientov na substituční kortikoterapii sú nejednoznačné (16–20). Taktiež hodnotenie markerov kostného obratu neposkytlo jednoznačný pohľad na špecifické vlastnosti kostného obratu u týchto pacientov (21–25). Na túto tému bolo doposiaľ realizované nedostatočné množstvo štúdií. V našej štúdii realizovanej v NEDU Ľubochňa sme posudzovali vplyv substituční glukokortikoidnej léčby u pacientov s Addisonovou chorobou na BMD, parametre kalciovo – fosfátového metabolizmu ako aj na markery kostného obratu.

Pacienti a metódy

Štúdiijnú skupinu tvorilo 46 pacientov (12 mužov, 17 žien v reprodukčnom veku a 17 postmenopauzálnych žien) s Addisonovou chorobou. Vekový priemer sledovanej skupiny bol $48,2 \pm 8,8$ 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 prípadoch podkladom ochorenia autoimunitná adrenalitída, v 1 prípade X-viazaná adrenoleukodystrofia. Priemerná dĺžka trvania ochorenia bola $9,8 \pm 6,1$ roka. Pacienti s Addisonovou chorobou boli na adekvátnej substituční léčbe mineralokortikoidmi a glukokortikoidmi. Do štúdie boli zaradení iba pacienti so stabilizovanými dávkami HCT, bez podozrenia na inkompliance, poddávkovanie, resp. overdozáž substituční léčby HCT (dáta neuvádzané). Okrem substituční léčby hypokorticismu 22 pacientov zároveň užívalo levotyroxín ako substituční léčbu primárnej hypotyreózy; tri pacientky mali hormonálnu substituční terapiu. Vylúčení boli pacienti so súčasnou pozitívou autoprotilátok proti parietálnym bunkám a/alebo histologicky potvrdenou chronickou atrofickou gastritídou, resp. pozitívou autoprotilátok proti tkanivovej transglutamináze a/alebo histologicky diagnostikovanou celiakiou. Priemerná denná dávka HCT podávaného ako substituční léčba bola $23,9 \pm 8,3$ mg (s rozmedzím od 5 do 45 mg), priemerná denná dávka kalkulovalá 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). 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 léčba ovplyvňujúca 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 ako aj u kontrolnej skupiny boli realizované laboratorné vyšetrenia zo vzoriek krvi odobratých ráno nalačno o 8.00. Vyšetrené parametre boli následovné: 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), celkový testosterón (TT), estradiol (E2), 17-hydroxyprogesterón (17OH-P), dehydroepiandrosterón (DHEA) a jeho sulfát (DHEAS). Odbery krvi na stanovenie hladiny plazmatického kortizolu (FP) u pacientov s Addisonovou chorobou boli odoberané 2 hodiny po užití hydrokortizónu. U kontrolnej skupiny bol vyšetrený plazmatický kortizol (FP) o 8.00 nalačno. Okrem toho bol stanovený aj voľný močový kortizol za 24 hodín (FM). Všetky sledované biochemické a hormonálne parametre boli stanovené v centrálnom laboratóriu. Kvantitatívne stanovenie sCa a sPh bolo prevedené metódou fotometrie na prístroji Architect ci 8200 (A). Kostný izoenzym alkalické fosfatázy (OSTA) bol stanovený rádioimunometricky na prístroji Stratec Gama Counter SR 300 (RIA). Stanovenie FP bolo realizované imunoanalýzou, ktorá využíva fluorescenčnú polarizáciu (FPIA – Fluorescence Polarization Immunoassay) na prístroji Abbot Axym System (Ax). E2 a TT boli stanovené metódou chemiluminiscenčnej imunoanalýzy na mikročasticách (CMIA – Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) na prístroji Architect ci 8200. Androgény a ostávajúce markery kostného obratu sme stanovili enzýmovou imunoanalýzou na mikrodostičkách (EIA – Enzyme Immunoassay) na prístroji Elisa Tecan Miniswift (E). Vyšetrovacie kity pre stanovenie laboratorných parametrov na prístroji Architect ci 8200 boli od firmy Abbott Laboratories (USA), ostatné od DRG Instruments GmbH (Nemecko). BMD (g/cm^2) v oblasti predlaktia nedominantnej končatiny (BMDfore) a v oblasti lumbálnej chrbtice (BMDlumb) bola stanovená metódou duálnej emisnej röntgenovej absorpciometrie (DXA) prístrojom Osteocore firmy MediLink. Nameraná kostná hustota bola podľa kritérií WHO v zmysle hodnotenia T skóre klasifikovaná ako pásmo osteoporózy (T skóre $< -2,5$ SD), osteopénie (T skóre v rozpätí $-1,0$ až $-2,5$ SD), resp. ako normálny nález (T skóre $> -1,0$ SD). Pri štatistickej analýze boli použité štandardné štatistické metodiky pre hodnotenie štatistickej významnosti (t-test, Mann-Whitneyho test) a korelácie (Spearmanov test), výpočty boli realizované počítačovým programom Sigma Stat v 2.01.

Výsledky

Pri dávkovo stabilizovanej a adekvátnej substituční léčbě HCT bola priemerná bazálna hodnota plazmatického kortizolu stanovená

o 08.00 hod. u všetkých pacientov v norme (515 ± 128 nmol/l), v norme boli aj hladiny voľného močového kortizolu stanoveného vo vzorke z celodenne zbieraného moču (278 ± 120 nmol/24 hod) – t.j. korekcia hypokorticismu bola adekvátna a nebola zistená štatistická odchýlka od hodnôt kontrolného súboru. Tyreoidálny status všetkých pacientov užívajúcich levotyroxín bol bez odchýlky, tj. v pásme eutyreózy. Z celkového počtu 46 pacientov s Addisonovou chorobou bolo u 14 (30,4%) z nich zistený normálny denzitometrický nález, u 27 pacientov (58,7%) bola potvrdená osteopénia, v 5 prípadoch (10,9%) osteoporóza. Tieto výsledky sa nelíšili od zastúpenia nálezov nezníženej kostnej hustoty (14 prípadov; 31,8%), osteopénie (25; 56,8%), resp. osteoporózy (5; 11,4%) v kontrolnom súbore. U žien sledovanej skupiny bol normálny nález ozrejmý v 11 prípadoch (32,4%), osteopénia v 20 prípadoch (58,8%) a osteoporóza u 3 pacientiek (8,8%); u mužov boli nálezy nezníženej denzity, osteopénie a osteoporózy konštatované u troch (25%), siedmich (58,3%), resp. dvoch pacientov (16,7%). Porovnanie početného zastúpenia denzitometrických nálezov v zmysle nezníženej kostnej hustoty, osteopénie a osteoporózy v podskupinách premenopauzálnych a postmenopauzálnych žien sledovanej skupiny a kontrolného súboru je uvedené v tab. 1. Priemerné hodnoty BMDlumb a BMDfore u pacientov s hypokorticismom boli bez signifikantného rozdielu oproti hodnotám kontrolného súboru (BMDlumb $0,902 \pm 0,130$ g/cm^2 vs. BMDlumb $0,871 \pm 0,127$ g/cm^2 ; $p > 0,05$), resp. BMDfore $0,344 \pm 0,070$ g/cm^2 u pacientov vs. BMDfore $0,343 \pm 0,050$ g/cm^2 u kontrol; $p > 0,05$). Z vyšetrených steroidov sme zistili signifikantne znížené hladiny E2 u žien s hypokorticismom a to nielen v postmenopauze ($p = 0,011$), ale aj v premenopauze ($p = 0,031$). Ženy mali signifikantne znížené hladiny TT, 17OH-P, 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 (tab. 2). Vyšetrením parametrov Ca-Ph metabolismu a kostných markerov boli ozrejmé 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 pomer 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, $p < 0,001$) (tab. 3). U podskupiny pacientov s dennou dávkou HCT > 25 mg bola BMDlumb nižšia a štatisticky významne sa

Tab. 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%)

Tab. 2. Hodnoty steroidních hormonů u mužů u žen sledované skupiny a kontrolního souboru

	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

Vysvětlivky: E₂ – estradiol; TT – celkový testosteron; 17OH-P – 17-hydroxyprogesteron; DHEA – dehydroepiandrosteron; DHEAS – dehydroepiandrosteron-sulfát; x – průměr; SD – směrodatná odchylka; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; výsledky vyznačené **tučně** představují hodnoty pod dolnou hranicí referenční normy

Tab. 3. Hodnoty steroidních hormonů u mužů a žen sledované skupiny a kontrolního souboru

	Ženy		Muži	
	Addisonova choroba	Kontrolná skupina	Addisonova choroba	Kontrolná skupina
RANKL [pmol/l]	7,31 ± 6,44	6,31 ± 3,01	9,42 ± 8,26	4,70 ± 0,46
OPG [pmol/ml]	2,36 ± 0,62	2,45 ± 1,16	2,60 ± 1,76	2,44 ± 0,72
RANKL/OPG	3,10**	2,57	3,62***	1,93
OCA [ng/ml]	15,1 ± 6,2***	7,3 ± 3,3	11,6 ± 4,4**	6,2 ± 6,0
25OH-D [nmol/l]	121 ± 78***	55 ± 33	89 ± 45	73 ± 26
sCa [mmol/l]	2,29 ± 0,09**	2,35 ± 0,06	2,38 ± 0,06	2,41 ± 0,04
sPh [mmol/l]	1,29 ± 0,15	1,29 ± 0,10	1,28 ± 0,17	1,29 ± 0,11
PTH-I [pmol/l]	2,29 ± 1,73	2,88 ± 1,42	5,36 ± 2,33	5,28 ± 1,28
OSTA [ng/ml]	10,29 ± 4,42***	7,66 ± 3,29	11,31 ± 3,20	12,71 ± 3,63

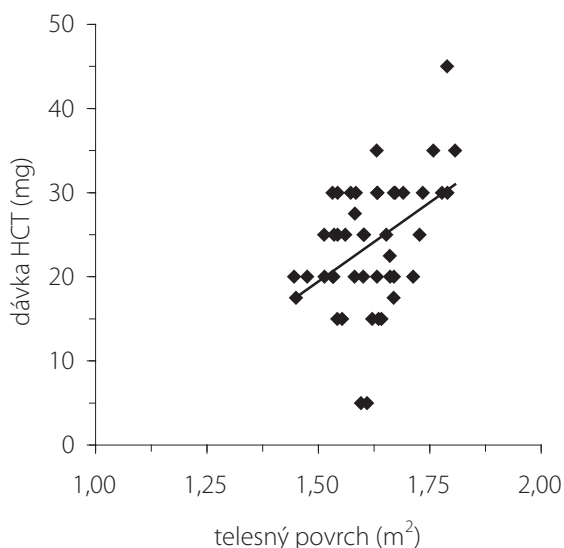
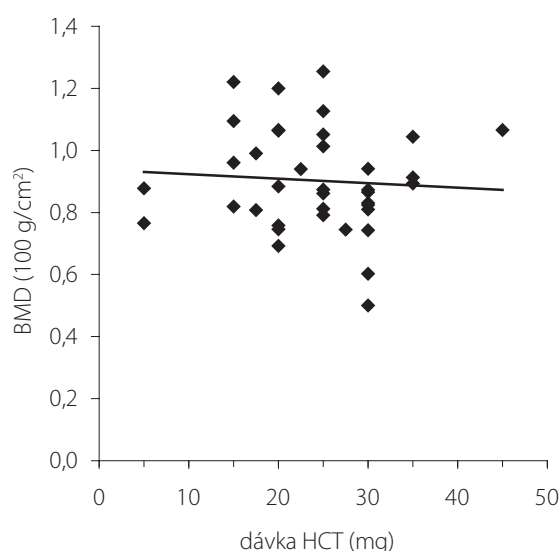
Vysvětlivky: RANKL – ligand aktivátora receptoru nukleárního faktora κ B; OPG – osteoprotegerin; OCA – osteokalcin; 25OH-vitamin D – 25-hydroxyvitamin D; sCa – sérový kalcium; sPhos – sérový fosfor; PTH-I – intaktní parathormon; OSTA – kostní izoenzym alkalické fosfatázy; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

líšila od BMDlumb pacientů s dávkou ≤ 25 mg HCT denně (0,943 ± 0,162 g/cm² vs. 0,832 ± 0,153 g/cm², p < 0,05). Až samotný výskyt osteoporózy (17,6 % : 6,9 %) byl u podskupiny pacientů s dávkou HCT > 25 mg denně nápadně procentuálně vyšší, a to na úkor normálních nálezů (23,5 % : 34,5 %); zastupení pacientů s kostní densitou v pásmu osteopénie bylo u obou skupin identické (58,8 % : 58,6 %). Nezjistili jsme korelaci hodnot kostních markerů s dávkou GK substituční léčby, ani s délkou její užívání. Dávka HCT korelovala s telesným povrchem pacientů (r = 0,44, p < 0,001) (Obr. 1), nedokázali jsme však vztah mezi BMD a dávkou HCT v mg (Obr. 2), resp. dávkou HCT přepočítanou na kg telesné hmotnosti. Nepreukázali jsme žádnou závislost BMD od délky podávání substituční léčby (Obr. 3). Po rozdělení sledované skupiny na 5-ročné období užívání léčby byli počty pacientů s nálezi

osteoporózy/osteopénie/neznížené kostní hustoty takmer identické – v skupině pacientů léčených < 5 roků 1/7/7, u pacientů léčených 5–9 roků 1/7/2, u pacientů léčených 10–15 roků 1/8/3, resp. u pacientů léčených ≥ 15 roků 1/5/2.

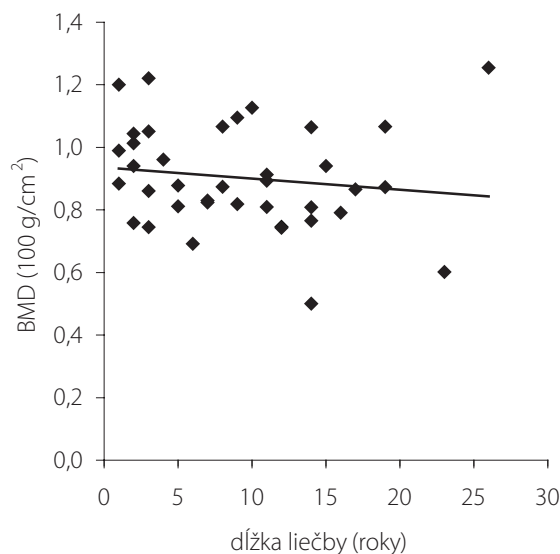
Diskusia

V naší studii jsme posuzovali vliv substituční glukokortikoidní léčby u pacientů s Addisonovou chorobou na kostní densitu, markery kostního obrátu jako aj na parametre kalciovo – fosfátového metabolismu. Nepotvrdili jsme zvýšenou prevalenci osteoporózy resp. osteopénie u pacientů s Addisonovou chorobou na substituční glukokortikoidní léčbě v porovnání s kontrolnou skupinou. Doposiaľ realizované štúdie nám nedávajú jednoznačné závery. Väčšina z týchto

Obr. 1. Korelácia dávky hydrokortizonu s telesným povrchem pacientov**Obr. 2.** BMD v lumbálnej oblasti v závislosti od dávky hydrokortizonu

štúdií bola obmedzená malým počtom pacientov a vykazovali nekonzistentné nálezy medzi BMD, trvaním ochorenia, typom ako aj dennou dávkou glukokortikoidov. Niektoré preukázali zníženú BMD u všetkých pacientov s Addisonovou chorobou (26), niektoré u žien po menopauze (27, 28) alebo iba u mužov (29, 30), zatiaľ čo ďalšie nepotvrdili rozdiely medzi pohlaviami (31, 32). V najväčšej retrospektívnej štúdií Lovasa s kolektívom na celkovo 292 pacientoch s Addisonovou chorobou boli potvrdené signifikantne znížené BMD na krčku stehennej kosti a v lumbálnej oblasti v porovnaní so zdravými jedincami (5). Hlavnou nevýhodou predchádzajúcich štúdií boli pomerne vysoké dávky glukokortikoidov (30 mg HC denne), ktoré boli ++++ podávané týmto pacientom. V našej štúdií mali pacienti s dennou dávkou HCT > 25 mg signifikantne nižšiu BMD v lumbálnej oblasti oproti skupine liečenej s dennou dávkou HCT ≤ 25 mg. Nepreukázali sme závislosť medzi hodnotami BMD a dávkami HCT ako aj koreláciu medzi BMD a dĺžkou trvania ochorenia. V štúdií Zellisen a kolektívu bola potvrdená lineárna závislosť medzi dávkou HCT a hodnotami BMD (33). Na druhej strane v štúdií Chikadu s kolektívom táto závislosť nebola potvrdená (34). Z parametrov kalciovo-fosfátového metabolizmu sme zaznamenali zníženú hladinu sérového kalcia u pacientov s Addisonovou chorobou v porovnaní so zdravými kontrolami, čo dávame do súvislosti s účinkom exogénne podávaných glukokortikoidov spoločne s deficitom estrogénov. Spomedzi vyšetrených markerov kostného obratu mali pacienti s Addisonovou chorobou zvýšený osteokalcín (OCA) ako aj kostný izoenzym alkalické fosfatázy (OSTA), čo svedčí pre zvýšený kostný obrat u týchto pacientov. Nebol zachytený signifikantný rozdiel medzi hladinami RANKL a OPG medzi pacientami s Addisonovou chorobou a kontrolným súborom. Zaznamenali sme však signifikantne zvýšený pomer RANKL/OPG v porovnaní s kontrolou, čo svedčí pre relatívny nedostatok OPG. Štúdie hodnotiace markery kostného obratu neposkytli jednoznačný pohľad na špecifické vlastnosti kostného obratu u týchto pacientov. Štúdie in vitro potvrdili supresívny efekt glukokortikoidov na syntézu OPG (35). Avšak v štúdií kolektívu Fichna a spol. bola potvrdená zvýšená hladina OPG u pacientov s Addisonovou chorobou na substituční kortikoterapii (3). Podľa niektorých klinických údajov navyše vedie krátkodobá systémová liečba glukokortikoidmi k rýchlemu poklesu OPG v sére počas prvých týždňov liečby, bez zmien sérových hladín vápnika, parathormónu (PTH) a alkalické fosfatázy ALP (36). Viaceré štúdie u pacientov s Cushingovým syndrómom (teda nadprodukciou kortizolu) potvrdili zvýšené hladiny OPG (37–39). Niektorí autori preto popisujú bimodálne správanie OPG v reakcii na prebytok glukokortikoidov: rýchly počiatočný pokles OPG, ktorý odráža supresívny účinok na osteoblasty s nasledným kompenzačným dlhotrvajúcim zvýšením syntézy OPG na ochranu kosti pred škodlivým vplyvom steroidov (39). To by bolo v súlade so skorým závažným znížením BMD v prvých mesiacoch systémovej liečby glukokortikoidmi a oveľa pomalším poklesom kostnej hmoty pozorovaným v neskoršom období (40). V súlade s očakávaním sa u pacientov s Addisonovou chorobou potvrdili signifikantne znížené hladiny androgénov v porovnaní s kontrolnou skupinou. U oboch pohlaví boli znížené najmä hladiny adrenokortikálnych steroidov – DHEA, DHEAS. Signifikantne nižšie hladiny estrogénov u žien v študijnej skupine je možné dávať do priamej súvislosti s adrenálnou insuficienciou. Tvorba estrogénov pri ovariálnej insuficiencii je závislá od činnosti nadobličiek

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



– androgény sa menia na estrogen účinkom aromatázy: testosterón sa mení na estradiol, androstendión na estrón. V prípade hypokorticismu je uvedená konverzia minimálna, a teda deficit estrogénov sa môže prehľbovať. Testosterón je hlavným sexuálnym steroidom u mužov. Nepozorovali sme pokles hladín testosterónu u mužských pacientov s hypokorticismom, nakoľko dominantná tvorba testosterónu je v pohlavných žľazách. Nedostatok androgénov môže byť príčinou vzniku osteoporózy u pacientov Addisonovou chorobou. Predpokladá sa, že malé množstvá androgénov adrenálneho pôvodu môžu hrať úlohu pri udržiavaní kostnej hmoty (41). Účinky substitúcie jedného z adrenálnych androgénov dehydroepiandrosterónu (DHEA) na BMD u pacientov s Addisonovou chorobou boli nejednoznačné (42, 43). Bola zaznamenaná korelácia medzi zníženou BMD a nízkymi hladinami cirkulujúceho DHEA u pacientov s hypopituitarizmom (44), žien pred a po menopauze (45) a pacientov s osteoporózou indukovanou glukokortikoidmi (46). Po dlhodobej (12 mesiacov) substituční liečbe DHEA sa u pacientov s AD sa BMD mierne zvýšila na krčku stehennej kosti, ale nie na iných miestach (47). Dalo by sa očakávať, že účinky nadobličkových androgénov budú oveľa výraznejšie u žien s AD ako u mužov, a to z dôvodu podstatne silnejšieho účinku testosterónu v porovnaní s adrenálnymi androgénmi na pevnosť kostí u mužov. Skutočnosť, že ženy s diagnostikovanou AD < 50 rokov (pred menopauzou) mali vyššie relatívne riziko zlomeniny bedrového kĺbu ako ženy s diagnostikovanou > 50 rokov (po menopauze) bez rozdielu viditeľného u mužov, môže naznačovať, že nedostatok nadobličkových androgénov u žien s AD je viac dôležitý, ako sa doteraz myslelo (47). Je dôležité zdôrazniť, že tieto korelácie neznamenajú príčinnú súvislosť. V budúcnosti bude potrebné zistiť kauzalitu týchto súvislostí, z toho vyplýva aj potreba ďalších prospektívnych štúdií na väčších súboroch pacientov.

Záver

V našej štúdií sme nepotvrdili zvýšenú prevalenciu osteoporózy resp. osteopénie u pacientov s Addisonovou chorobou na substituční glukokortikoidnej liečbe. Hodnoty kostnej denzity nekorelovali s dávkou

mi HCT ani s délkou trvání léčby. Potenciálně riziko představují vyšší dávky glukokortikoidnej substituční terapie (HCT v dávce > 25 mg denne) a typická konštelácia steroidov (znížené adrenokortikálne androgény DHEA a DHEAS, u žien aj estradiol). 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 znižovania BMD.

LITERATÚRA

1. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1059–1067.
2. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 483–492.
3. Fichna M, Zurawek M, Fichna P, Fryczynska M et al. Increased serum osteoprotegerin in patients with primary adrenal insufficiency receiving conventional hydrocortisone substitution 2012; 63: 677–682.
4. Chronocort® Phase 3 and Safety Extension Study results published in JCEM | Investor or Media Relations | Diurnal | Dedicated to developing hormone therapeutics, 2021. Dostupné na: www.diurnal.co.uk.
5. Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 993–1002.
6. Peacey SR, Guo C-Y, Robinson AM et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol* 1997; 46: 255–261.
7. Koetz KR, Ventz S, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on lowdose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 85–92.
8. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular disease. *JAMA* 2004; 292: 490–495.
9. Karssen AM, Meijer OC, Van Der Sandt IC, Lucassen PJ, De Lange EC, De Boer AG & De Kloet ER. Multidrug resistance P-glycoprotein hampers the access of cortisol but not of corticosterone to mouse and human brain. *Endocrinology* 2001; 142: 2686–2694.
10. Yates CR, Chang C, Kearbey JD, Yasuda K, Schuetz EG, Miller DD, Dalton JT & Swaan PW. Structural determinants of P-glycoprotein-mediated transport of glucocorticoids. *Pharmaceutical Research* 2003; 20: 1794–1803.
11. Pariente CM. The role of multi-drug resistance P-glycoprotein in glucocorticoid function: studies in animals and relevance in humans. *European Journal of Pharmacology* 2008; 583: 263–271.
12. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; 75: 13–33.
13. Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2005; 20: 391–414.
14. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV & Gottesman MM. A 'silent' polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315: 525–528.
15. Salama NN, Yang Z, Bui T & Ho RJ. MDR1 haplotypes significantly minimize intracellular uptake and transcellular P-gp substrate transport in recombinant LLC-PK1 cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; 95: 2293–2308.
16. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 535–541.
17. Stikkelbroeck NM, Oyen WJ, van der Wilt GJ, Hermus AR, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1036–1042.
18. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3926–3929.
19. Christiansen P, Mølgaard C, Muller J. Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2004; 61: 133–136.
20. Hagenfeldt K, Martin Ritzen E, Ringertz H, Helleday J, Carlstrom K. Bone mass and body composition of adult women with J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(1): 85–92.
21. Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepenas MP et al. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner* 1994; 26: 9–17.
22. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479–482.
23. Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess – possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 685–690.
24. Abdallah BM, Stilgren LS, Nissen N, Kassem M, Jorgensen HR, Abrahamsen B. Increased RANKL/OPG mRNA ratio in iliac bone biopsies from women with hip fractures. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 90–97.
25. Hofbauer LC, Hicok KC, Chen D, Khosla S. Regulation of osteoprotegerin production by androgens and anti-androgens in human osteoblastic lineage cells. *Eur J Endocrinol* 2001; 147: 269–273.
26. Heures F, Maïter D, Boutsens 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.
27. 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.
28. 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.
29. Zelissen PM, Croughs 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.
30. 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.
31. Jo' dar 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.
32. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 384–389.
33. Zelissen PM, Croughs 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.
34. 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.
35. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382–4386.
36. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479–482.
37. Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess – possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 685–690.
38. Dovio A, Allasino B, Palmas E, et al. Increased osteoprotegerin levels in Cushing's syndrome are associated with an adverse cardiovascular risk profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1803–1808.
39. Camozzi V, Sanguin F, Albiger N et al. Persistent increase of osteoprotegerin levels after cortisol normalization in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 85–90.
40. LoCasio V, Bonucci E, Imbimbo B et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990; 8: 39–51.
41. 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.
42. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–1020.
43. Lovas K, Gebre-Medhin G, Trovik TS et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1112–1118.
44. Miller KK, Biller BM, Hier J, Arena E, Klibanski A. Androgens and bone density in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2770–2776.
45. Osmanagaoglu MA, Okumus B, Osmanagaoglu T, Bozkaya H. The relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and bone mineral density, lipids, and hormone replacement therapy in premenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13: 993–999.
46. 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.
47. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 400–409.