

Aktivita osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička u pacientov s reumatoidnou artritídou

R. Imrich

Molekulárno-medicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.

Súhrn: Doposiaľ získané údaje naznačujú iba mierne zmeny vo funkcii osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička (HPA os) u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) na úrovni nadobličky, a to hlavne u pacientiek s premenopauzálnym vznikom ochorenia. Dôsledky týchto zmien HPA osi pre rozvoj RA nie sú úplne jasné. Zo širšieho pohľadu je možné zníženú odpoveď HPA osi počas chronického zápalu u RA považovať za istý adaptačný mechanizmus na chronické ochorenie.

Kľúčové slová: osa hypotalamus-hypofýza-nadoblička – reumatoidná artritída – chronický zápal

Activity of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in patients with rheumatoid arthritis

Summary: The controlled data accumulated so far support only subtle alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in rheumatoid arthritis (RA), mainly at the adrenal level, and particularly in a subset of premenopausal onset women. Consequences of the subtle HPA alterations in RA for the disease development remain unclear. From a broader perspective, the unresponsiveness of the HPA axis to chronic inflammation in RA can be simply considered an ongoing adaptation to chronic disease.

Key words: hypothalamic-pituitary-adrenal axis – rheumatoid arthritis – chronic inflammation

Úvod

Osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička (HPA os) je významným neuroendokrinným kontrolným mechanizmom, ktorý zasahuje do fungovania množstva základných funkcií predovšetkým do metabolickej a energetickej homeostázy organizmu. HPA os je považovaná aj za významný modulátor imunitného systému vzhľadom k silným imunomodulačným účinkom glukokortikoidov. Význam zmien v koncentrácii kortizolu v rámci normálneho fyziologického rozsahu na imunitné funkcie je však nejasný. Na druhej strane mediátory zápalu sú schopné aktivovať HPA os predovšetkým po ich akútnom podaní alebo vyplavení z miesta zápalu [1]. Menej je preskúmaný vplyv chronického účinku zápalových mediátorov na funkciu HPA osi, čo má veľký význam pri chronických zápalových ochoreniach, ako je napr. reumatoidná artritída (RA). Nadobličkové glukokortikoidy, ktoré sú vylučované ako odpoveď na ACTH, sú považované za kľúčový hormonálny regulátor imunity. Preto dysfunkcia HPA osi

by mohla byť dôležitá pre vznik a udržiavanie chronického zápalu u RA. Niektorí autori preto uvažujú, že vrodená alebo získaná znížená funkcia HPA osi by mohla byť predisponujúcim faktorom pre vývoj autoimunitných ochorení vrátane RA [2].

Porucha HPA osi u RA dôsledok chronického zápalu?

V minulosti boli zistené špecifické varianty génov asociované so zmenou vo funkcii HPA osi, ktoré viedli k suboptimálnemu vylučovaniu kortizolu na podnet [3]. Všeobecne však možno konštatovať, že gény HPA osi boli iba veľmi málo študované u pacientov s RA. Polymorfizmus v promotore génu pre kortikoliberín (CRH) bol jedným s prvých génov sledovaných u RA [4,5]. Avšak veľké asociačné štúdie neskôr nepotvrdili tieto staršie výsledky. Podobne ako u CRH, aj v prípade polymorfizmu glukokortikoidného receptora nebola potvrdená asociácia s RA [6]. V kontexte chronického zápalu by bolo možné očakávať zvýšenú funkciu HPA osi u pacientov s RA. Preto re-

latívne normálna koncentrácia kortizolu, ktorá je však nižšia ako by bolo možné očakávať vzhľadom k prebiehajúcej zápalu u RA, bola vysvetľovaná v súlade koncepciou relatívnej adrenálnej hypofunkcie [7,8]. Zápalové cytokíny ako také však majú modulačný účinok na funkciu všetkých etáží HPA osi. Preto časť miernych zmien pozorovaných u RA možno pripísať chronickému účinku cytokínov [9].

Klinické dôkazy o dysfunkcii HPA osi

Klinické štúdie ukazujú, že pacienti s RA majú síce normálnu funkciu HPA osi, ale vzhľadom k prebiehajúcej zápalu je relatívne znížená [8]. Hoci drobné zmeny v endokrinných parametroch boli zistené u týchto pacientov, ich význam pre moduláciu imunitného systému je nejasný [2,7,9]. Počas ostatných 2 dekád bolo venované veľké úsilie hľadaniu dôkazov nedostatočnej funkcie HPA osi, ktorá bola pred tým dokázaná u experimentálnych zvierat v modeli artritídy [10]. Prvé štúdie neukázali významné roz-

diely v metabolitoch steroidov v moči ani v cirkadiánnej koncentrácii kortizolu v plazme [11]. Zvýšený kortizol bol zistený u premenopauzálnych žien s RA, ktoré neboli liečené glukokortikoidmi [12]. Na druhej strane iná štúdia zistila porovnateľné koncentrácie kortizolu v sére pri zvýšených koncentráciách ACTH v porovnaní so zdravými kontrolami. V skupine 15 pacientov s klinickými symptómami kratšími ako 1 rok bola dokázaná zvýšená koncentrácia C-reaktívneho proteínu, sedimentácie, avšak normálny kortizol, ACTH a dehydroepiandrosterón (DHEA) v porovnaní s kontrolnou skupinou [13]. Autori tento nález interpretovali ako defekt funkcie HPA osi v skorých štádiách ochorenia vo vzťahu k prebiehajúcemu zápalu. Iná štúdia nenašla rozdiely v bazálnych koncentráciách kortizolu a DHEA, ale bola zistená znížená koncentrácia jeho sulfátu (DHEAS) [14].

Hodnotenie odpovedi HPA osi na podnety ukazujú nejednoznačné výsledky. Chikanza et al ukázali, že diurnálna koncentrácia kortizolu je nižšia u RA pacientov po operácii v porovnaní s pacientmi s osteoartrózou a osteomyelitídou [15]. CRH stimulačný test u týchto pacientov však bol porovnateľný s kontrolnou skupinou, čo naznačuje normálnu funkciu samotnej osi na úrovni hypofýzy a nadobličky a poruchu na úrovni hypotalamu [15,16]. Neskôr však podobná štúdia neukázala významnejšie rozdiely v kortizole počas operácie u RA v porovnaní s osteoartrózou [17].

Insulínová hypoglykémia ako „zlatý štandard“ dynamických testov funkcie HPA osi bola použitá vo viacerých štúdiách. V jednej z nich bol zistená mierne znížená intervalovo špecifická odpoveď kortizolu [18]. Ďalšia štúdia našla mierne zníženú odpoveď kortizolu v tomto teste [17]. Naopak naša skupina pozorovala tendenciu k zvýšenej odpovedi kortizolu počas hypoglykémie, pričom odpovede ACTH neboli rozdielne medzi skupinou s RA a zdravými kontrolami [19]. Sledovanie ba-

zálnej koncentrácie ACTH a kortizolu s následným podaním CRH u novodiagnostikovaných pacientov v inej štúdií nepotvrdilo predpokladané rozdiely medzi RA pacientmi a zdravými kontrolami [20]. Znížená odpoveď DHEA, avšak normálna odpoveď kortizolu po podaní ACTH naznačila, že porucha u pacientov s RA je na úrovni nadobličky [21]. Použitie fyziologických podnetov (bicyklová ergometria a psychologické testy) HPA osi ukázalo, že pacienti s RA majú tendenciu k nižšej odpovedi kortizolu v porovnaní so zdravými probandami [22].

Nadobličkové androgény u RA

V minulosti sa v literatúre objavil názor, že pacienti s RA by mohli mať mierne zníženú funkciu nadobličiek nezávisle od ochorenia, a táto hypofunkcia by mohla byť predisponujúcim faktorom k vzniku ochorenia. Zníženie tvorby steroidov by sa mal týkať predovšetkým zona reticularis, v ktorej sa tvoria androgény [23]. Mechanizmus, ktorým by dochádzalo k disociácii medzi tvorbou glukokortikoidov a nadobličkových androgénov, je však nejasný. Mohlo by ísť o funkčnú, ale aj anatomickú zmenu v zona reticularis.

Hodnotenie koncentrácií androgénov u RA pacientov viedlo k nálezu zníženého DHEAS predovšetkým u žien s premenopauzálnym vznikom ochorenia. U mužov s RA boli zistené znížené hladiny testosterónu [7]. Práca, v ktorej bola sledovaná hladina DHEAS v súrodeneckých pároch HLA identických dvojčiat, zistila nižšie DHEAS u súrodencov s RA v porovnaní so súrodencami bez tohto ochorenia [24]. Americká prospektívna štúdia zistila nižšie DHEAS u 35 žien, u ktorých sa neskôr vyvinula RA [7]. Avšak podobná štúdia vykonaná vo Fínsku tento nález nepotvrdila [25]. Je treba zdôrazniť, že zníženie nadobličkových androgénov bolo pozorované aj u pacientov s inými chronickými ochoreniami. V našej nedávnej štúdií sme sledovali, či kombinované zníženie bazálnych koncentrácií kor-

tizolu a DHEAS je prítomné častejšie u pacientov s RA. Naše výsledky ukazujú, že tento kombinovaný pokles bazálnych produktov nadobličky je asi 3-krát častejší u žien s RA ako u zdravých žien. To naznačuje, že istý deficit na úrovni nadobličky postihuje iba časť pacientov, a teda by nemuselo ísť čisto o dôsledok chronického zápalu na steroidogénu [26,27].

Záver

Napriek intenzívnemu výskumu údaje o funkcii HPA osi neukazujú jednoznačný obraz z hľadiska tvorby kortizolu. Avšak klinické dáta jednoznačne potvrdili pokles tvorby nadobličkových androgénov hlavne u žien s premenopauzálnym vznikom RA. Dôsledky týchto zmien pre funkciu imunitného systému nie sú úplne jasné, a preto je potrebné v budúcnosti venovať väčšie úsilie objasneniu vplyvu androgénov na vznik a udržiavanie chronického zápalu v RA. Zistená relatívna hypofunkcia HPA osi u pacientov s RA je pravdepodobne fyziologická adaptácia na prebiehajúci zápalový proces, avšak časť pacientov môže byť priamo predisponovaná k vzniku ochorenia mierne znížením funkcie HPA osi nezávisle od ochorenia samotného.

Podakovanie

Autor by chcel poďakovať prof. MUDr. RNDr. Luboslavovi Stárkovi, DrSc., za množstvo podnetných impulzov, ktoré priamo alebo nepriamo ovplyvnili prácu autora v oblasti neuroendokrinnéj regulácie HPA osi.

Táto práca bola podporená grantmi VEGA 2/0187/09, RASGENAS N00024, NFM/EEA grant SK0095 a CENDO SAV.

Literatúra

1. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 934-939.
2. Masi AT, Aldag JC. Integrated neuroendocrine immune risk factors in relation to rheumatoid arthritis: should rheumato-

logists now adopt a model of a multiyear, presymptomatic phase? *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 342–352.

3. Derijk RH. Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 340–352.
4. Fife M, Steer S, Fisher S et al. Association of familial and sporadic rheumatoid arthritis with a single corticotropin-releasing hormone genomic region (8q12.3) haplotype. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 75–82.
5. Baerwald CG, Mok CC, Tickly M et al. Corticotropin releasing hormone (CRH) promoter polymorphisms in various ethnic groups of patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2000; 59: 29–34.
6. Donn R, Payne D, Ray D. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 342–345.
7. Masi AT. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology? *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 227–240.
8. Straub RH, Paimela L, Peltomaa R et al. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 654–662.
9. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes in vitro: a short tabular data collection. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 166–186.
10. Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP et al. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2374–2378.
11. Harkness JA, Richter MB, Panayi GS et al. Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 551–554.
12. Gudbjörnsson B, Skogseid B, Oberg K et al. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1996; 23: 596–602.
13. Kanik KS, Chrousos GP, Schumacher HR et al. Adrenocorticotropin, glucocorticoid, and androgen secretion in patients with new onset synovitis/rheumatoid arthritis: relations with indices of inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1461–1466.
14. Vogl D, Falk W, Dorner M et al. Serum levels of pregnenolone and 17-hydroxy-pregnenolone in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: relation to other adrenal hormones. *J Rheumatol* 2003; 30: 269–275.
15. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G et al. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1281–1288.
16. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G et al. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 445–448.
17. Eijsbouts A, van den Hoogen F, Laan R et al. Similar response of adrenocorticotrophic hormone, cortisol and prolactin to surgery in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1138–1139.
18. Gutiérrez MA, García ME, Rodríguez JA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with active rheumatoid arthritis: a controlled study using insulin hypoglycemia stress test and prolactin stimulation. *J Rheumatol* 1999; 26: 277–281.
19. Imrich R, Rovensky J, Malis F et al. Low levels of dehydroepiandrosterone sulphate in plasma, and reduced sympathoadrenal response to hypoglycaemia in premenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 202–206.
20. Templ E, Koeller M, Riedl M et al. Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 350–356.
21. Cutolo M, Foppiani L, Prete C et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1999; 26: 282–288.
22. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL et al. Experimentally challenged reactivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1496–1504.
23. Imrich R, Vlcek M, Aldag JC et al. An endocrinologist's view on relative adrenocortical insufficiency in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193: 134–138.
24. Deighton CM, Watson MJ, Walker DJ. Sex hormones in postmenopausal HLA-identical rheumatoid arthritis discordant sibling pairs. *J Rheumatol* 1992; 19: 1663–1667.
25. Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M et al. Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 281–285.
26. Imrich R, Vígás M, Rovensky J et al. Adrenal plasma steroid relations in glucocorticoid-naïve premenopausal rheumatoid arthritis patients during insulin-induced hypoglycemia test compared to matched normal control females. *Endocr Regul* 2009; 43: 65–73.
27. Cebecauer L, Radikova Z, Rovensky J et al. Increased prevalence and coincidence of antinuclear and antithyroid antibodies in the population exposed to high levels of polychlorinated pollutants cocktail. *Endocr Regul* 2009; 43: 75–81.

MUDr. Richard Imrich, PhD.

www.mmc.sav.sk

e-mail: richard.imrich@savba.sk

Doručeno do redakcie: 1. 10. 2010