

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' 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 liečby mineralokortikoidmi a glukokortikoidmi, substituícia 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 liečbe 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 liečby 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 liečba nie je optimálna (5–7). Glukokortikoidy urýchľujú stratu kostnej hmoty inhibíciou osteoblastov, aktiváciou osteoklastov a inhibíciou intestinálnej resorbcie 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 transpórtér 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 transpórtéri 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 štúdií realizovanej v NEDU Ľubochňa sme posudzovali vplyv substituční glukokortikoidnej liečby 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 liečbe mineralokortikoidmi a glukokortikoidmi. Do štúdie boli zaradení iba pacienti so stabilizovanými dávkami HCT, bez podozrenia na inkompliance, poddávkovanie, resp. overdozáž substituční liečby HCT (dáta neuvádzané). Okrem substituční liečby hypokorticismu 22 pacientov zároveň užívalo levotyroxín ako substituční liečbu 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 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). Kontrolnú skupinu tvorilo 44 jedincov (8 mužov, 36 žien) s vekovým priemerom $48,0 \pm 6,2$ roka (vekové rozpätie od 29 do 61 roka). U žiadneho z kontrolných subjektov nebolo anamnesticky zistené žiadne ochorenie ani liečba 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