

# Θεραπεία υποκατάστασης (κορτιζόλη, αλδοστερόνη, DHEA) (οξεία/χρόνια)

Βενετσάνα Κυριαζοπούλου

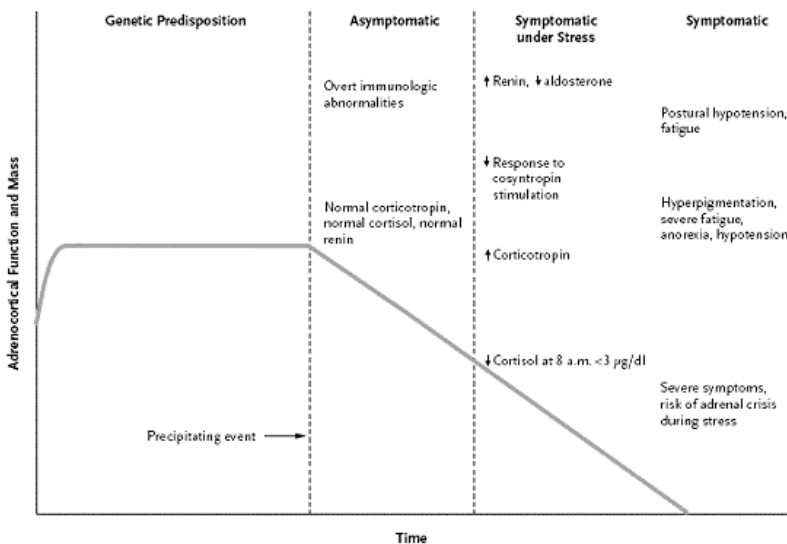
Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας,  
Πανεπιστήμιο Πατρών

## Εισαγωγή

Το 1855 ο Θωμάς Addison περιέγραψε για πρώτη φορά σημεία και συμπτώματα της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, ως «αυτάνοση αδρεναλίτις». Ο Trousseau, τό 1856, όρισε την φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια ως “Addison disease”, και ο ορισμός παραμένει έως σήμερα.

Η θεραπευτική παρέμβαση στη νόσο προϋποθέτει γνώση της εξέλιξης της. Η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια εγκαθίσταται αργά σε μία περίοδο ετών έως την πλήρη εκδήλωση της νόσου Addison.

*Στάδια ανάπτυξης νόσου Addison*  
*N ENGL J MED 2004*



Με το άνω σχεδιάγραμμα είναι σαφές ότι η θεραπευτική παρέμβαση σχετίζεται άμεσα με το στάδιο ανάπτυξης της νόσου.

## Θεραπεία χρόνιας επινεφριδιακής ανεπάρκειας *Δεδομένα Φυσιολογίας*

Ο στόχος των ενδοκρινολόγων είναι, η θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοειδή σε ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια, να μιμείται όσο το δυνατόν περισσότερο την φυσιολογική έκκριση.

Γνωρίζουμε ήδη ότι:

1. Η ημερήσια παραγωγή κορτιζόλης σε φυσιολογικά άτομα είναι μικρότερη από ότι πιστεύαμε
2. Ο ρυθμός έκκρισης των κορτικοειδών, έχει ημερήσια διακύμανση, και, κατά ώσεις.
3. Στη σύνδεση των γλυκοκορτικοειδών με πυρηνικούς υποδοχείς παρεμβαίνουν τα ένζυμα της 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase τα οποία αλληλομετατρέπουν ενεργό κορτιζόλη και ανενεργό κορτιζόνη. Με τα δεδομένα αυτά αντιλαμβάνεται κανείς πόσο δύσκολη είναι θεραπεία υποκατάστασης με «φυσιολογικές» δόσεις κορτιζόνης. Από την άλλη πλευρά δεν υπάρχει μέχρι σήμερα ακριβής δοκιμασία ελέγχου σωστής θεραπευτικής δόσης. Ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι οι μεγάλες δόσεις κορτιζόνης δεν βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με φλοιεπινεφριδιακή ανεπάρκεια.

### Ενδογενής παραγωγή γλυκοκορτικοειδών

Η ενδογενής παραγωγή κορτιζόλης σύμφωνα με τελευταία δεδομένα είναι περίπου 9,9mg/ημερησίως<sup>1</sup>.

Η κυκλοφορούσα κορτιζόλη στον άνθρωπο είναι συνδεδεμένη κατά 90% με την πρωτεΐνη πλάσματος CBG. Η συγκέντρωση ελεύθερης κορτιζόλης έχει ημερήσια διακύμανση από 1nmol/L έως 100nmol/L. Η κορτιζόνη (ανενεργός μεταβολίτης) κυκλοφορεί σε ποσά περίπου 60nmol/L, χωρίς ημερήσια διακύμανση, μη συνδεδεμένη με πρωτεΐνες πλάσματος. Ποσοτικά, η αλληλομετατροπή κορτιζόλης σε κορτιζόνη, μέσω του ενζύμου 11β-HSD αποτελεί το πιο σημαντικό μεταβολικό μονοπάτι της κορτιζόλης. Μελέτες της τελευταίας δεκαετίας ανέδειξαν το ένζυμο 11β-HSD να παίζει σημαντικό ρόλο στη ιστική δράση των κορτικοστεροειδών, γεγονός που έχει μια μελλοντική θεραπευτική δυναμική. Τα δύο ξεχωριστά ισοένζυμα (11β-HSD 1 και 11β-HSD2) εκφράζονται σε διαφορετικούς ιστούς, και δεν παίζουν ρόλο μόνο στην ενδογενή δραστηριότητα των στεροειδών αλλά και σε συνθετικά φαρμακολογικά παράγωγα. Παρ, ότι το σύμπλοκο αυτό σύστημα δεν έχει πλήρως διεκρινιστεί, ιδιαίτερα στον άνθρωπο, καθιστά σημαντική τη γνώση για την διαμεσολάβηση του ιστικά –ειδικού

ρόλου κορτιζόλης και κορτιζόνης και αφορά τη δράση τους<sup>2</sup>. Επομένως κανείς πρέπει να λαμβάνει σοβαρά υπ, όψιν του το λόγο κορτιζόλης/κορτιζόνης όταν μιλά για ιδεώδη θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοειδή.

#### Φυσιολογικός ρυθμός έκκρισης γλυκοκορτικοειδών

Τά γλυκοκορτικοειδή έχουν ημερήσιο και κατά ώσεις ρυθμό έκκρισης. Φυσιολογικά το μεγαλύτερο ποσό κορτιζόλης εκκρίνεται νωρίς το πρωί και οι ώσεις είναι μεγαλύτερες. Πιθανά η ημερήσια και κατά ώσεις έκκριση ελέγχονται χωριστά<sup>3</sup>. Η κατά ώσεις έκκριση θα μπορούσε να σχετίζεται άμεσα με την ειδικότητα σε επίπεδο ιστού<sup>3</sup>. Οι δύο υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών (MR, GR) έχουν διαφορετική συγγένεια και θα μπορούσε να γίνει δέσμευση και ενεργοποίηση ανάλογα με τον κυκλοφορούντα προσδέτη. Η κατά ώσεις έκκριση θα μπορούσε να παίζει σημαντικό ρόλο στη δέσμευση των GR υποδοχέων με χαμηλότερη συγγένεια. Επομένως η σχετική ισορροπία ενεργοποίησης μεταξύ των δύο υποδοχέων αλλάζει ταχέως ανάλογα με την ώση έκκρισης κορτιζόλης και μεταφέρονται διαφορετικά μηνύματα σε διαφορετικούς ιστούς. Είναι σαφές ότι η συνεχής παρατεταμένη, συγκριτικά με την διακεκομμένη, σύντομη, έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή μπορεί να έχει διαφορετική δράση στα ηπατικά ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των στεροειδών όπως η TAT (τυροσινο-αμινοτρανοσφάση). In vitro η έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή οδηγεί σε σταθερά αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου TAT, ενώ in vivo μετά σύντομη αύξηση της δραστηριότητας του παρατηρείται συνεχής μείωση παρά τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών. Το γεγονός αυτό υποθέτει down regulation του ενζυμικού συστήματος σε απάντηση μη φυσιολογικού ρυθμού έκκριση<sup>4</sup>. Μελέτες in vitro δείχνουν σημαντική καταστολή του υποδοχέα GR μετά παρατεταμένη έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή και ταχεία ανάληψη λειτουργικότητας του, κατά την απόσυρση των γλυκοκορτικοειδών<sup>5</sup>.

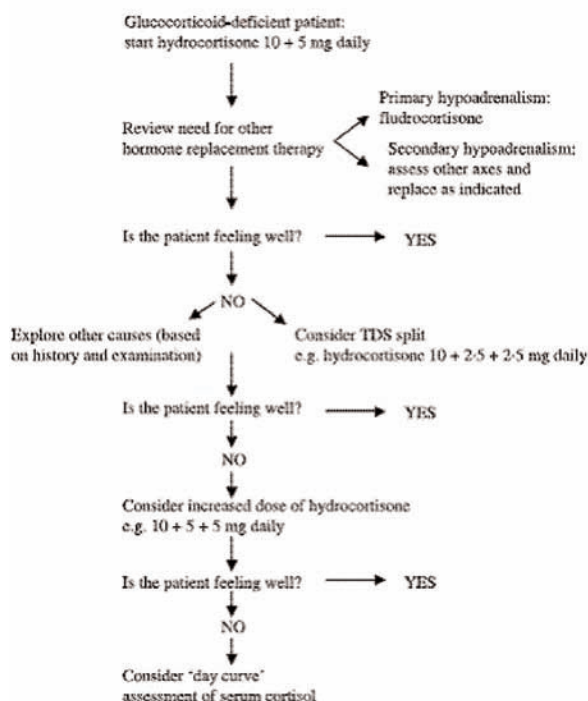
#### Φυσιολογία της θεραπείας υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή

Στην από του στόματος θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή (κατάλληλο σκεύασμα-δόση), πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ, όψιν ο ηπατικός μεταβολισμός των φαρμάκων. Το ένζυμο 11-β-HSD-1 στο ήπαρ μετατρέπει την κορτιζόνη σε ενεργό κορτιζόλη. Το μεγαλύτερο ποσοστό κυκλοφορούσης κορτιζόνης προκύπτει από την μετατροπή της κορτιζόλης τη δράσει της 11-β-HSD-2 στο νεφρό. Η υδροκορτιζόνη παραμένει η πιό φυσιολογική εξωγενής προσέγγιση στην επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Αποτελεί φυσικό υπόστρωμα για μετατρο-

πή μέσω 11-β-HSD-2 σε κορτιζόνη στο νεφρό και πλακούντα. Όσο αφορά τα υπόλοιπα συνθετικά κορτικοειδή, πρέπει να γνωρίζουμε τα εξής: Η 11-β-HSD-2 αναστέλλει την δραστηριότητα με φθίνουσα σειρά πρεδνιζιλόνη-κορτιζόλη-δεξαμεθαζόνη5. Η πρεδνιζόνη μετατρέπεται σε βιολογικά ενεργό πρεδνιζολόνη με την 11-β-HSD-1 στο ήπαρ6.

Αναγνωρίζουμε την αδυναμία μας να μιμηθούμε τον ημερήσιο ρυθμό έκκρισης γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία υποκατάστασης. Επομένως ο στόχος, είναι, όσο το δυνατόν πλησίον του φυσιολογικού επίπεδα κορτικοειδών στη διάρκεια της ημέρας, και τελευταία δόση νωρίς το απόγευμα, ώστε να παραμένει περίοδος χαμηλής σύνδεσης με τον υποδοχέα κατά την διάρκεια της νύχτας. Δυνατότητα ελέγχου της σωστής ημερήσιας δόσης δεν υπάρχει<sup>7</sup>. Φυσιολογικά η ημερήσια ενδογενής παραγωγή κορτιζόλης είναι περίπου 10 mg, σαφώς μικρότερη από ότι πιστεύαμε στο παρελθόν. Η θεραπεία υποκατάστασης με υδροκορτιζόνη κυμαίνεται από 15-25 mg ημερησίως, μεγαλύτερη της ενδογενούς παραγωγής, αλλά λαμβάνει κανείς υπ όψιν το διαφορετικό βαθμό απορρόφησης. Αλατοκορτικοειδες –Fludrocortisone, χορηγείται, σε δόση 0,05-2mg ημερησίως.

*Εικόνα 2 Αλγόριθμος θεραπείας υποκατάστασης με κορτικοειδή*



Τά τελευταία χρόνια υπάρχει έντονη ερευνητική δραστηριότητα όσον αφορά την χορήγηση DHEA σαν θεραπεία υποκατάστασης στη φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. Στον πίνακα 1 είναι συγκεντρωμένες μελέτες.

*Πίνακας 1*

Study	Arlt <i>et al.</i> <sup>15</sup> Callies <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Hunt <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Johannsson <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Lovås <i>et al.</i> <sup>14</sup>
Subjects	24 women	24 women, 15 men	38 women	39 women
Age range (years)	23-59	25-69	25-65	18-70
Diagnosis	Primary and secondary AI	Primary AI	Secondary AI	Primary and secondary AI
Study design	1	1	2	2
Duration of DHEA therapy	9 months	7 months	6 months	9 months
Daily DHEA dose	50 mg	50 mg	30 mg (<45 years) 20 mg (>45 years)	25 mg
Results				
Body composition	No change	No change	No change	No change
Lipids	Decrease TC and HDL-C	No change	No change	No change
Bone markers and BMD	Increase osteocalcin level	BMD no change Osteocalcin level unchanged	Osteocalcin level unchanged	Osteocalcin and deoxypridinoline unchanged
Mood/well-being	Improvement in scores for depression and anxiety	Self-esteem improved	No change	No change
Sexuality	Improved	No change	No change	No change

Συμπερασματικά οι μελέτες αφορούν κυρίως γυναίκες και διήρκεσαν λίγους μήνες. Βελτίωση της διάθεσης, της ποιότητας ζωής και της libido, υπήρξε σε μερικές εργασίες και εφόσον η δόση ήταν 50mg. Δεν υπήρξε αποδεδειγμένη δράση στην οστική πυκνότητα και στα επίπεδα λιπιδίων ορού. Επίσης δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες για την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου η καρδιαγγειακής νόσου.

### Θεραπεία οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας

Ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό και ορό γλυκόζης. Ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων υδροκορτιζόνης (100mg bolus και συνεχή χορήγηση 100mg έως 300mg σε 24ώρες) Στους περισσότερους ασθενείς η από του στόματος θεραπεία μπορεί να αρχίζει σε 48 ώρες.

### Επίδραση της θεραπείας υποκατάστασης σε επί μέρους ιστούς

Ακόμα σήμερα παραμένουν αντικρουόμενες γνώμες στη θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή. Δικαιολογημένα βέβαια, διότι αφενός μεν δεν υπάρχει μέθοδος ελέγχου της σωστής δόσης αφετέρου δε η αυξημένη χορήγηση έχει σοβαρές επιπτώσεις σε πολλά επί μέρους συστήματα.

## **Οστά**

Πολλές παρατηρήσεις και μελέτες έχουν εστιάσει στην αναδόμηση των οστών, την οστική πυκνότητα και την οστεοπόρωση σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης. Συμπερασματικά υπάρχει ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία υποκατάστασης. Η οστεοκαλσίνη ορού είναι αντιστρόφως ανάλογη της δόσης των κορτικοειδών, και αυτό πιθανά αντανakλά φαρμακολογική δράση των γλυκοκορτικοειδών στη έκκριση της οστεοκαλσίνης *per se*, διότι δεν παρατηρείται αύξηση άλλων δεικτών οστικού σχηματισμού η απορόφησης<sup>7</sup>.

## **Μεταβολισμός γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος**

Υπάρχει ένδειξη ότι οι ασθενείς με φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια έχουν λιγότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και αρτηριακής πίεσης, συγκριτικά με φυσιολογικούς. Επίσης υπάρχει ένδειξη ότι θεραπεία υποκατάστασης αυξάνει μεταγευματικά την γλυκόζη και ινσουλίνη, ανεξάρτητα σκευάσματος και δόσης<sup>9,10</sup>

## **Ποιότητα ζωής**

Συμπερασματικά δεν φαίνεται διαφορά στη ποιότητα ζωής και διάθεσης με 15, 20 η 30 mg υδροκορτιζόνης ημερησίως<sup>11</sup>, παρότι αρκετοί ασθενείς διαμαρτύρονται ακόμα και με μεγάλες δόσεις κορτιζόνης. Πιθανά η ποιότητα ζωής βελτιώνεται αν η κορτιζόνη χορηγείται αντί για μία φορά ημερησίως, δύο φορές η και τρεις.

## **Θνησιμότης**

Σε μεγάλη προοπτική μελέτη 1014 ατόμων, εκ των οποίων 769 βρίσκονταν σε θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοειδή, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, όσο αφορά την θνησιμότητα, μεταξύ των ασθενών και υπολοίπων ατόμων της ομάδας<sup>12</sup>.

## **Παρεμβάσεις άλλων φαρμάκων στη θεραπεία**

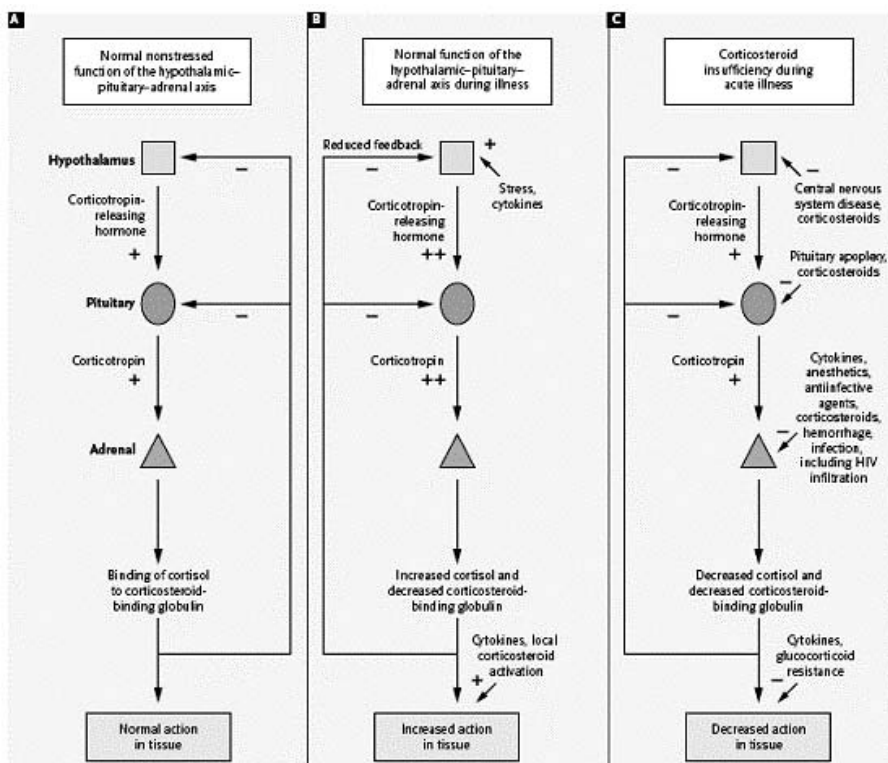
Ο υπερθυρεοειδισμός αυξάνει την κάθαρση κορτιζόλης. Ριφαμπικίνη<sup>13</sup> και φαινοϊνίνη, επίσης αυξάνουν την κάθαρση κορτιζόλης και χρειάζεται διπλάσια η τριπλάσια δόση κορτιζόνης<sup>14</sup>.

### Οδηγίες θεραπείας σε stress και κύηση

Συνιστάται διπλασιασμός της δόσης σε πυρετό. Παρότι υπάρχουν μελέτες που στηρίζουν την αύξηση της δόσης κατά 10mg για σύντομο διάστημα σε στρεσογόνα ερεθίσματα, δεν φαίνεται να προτείνεται επίσημα. Παραμένει στη διακριτική ευχέρεια θεράποντος και ασθενούς. Στη κύηση συνιστάται αύξηση της κορτιζόλης κατά 10-15mg στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, εξαρτάται όμως από το κάθε περιστατικό<sup>14,15</sup>.

### Φλοιοεπινεφριδιακή Ανεπάρκεια σε σοβαρά πάσχοντες - Θεραπεία με κορτικοστεροειδή

Αξονας Υποθάλαμος -Υπόφυση - Επινεφρίδια: Α Φυσιολογικό, Β φυσιολογικός σε stress, C Ανεπάρκεια σε νόσο - N,E,J,M, feb. 20,2003



Εξακολουθεί έως σήμερα να παραμένει πρόβλημα η διάγνωση της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Η χορήγηση κορτιζόνης

μπορεί να αποτελεί ρίσκο, αν και μικρές δόσεις έχουν συσταθεί από ορισμένους. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για οριστικά συμπεράσματα.

Η θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή παραμένει αμφισβητούμενη έως ότου βρεθεί τρόπος προσδιορισμού της σωστής δόσης. Επομένως, στόχος, παραμένει η προσαρμογή της μικρότερης δόσης στο καλύτερο αποτέλεσμα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ANN Crown and Lghtman. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial. A review of the literature. *Clin. Endocr.* 2005, 63, 483-492
2. Esteban, N., Loughlin, T., Yergey, A., Zawadzki, J., Booth, J., Winterer, J. & Loriaux, D. (1991) Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution / mass spectrometry. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71, 39–45.
3. Kerrigan, J., Veldhuis, J., Leyo, S., Iranmanesh, A. & Rogol, A. (1993) Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76, 1505–1510.
4. Veldhuis, J. (1997) How does one get at glandular secretion, when only hormone concentrations are measured? *Clinical Endocrinology*, 46, 397–400.
5. Diederich, S., Eigendorff, E., Burkhardt, P., Quinkler, M., Bumke-Vogt, C., Rochel, M., Seidelmann, D., Esperling, P., Oelkers, W. & Bahr, V. (2002) 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 5695–5701.
6. Jeffcoate, W. (1999) Assessment of corticosteroid replacement therapy in adults with adrenal insufficiency. *Annals of Clinical Biochemistry*, 36, 151–157.
7. Suliman, A., Freaney, R., Smith, T., McBrinn, Y., Murray, B. & McKenna, T. (2003) The impact of different glucocorticoid replacement schedules on bone turnover and insulin sensitivity in patients with adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology*, 59, 380–387.
8. Wichers, M., Springer, W., Bidlingmaier, F. & Klingmuller, D. (1999) The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clinical Endocrinology*, 50, 759–765
9. Wichers, M., Springer, W., Bidlingmaier, F. & Klingmuller, D. (1999) The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clinical Endocrinology*, 50, 759–765
10. Kyriazopoulou, V., Parparousi, O. & Vagenakis, A. (1984) Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59, 1204–1206.
11. Adonakis G, Georgopoulos NA, Michail G, Spinos N, Papadopoulos V, Kourounis S, G, Kyriazopoulou V. Successful pregnancy outcome in a patient with primary Addison's disease. *Gynecol Endocrinol.* 2005 *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59, 1204–1206. Aug; 21(2); 90-2