

Επιπτώσεις εξωγενούς χορήγησης στο ενδοκρινικό σύστημα

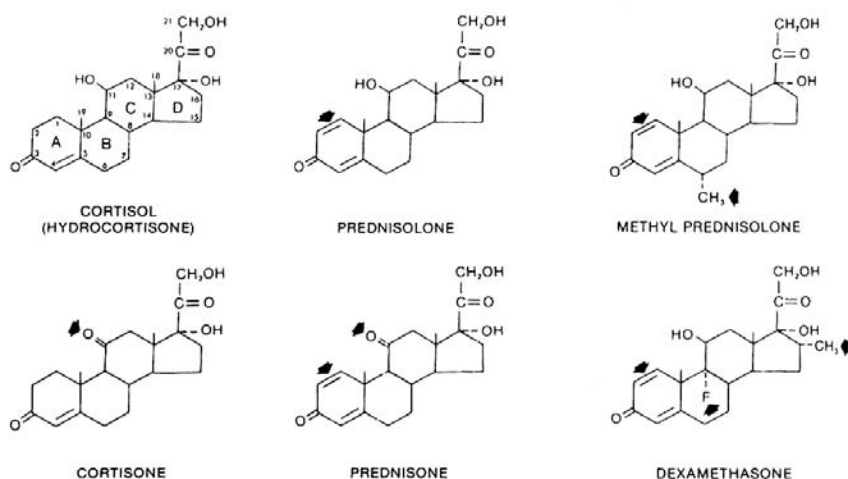
¹ Μ. Τζανέλλα, ² Μαρκαντώνη Τζωρτζίνα

¹ Ενδοκρινολόγος, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού,
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», ² Πνευμονολόγος, Πνευμονολογική Κλινική,
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Εισαγωγή

Η αντιφλεγμονώδης δράση των γλυκοκορτικοειδών έχει οδηγήσει στην ευρεία χρησιμοποίηση των ουσιών αυτών στην αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων ⁽¹⁾.

Σχήμα 1. Χημική δομή των κυριότερων γλυκοκορτικοειδών ⁽²⁾



Στο σχήμα 1 απεικονίζεται η δομή της κορτιζόλης (υδροκορτιζόνης) και των συχνότερα χρησιμοποιούμενων συνθετικών στεροειδών ⁽²⁾. Οι διαφορές των ουσιών αυτών αφορούν στη διάρκεια της δράσης, τη σχετική γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα και τη σχετική αλατοκορτικοειδική δραστηριότητα. (Πίνακας 1). Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα κορτικοειδή κατατάσσονται ως ταχείας, μέσης και μακράς δράσης, ανάλογα με την διάρκεια της αναστολής της ACTH μετά από μια δόση του συγκεκριμένου κορτικοειδούς αντίστοιχης των 50 mg πρεδνιζόνης. Η έκφραση της γλυκοκορτικοειδικής δραστηριότητας σχετίζεται

με την συγγένεια του μορίου για τον ενδοκυττάριο γλυκοκορτικοειδικό υποδοχέα και απαιτεί την παρουσία υδροξυλομάδας στον άνθρακα 11 του μορίου ⁽³⁾. Έτσι η κορτιζόνη και η πρεδνιζόνη (σχήμα 1) θα πρέπει να μετατραπούν στο ήπαρ στα αντίστοιχα 11 υδροξυλ-παράγωγα για να αποκτήσουν γλυκοκορτικοειδική δράση, γεγονός που καθιστά τις ουσίες αυτές ακατάλληλες για τοπική δερματική χρήση ⁽⁴⁾. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η τελική αντιφλεγμονώδης δραστηριότητα των γλυκοκορτικοειδών σχετίζεται ελάχιστα με τον χρόνο ημιζωής τους.

Δεδομένου ότι οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται σε φαρμακολογικές δόσεις και για σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα, οδηγούν στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που στο σύνολό τους συνιστούν το ιατρογενές σύνδρομο Cushing ⁽⁵⁾, του οποίου η βαρύτητα εξαρτάται από την δόση του χρησιμοποιούμενου γλυκοκορτικοειδούς. Το ιατρογενές σ. Cushing διαφέρει από το ενδογενές σε πολλά σημεία. Έτσι η υπέρταση, η ακμή, η υπερτρίχωση, οι διαταραχές της εμμηνορρυσίας, η στυτική δυσλειτουργία είναι συχνότερα στο ενδογενές Cushing ενώ η καλοήγησ ενδοκράνια υπέρταση, το γλαύκωμα, ο οπίσθιος καταρράκτης, η παγκρεατίτις, και η άσηπτη νέκρωση των οστών συνοδεύουν αποκλειστικά το ιατρογενές σ. Cushing. Στο κεφάλαιο αυτό, δεδομένου ότι έχει ήδη αναπτυχθεί η επίδραση της υπερέκκρισης των ενδογενών κορτικοειδών, (σ. Cushing) θα εστιάσουμε στις ιδιαιτερότητες της επίδρασης των θεραπευτικώς χορηγούμενων γλυκοκορτικοειδών στο ενδοκρινικό σύστημα.

Καταστολή του υποθαλαμουποφυσιοεπινεφριδιακού (HPA) άξονα

Η καταστολή του HPA άξονα από την εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών είναι σήμερα η συχνότερη αιτία επινεφριδιακής ανεπάρκειας ⁽⁶⁾. Τα αυξημένα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών αναστέλλουν τόσο την έκκριση της CRH από τον υποθάλαμο, όσο και της ACTH από τα κορτικοτρόφα υποφυσιικά κύτταρα, με αποτέλεσμα αναστολή της έκκρισης της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Τα βιοχημικά και κλινικά σημεία της επινεφριδιακής ανεπάρκειας εκδηλώνονται βεβαίως μετά την διακοπή της εξωγενούς χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών. Η διάρκεια χορήγησης, η δόση και το είδος και το προγραμμα χορήγησης του γλυκοκορτικοειδούς είναι οι παράγοντες που καθορίζουν την εμφάνιση και την διάρκεια της καταστολής. Σπάνια παρατηρούνται κλινικές εκδηλώσεις επινεφριδιακής ανεπάρκειας μετά από δόσεις ίσες ή χαμηλότερες από την ημερήσια δόση υποκατάστασης (δηλ. 20 mg υδροκορτιζόνης, 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, 4 mg μεθυλπρεδνιζολόνης και 0,5 mg δεξαμεθαζόνης). Υψηλότερες δόσεις (διπλάσιες της δόσης υποκατάστασης) χορηγούμενες για

περισσότερο από 3 εβδομάδες οδηγούν σε κλινικές εκδηλώσεις επινεφριδιακής ανεπάρκειας μετά την διακοπή τους. Τέλος μόλις 5θήμερη χορήγηση μεγάλων δόσεων (πχ 20-30 mg πρεδνιζόνης) αρκεί για την καταστολή του άξονα ^(5,6).

Εντονότερη αναστολή του HPA άξονα επέρχεται όταν τα γλυκοκορτικοειδή χορηγούνται σε διαιρεμένες ίσες δόσεις στην διάρκεια της ημέρας, ενώ σχετικά ηπιότερη αναστολή παρατηρείται όταν χορηγούνται σε μία πρωινή δόση.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η κλινικές εκδηλώσεις της επινεφριδιακής ανεπάρκειας μετά την διακοπή ποικίλουν σε βαρύτητα. Συνήθως περιορίζονται σε αδυναμία, ναυτία και υπόταση. Εντονότερη συμπτωματολογία που μπορεί να φτάσει σε κατάρριψη εμφανίζεται σε περιπτώσεις που ο ασθενής αντιμετωπίζει κατάσταση «έντασης» (stress), όπως σοβαρή λοίμωξη, εγχείρηση κτλ. ⁽⁷⁾.

Ο βιοχημικός έλεγχος εν μέρει μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση. Έτσι υπονατρίαμια, υπερκαλιαιμία, και χαμηλά επίπεδα πρωϊνά επίπεδα κορτιζόλης (<6μg/ml) και ACTH μετά την διακοπή της αγωγής με γλυκοκορτικοειδή υποδηλώνουν καταστολή του HPA. Απαραίτητη βέβαια προϋπόθεση είναι η χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την μέτρηση της κορτιζόλης να μην εμφανίζει διασταυρούμενη αντίδραση (να μην ανιχνεύει) με το γλυκοκορτικοειδές που έχει χορηγηθεί. Όταν τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα (δηλ πρωϊνά επίπεδα κορτιζόλης >6 και <18 μg/ml) ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε διεγερτικές δοκιμασίες για να διαπιστωθεί η επάρκεια του άξονα σε καταστάσεις «έντασης». Η πλέον «έγκυρη» είναι βέβαια η δοκιμασία υπογλυκαιμίας, όμως είναι επίπονη για τον ασθενή και απαιτεί ιατρική παρακολούθηση. Η δοκιμασία με χορήγηση 250 μg συνθετικής ACTH έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως (8), όμως η ευαισθησία της είναι αρκετά χαμηλή δεδομένου ότι οδηγεί σε υπερφυσιολογικά επίπεδα ACTH με αποτέλεσμα φυσιολογική απάντηση της κορτιζόλης ακόμη και σε ασθενείς με μερική αναστολή του HPA άξονα. Τελευταία ^(9,10) προτιμάται η δοκιμασία με 1 μg ACTH (low dose ACTH test), που φαίνεται ότι έχει καλλίτερη ευαισθησία.

Η ανάκαμψη του HPA άξονα εξαρτάται περίπου από τους ίδιους παράγοντες με την καταστολή, δηλ. την δόση και την διάρκεια χορήγησης. Έτσι δόσεις διπλάσιες της δόσης υποκατάστασης χορηγούμενες για 3 εβδομάδες καταστέλνουν τον άξονα για 8-16 μήνες. Πρακτικά σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε δόσεις υπερδιπλάσιες της δόσης υποκατάστασης για διάστημα μεγαλύτερο των 5-7 ημερών θα πρέπει να γίνεται σταδιακή διακοπή με μείωση της δόσης κάθε εβδομάδα κατά περίπου 2,5mg πρεδνιζολόνης (ή αντίστοιχης δόσης άλλου γλυκοκορτικοειδούς). Όταν φτάσουμε σε δόση αντίστοιχη των 5 mg πρεδνιζολόνης ο ασθενής αρχίζει αγωγή με 20 mg υδροκορτιζόνη και μία φορά το μήνα γίνεται προσδιορισμός πρωϊνής κορτι-

ζόλης ορού (πριν την λήψη της υδροκορτιζόνης). Όταν τα επίπεδα κορτιζόλης φτάσουν στα 6-7 μg/ml διακόπτεται η υδροκορτιζόνη και ο ασθενής υποβάλλεται σε διεγερτική δοκιμασία για την εκτίμηση της επάρκειας της έκκρισης της κορτιζόλης σε καταστάσεις έντασης ⁽¹¹⁾.

Επίδραση στην αύξηση

Όπως έχει αναπτυχθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών οδηγούν σε μείωση της έκκρισης της GH ⁽¹²⁾ και αναστολή της σωματικής αύξησης (13). Η δράση των γλυκοκορτικοειδών στον σωματοτρόπο άξονα φαίνεται ότι είναι διφασική με την έννοια ότι τόσο σε υπερ- όσο και σε υποκορτιζολαιμία η έκκριση της GH μειώνεται ⁽¹⁴⁾. Χαρακτηριστικά έχει δειχθεί ότι η χρόνια υπερκορτιζολαιμία αυξάνει την έκκριση της σωματοστατίνης και μειώνει την έκφραση του mRNA της GHRH ⁽¹⁵⁾. Επιπλέον πιθανότατα ενέχεται και άμεση ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών στα σωματοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης ⁽¹⁶⁾.

Επίδραση στην θυρεοειδική λειτουργία

Τα κορτικοειδή έχουν πολλαπλές δράσεις στην φυσιολογία του θυρεοειδούς. Σε υψηλές δόσεις αναστέλλουν την έκκριση της TSH, μειώνουν την περιφερική μετατροπή της T4 σε T3 διότι αναστέλλουν την δραστηριότητα της 5' αποϊωδινάσης. Τέλος μειώνουν τα επίπεδα της TBG, και κατά συνέπεια τα ολικά επίπεδα T3 και T4. ⁽¹⁷⁾

Επίδραση στην λειτουργία των γονάδων

Τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών οδηγούν σε υπογοναδισμό τόσο στη γυναίκα όσο και στον άνδρα ⁽¹⁸⁾. Στη παθογένεια των διαταραχών αυτών συμμετέχουν η μείωση της παραγωγής GnRH στον υποθάλαμο, η μειωμένη ευαισθησία των γοναδοτρόπων της υπόφυσης στον GnRH ⁽¹⁹⁾ και τέλος η άμεση ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή γοναδικών στεροειδών σε όρχεις και ωθήκες ⁽²⁰⁾.

Επίδραση στα οστά

Η μείωση της οστικής μάζας και τα παθολογικά κατάγματα είναι εξαιρετικά συχνά κατά την εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ⁽²¹⁾. Στο 30-50% των ασθενών εμφανίζεται οστική μάζα 10-20% χαμηλότερη του μέσου όρου, που

οφείλεται κυρίως στην απώλεια σπογγώδους οστού. Επιπλέον 25-50% των ασθενών εμφανίζουν κατάγματα κυρίως σπονδυλικά που οδηγούν σε κύφωση και μείωση του ύψους του ατόμου. Το φαινόμενο είναι δοσοεξαρτώμενο και εμφανίζεται ηπιότερο σε χαμηλότερες δόσεις σε μικρότερη διάρκεια αγωγής και σε εισπνεόμενη ή διορθική χορήγηση ⁽²¹⁾. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν τόσο άμεση όσο και έμμεση δράση στον οστικό μεταβολισμό ⁽²²⁾. Αυξάνουν την επιβίωση των οστεοκυττάρων με αποτέλεσμα αυξημένη αποδόμηση του οστού, και παράλληλα οδηγούν σε μείωση της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, αύξηση της διαφοροποίησης των μεσεγγυματικών αρχέγονων κυττάρων σε λιποκύτταρα και αυξημένη έκφραση της κολλαγόνου-3 με αποτέλεσμα μειωμένο σχηματισμό οστού. Η έμμεση δράση των γλυκοκορτικοειδών στα οστά εκφράζεται μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού του ασβεστίου (μειωμένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό, αυξημένη αποβολή και ελλατωμένη επαναρρόφηση από τα ούρα, αύξηση της PTH), μέσω της μείωσης της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης και του τοπικά στο οστό παραγόμενου IGF-I ⁽²²⁾ και τέλος μέσω του υπογοναδισμού που προκαλούν οι φαρμακολογικές δόσεις ⁽²³⁾.

Ιδιαίτερη μνεία χρειάζεται το φαινόμενο της **οστεονέκρωσης** που εμφανίζεται αποκλειστικά μετά από εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και ποτέ σε ενδογενή υπερκορτιζολαιμία. Ως οστεονέκρωση ορίζεται η εστιακή νέκρωση του οστού που εμφανίζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 25% των ασθενών. Ο κίνδυνος εμφάνισης οστεονέκρωσης, (γνωστή και ως άσηπτη ή ισχαιμική νέκρωση), αυξάνεται με τη δόση και την διάρκεια της αγωγής) ⁽²⁴⁾. Συνήθως προσβάλλεται η κεφαλή του μηριαίου, μερικές φορές αμφοτερόπλευρα. Η νόσος εμφανίζει προϊούσα κλινική πορεία και τελικά ο ασθενής οδηγείται σε ολική αντικατάσταση του ισχίου. Η παθογένεια δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Ενοχοποιούνται λιπώδεις εμβολές, μικροαποφράξεις αγγείων της περιοχής ⁽²⁴⁾ αλλά είναι ενδιαφέρουσες οι παρατηρήσεις ότι τα οστεοκύτταρα των οστεονεκρωτικών περιοχών εμφανίζουν έντονη απόπτωση ⁽²⁵⁾. Φαίνεται λοιπόν ότι οι φαρμακολογικές δόσεις των γλυκοκορτικοειδών επάγουν απόπτωση των οστεοκυττάρων με αποτέλεσμα την καταστροφή της αρχιτεκτονικής της περιοχής ⁽²⁵⁾, με τελικό αποτέλεσμα την καθίζηση του οστού. Η θεωρία της απόπτωσης εξηγεί και το γεγονός ότι το φαινόμενο της οστεονέκρωσης είναι αφενός δοσοεξαρτώμενο και εφετέρου μπορεί να εμφανιστεί και μετά την διακοπή της χορηγησης γλυκοκορτικοειδών ^(21,22).

Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή επιτυγχάνεται κυρίως με την χορήγηση διφωσφονικών. ^(26,27). Τελευταία η χορήγηση παραθορ-

μόνης έχει δείξει καλά αποτελέσματα (28). Η παρακολούθηση του ασθενούς γίνεται με μέτρηση οστικής μάζας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης πριν και στους 6 μήνες της αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Αν βρεθεί βελτιωμένη, σταθερή ή μειωμένη <5% η αγωγή συνεχίζεται, αν μειωθεί >5% θα πρέπει να συζητηθεί αναπροσαρμογή της αγωγής (πχ προσθήκη βιταμίνης D για καλλίτερη απορρόφηση του ασβεστίου ή θειαζιδών για μείωση της υπερασβεστιουρίας από τα γλυκοκορτικοειδή) ⁽²⁹⁾.

Επίδραση των εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή είναι από τα συχνότερα συνταγογραφούμενα σκευάσματα. Έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα δραστικά στην αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος και η συστηματική τους χρήση τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες μειώνει τις ασθματικές κρίσεις και τελικά την αναγκαιότητα της αγωγής με γλυκοκορτικοειδή από το στόμα ⁽³⁰⁾. Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή δρούν τοπικά αλλά μέρος τους απορροφάται από την αναπνευστική οδό και εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία. Το ποσοστό και η ταχύτητα της απορρόφησης εξαρτάται από το μηχανήμα εισπνοής, και από τις φαρμακοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου (πχ μέγεθος και λιποφιλία του μορίου).

Λόγω της συστηματικής απορρόφησης των εισπνεομένων γλυκοκορτικοειδών τίθεται το ερώτημα κατά πόσον τα επίπεδά τους στην κυκλοφορία μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες των από του στόματος γλυκοκορτικοειδών. Τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα μελετών παρέχουν ενδείξεις ότι πράγματι τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή εμφανίζουν και συστηματικές δράσεις. Θα πρέπει να σημειωθεί πάντως ότι οι μελέτες αυτές εμφανίζουν ατέλειες ως προς την απουσία ομάδας ελέγχου (placebo).

Καταστολή του υποθαλαμιοποφυσιοεπινεφριδιακού (HPA) άξονα: Πολλές μελέτες έχουν δείξει σταδιακή καταστολή του HPA άξονα σε παρατεταμένη χορήγηση των εισπνεομένων γλυκοκορτικοειδών (31), αλλά και σε χορήγηση μερικών ημερών ⁽³²⁾. Η καταστολή του άξονα έχει μελετηθεί με προσδιορισμό επιπέδων κορτιζόλης, με ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24 ώρου ⁽³²⁾ ή τέλος με δοκιμασία με χαμηλή δόση ACTH (33). Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνια επεισόδια επινεφριδιακής κρίσης τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά ^(34, 35). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς ελάμβαναν συνήθεις δόσεις, για χρονικό διάστημα 1-2 ετών.

Επίδραση στα οστά: Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει δοσοεξαρτώμενη μείωση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της ΣΣ ⁽³⁶⁾ και του ισχίου ⁽³⁷⁾ σε

ασθενείς υπό αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοειδή για 2 και 3 χρόνια αντίστοιχα, ενώ έχει παρατηρηθεί και συσχέτιση μεταξύ δόσης του εισπνόμενου γλυκοκορτικοειδούς και κατάγματος στο ισχίο ⁽³⁸⁾.

Επιπλέον έχει διαπιστωθεί καθυστέρηση του ρυθμού ανάπτυξης σε παιδιά υπό αγωγή, που όμως, όπως έδειξαν μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης, φαίνεται ότι δεν επηρεάζει το τελικό ανάστημα των ασθενών αυτών ⁽³¹⁾. Τέλος, φαίνεται ότι σε αντίθεση με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοειδή η ανασταλτική επίδραση στον γοναδικό άξονα είναι κλινικά αμελητέα ⁽³⁹⁾.

Υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες που υποδηλώνουν την αυξημένη πιθανότητα ενός ασθενούς να εμφανίσει κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Φαίνεται ότι η δόση και η διάρκεια χορήγησης έχουν βασικό ρόλο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεομένων γλυκοκορτικοειδών εμφανίζονται σε κάθε ηλικία, αλλά κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Πιθανότατα γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών ευθύνονται για την διαφορετική ευαισθησία των ασθενών στις ουσίες αυτές ⁽⁴⁰⁾.

Δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στην απορρόφηση από το αναπνευστικό και την παρουσία των γλυκοκορτικοειδών αυτών στην συστηματική κυκλοφορία, καταβάλλονται προσπάθειες για την βελτίωση της φαρμακοκινητικής τους, έτσι ώστε να μεταβολίζονται στους πνεύμονες ή ταχύτατα μετά την εισόδό τους στην κυκλοφορία

Πίνακας 1. Σύγκριση των χαρακτηριστικών των συννηθέστερα χρησιμοποιούμενων γλυκοκορτικοειδών

<i>Διάρκεια δόσης</i>	<i>Γλυκοκορτικοειδική ισχύς</i>	<i>Αντιστοιχία δόσης</i>	<i>Αλατοκορτικοειδική δραστηριότητα</i>
ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ			
Κορτιζόλη (υδροκορτιζόνη)	1	20	Ναι
Κορτιζόνη	0,8	25	Ναι
Πρεδνιζόνη	4	5	Όχι
Πρεδνιζολόνη	4	5	Όχι
Μεθυλπρεδνιζολόνη	5	4	Όχι
ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΔΡΑΣΗΣ			
Βηταμεθαζόνη	25	0,60	Όχι
Δεξαμεθαζόνη	30	0,75	Όχι

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Van Staa T, Leufkens H, Abenhaim L, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C 2000 Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 99:105–111
2. Axelrod L., Glucocorticosteroids. Textbook of rheumatology, Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB eds, 1993 4th ed. Philadelphia: WB Saunders.
3. Ballard PL, Carter JP, Graham BS, Baxter JD, 1975 A radioreceptor assay for evaluation of the plasma glucocorticosteroid activity of natural and synthetic steroids in man. *J Clin Endocrinol Metab* 41:290-295.
4. Robinson RCV, Robinson HM Jr, 1956 Topical treatment of dermatosis with steroids. *South Med J* 49: 290-294.
5. Axelrod L, 1989 Side effects of glucocorticosteroid therapy. In: Sleimers RP, Claman H, Orosky A, eds Antiinflammatory steroid action: basic and clinical aspects. San Diego: Academic Press.
6. Henzen C, Sulter A, Lerch E, et al, 2000 Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 355:542-545.
7. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, et al, 1994 Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 219:416-420.
8. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P, 1992 The effect of long term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotrophin-releasing hormone. *N Engl J Med* 326:226-230.
9. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al, 1991 Adrenocorticotrofin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 72:773-776.
10. Streeten DHP, 1999 Shortcomings in the low-dose (1µg) ACTH test for the diagnosis of ACTH deficiency states. *J Clin Endocrinol Metab* 84:835-839.
11. Trence DL. 2003. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care*;30:593-605.
12. Tzanela M, Karavitaki N, Stylianidou C, Tsagarakis S, & Thalassinou N.C. 2004. Assessment of GH reserve before and after successful treatment of adult patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60:309-14
13. Magiakou M.A, Mastorakos G, Gomez M.T, Rose, S.R., & Chrousos, G.P. 1994 Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78:131-137.
14. Burguera B, Muruais C, Penalva A, Dieguez C, & Casanueva, F.F. 1990 Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology*, 51:51-8.
15. Senaris RM, Lago F, Coya R, Pineda J, & Dieguez, C 1996 Regulation of hypothalamic somatostatin, growth hormone-releasing hormone, and growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids. *Endocrinology* 137, 5236-5241
16. Giustina A., & Veldhuis JD. 1998 Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*, 19:717-727
17. Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Braverman LE, and Utiger RD (eds), JB Lippincott

Company, Philadelphia, 2001.

18. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Speroff L, Fritz MA, Seventh Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005
19. Kamischke A, Kemper D, Castel M, Luthke M, Rolf C, Behre H, Magnussen H, Nieschlag E 1998 Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Resp J* 11:41–45
20. Reid I, Wattie D, Evan M, Stapleton J 1996 Testosterone therapy in glucocorticoid- treated men. *Arch Intern Med* 156:1173–1177
21. Manolagas S. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis *Endocr Rev* 115-137, 2000
22. Canalis E, Delany AM. 2002 Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci* ;966:73-81.
23. Hampson G, Bhargava N, Cheung J, Vaja S, Seed P, Fogelman I 2002 Low circulating estradiol and adrenal androgens concentrations in men on glucocorticoids: a potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis. *Metabolism* 51:1458–1462
24. Mankin HF. 1992 Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 326:1473-1479
25. Chrysis D, Zaman F, Chagin AS, Takigawa M, Savendahl L. Dexamethasone induces apoptosis in proliferative chondrocytes through activation of caspases and suppression of the Akt-phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway. *Endocrinology* 2005;146:1391-7
26. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al, 1997 Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 337:382-388.
27. Saag K, Emkey R, Schnitzer T 1998 Alendronate for the treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 339:292–299
28. Black, D.M., et al. 2003. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 349:1207–1215.
29. Eastell R, Reid D, Compston Eastell R, Reid D, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis R, Hosking D, Purdie D, Ralston S, Reeve J, Russell R, Stevenson J, Torgerson D 1998 A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 224:271–292
30. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM, on behalf of the START Investigators Group, 2003 Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 361:1071-1076.
31. Peters SP, 2006 Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma. *J Natl Med Assoc* 98(6):851-861.
32. George P. Chrousos, MD; Lisa Ghaly, PharmD; Arthur Shedden, MD, MBA; Domenic G. Iezzoni, MD; and Alan G. Harris, Effects of Mometasone Furoate Dry Powder Inhaler and Beclomethasone Dipropionate Hydrofluoroalkane and Chlorofluorocarbon on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Asthmatic Subjects* *CHEST* 2005; 128:70–77)
33. Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, Weisman Y, 1995 Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 80(4):1243-1246.

34. Todd GCR, 2003 Adrenal crises due to inhaled steroids is underestimated. Arch Dis Child 88:554-555.
35. World Health Organisation, 2003 Safety issues. Fluticasone and adrenal crises. WHO Drug Information 17: 92.
36. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, Karlstrom R, 2001 Bone mineral density in subjects with mild asthma randomized to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. Thorax 56:272-278.
37. Israel E, Banerjee TR, Fitsmaurice GM, Kotlov TV, Lahive K, LeBoff MS, 2001 Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N Engl J Med 345:941-947.
38. Hubbard RB, Smith CJP, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE, 2002 Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. Am J Respir Crit Care Med 166:1563-1566
39. Morrison D, Capewell S, Reynolds SP, Thomas J, Ali NJ, Read GF, Henley R, Riad-Fahmy D, 1994 Testosterone levels during systematic and inhaled corticosteroid therapy. Respir Med 88(9):659-663.
40. Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, and Mortimer K 2004 Safety of Inhaled Corticosteroids Proc Am Thorac Soc 171-175

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

- 1. Ασθενής που έλαβε ενδομυϊκά εφάπαξ δόση 250 mg υδροκορτιζόνης (Solucortef) λόγω δειγματος μέλισσας, εμφανίζει καταστολή του άξονα για**
 - α) 1 εβδομάδα
 - β) 2 μήνες
 - γ) 3 μήνες
 - δ) κανένα από τα παραπάνω

- 2. Ασθενής έλαβε για 1 εβδομάδα μεθυλπρεδνιζολόνη σε ημερήσια δόση 4 mg. Την 1 ημέρα της διακοπής εμφανίζει βραδινή τιμή κορτιζόλης 0,8 µg/dl. Πως αξιολογείται ο HPA άξονας του ασθενούς**
 - α) φυσιολογικός
 - β) κατεσταλμένος
 - γ) δεν μπορεί να αξιολογηθεί
 - δ) κανένα από τα παραπάνω

- 3. Η οστεονέκρωση από τα κορτικοειδή**
 - α) είναι συχνότερη στο έκτοπο Cushing
 - β) είναι συχνότερη στις υψηλές δόσεις κορτικοειδών
 - γ) εμφανίζεται μετά το 1 έτος της αγωγής
 - δ) είναι συχνή στην αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοειδή

- 4. Η αναστολή της σωματικής αύξησης μετά την λήψη κορτικοειδών**
 - α) Εμφανίζεται μόνο με την από του στόματος χορήγηση
 - β) Δεν είναι αναστρέψιμη
 - γ) Όλα από τα παραπάνω
 - δ) Κανένα από τα παραπάνω

5. Ασθενής λαμβάνει από μηνός μεθυλπρεδνιζολόνη 16 mg x2 λόγω θρομβοπενικής πορφύρας. Εμφανίζει T3 49 (ΦΤ), ελεύθερη T4 1,5, TSH=0,1 (FT 0,3-4,5 μU/ml) και τεστοστερόνη 41 ng/ml (ΦΤ). Υποβάλλεται σε έλεγχο υποφύσεως με MRI που αποκαλύπτει μόρφωμα 3 mm. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει

- α) Υποφυσιακή ανεπάρκεια
- β) Διαταραχές λόγω λήψεως γλυκοκορτικοειδών
- γ) Μικροπρολακτινίωμα
- δ) Κανένα από τα παραπάνω

6. Ασθενής λαμβάνει πρεδνιζολόνη σε δόση 50 mg για 3 μήνες λόγω Ερθηματώδους Λύκου. Με την αγωγή αυτή εμφανίζει επεισόδιο κατάρριψης με εφίδρωση και ταχυκαρδία. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει

- α) Επινεφριδιακή κρίση λόγω καταστολής του άξονα
- β) Γαστρορραγία
- γ) Νεφρική προσβολή της νόσου
- δ) Όλα από τα παραπάνω

7. Ασθενής έλαβε μεθυλπρεζολόνη 16 mg x2 για 2 εβδομάδες λόγω υποξείας θυρεοειδίτιδας και στη συνέχεια υποβάλλεται σε σταδιακή διακοπή του φαρμάκου. Την τελευταία εβδομάδα και ενώ λαμβάνει μεθυλπρεζολόνη 2 mg x2 εμφανίζει ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού με πυρετό 39ο C. Τι συστήνετε

- α) Ενδοφλέβια προληπτική αντιβίωση
- β) Χορήγηση υδροκορτιζόνης σε δόση υποκατάστασης
- γ) Χορήγηση υδροκορτιζόνης σε δόση διπλάσια της δόσης υποκατάστασης
- δ) Καμία αντιμετώπιση πλην αντιπυρετικών

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

δ, δ, β, α, β, β, γ