

Iek. Agata Pokrzywa

**OCENA WTÓRNEJ NIEDOCZYNNÓŚCI KORY NADNERCZY
U PACJENTÓW PRZEWLEKLE LECZONYCH DOUSTNIE
GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI W MAŁYCH DAWKACH**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

3 STRESZCZENIE

Syntetyczne glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticosteroids* – GCS) są powszechnie stosowanymi lekami o właściwościach przeciwzapalnych i immunosupresyjnych. Szacuje się, że nawet 1 % populacji ogólnej jest leczona GCS, a odsetek ten sięga 3 % wśród osób starszych. Pomimo wielu zalet leczenie GCS wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych.

Terapia GCS jest najczęstszą przyczyną wtórnej niedoczynności kory nadnerczy (ang. *central adrenal insufficiency* - CAI), która nieleczona może prowadzić do zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego. Częstość występowania CAI u pacjentów stosujących GCS jest obecnie nieznaną, a w zależności od opublikowanych badań waha się w szerokim zakresie 0-100%. Ryzyko rozwoju CAI jest trudne do przewidzenia, a wpływ na jej rozwój może mieć rodzaj stosowanego preparatu GCS, droga podania, dawka, czas i schemat leczenia, stosowanie leków zmieniających biodostępność GCS oraz indywidualna wrażliwość na GCS uwarunkowana genetycznie. Ponadto objawy CAI są niespecyficzne i często miernie wyrażone, co powoduje częste opóźnienie w postawieniu właściwej diagnozy.

Dotychczas nie określono zaleceń postępowania dotyczących posteroïdowej CAI. Nie ma jednoznacznie określonych schematów odstawiania GCS, ani schematów diagnostyki CAI. W praktyce klinicznej często diagnostyka CAI nie jest przeprowadzana po stopniowym odstawieniu GCS, co niesie ryzyko przeoczenia CAI w dużej grupie pacjentów.

Dawka 5 mg prednizonu na dobę odpowiada w przybliżeniu dziennej produkcji kortyzolu w korze nadnerczy i jak dotąd nie była wiązana z wysokim ryzykiem CAI. Rutynowa diagnostyka w kierunku CAI, w przypadku stopniowego odstawienia dawek równoważnych <10 mg prednizonu nie jest obecnie zalecana.

Celem niniejszej pracy jest ocena funkcji kory nadnerczy u pacjentów leczonych przewlekłe doustnymi GCS, przyjmowanymi w dawce podtrzymującej ≤ 5 mg prednizonu (lub równoważnej innego GCS), przez co najmniej 4 tygodnie. Ocenie poddano częstość występowania CAI przed, bezpośrednio po odstawieniu GCS i po minimum rocznej obserwacji. Oceniono także czynniki ryzyka rozwoju CAI, jej obraz kliniczny i wartość diagnostyczną porannego kortyzolu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate* - DHEA-S), bez konieczności wykonywania testów stymulujących.

Do badania włączono 40 pacjentów przyjmujących GCS ze wskazań transplantologicznych, nefrologicznych lub hepatologicznych. Wszyscy pacjenci zostali

zakwalifikowani do odstawienia GCS. Czynność kory nadnerczy oceniono przed odstawieniem GCS w całej grupie badanej (I wizyta), a następnie u pacjentów z rozpoznaną CAI albo częściową CAI podczas wizyt kontrolnych: bezpośrednio po odstawieniu GCS (II wizyta) i po minimum rocznej obserwacji (III wizyta). Na każdej wizycie oceniono objawy podmiotowe i przedmiotowe CAI oraz jatrogennego zespołu Cushinga. Algorytm diagnostyczny CAI obejmował ocenę stężenia porannego kortyzolu, a następnie u pacjentów, u których stężenie kortyzolu wynosiło 3.00 – 16.0 µg/dl (83.0 – 440 nmol/l), wykonywano krótki test stymulacji syntetyczną kortykotropiną (ang. *short Synacthen test* – SST). CAI rozpoznawano jeśli stężenie porannego kortyzolu wynosiło <3.00 µg/dl lub kortyzol w 30 oraz 60 minucie SST wynosił <18.0 µg/dl (grupa CAI). Za prawidłową funkcję kory nadnerczy uznano stężenie porannego kortyzolu >16.0 µg/dl lub stężenie kortyzolu w 30 minucie SST ≥ 22.0 µg/dl [grupa AS (ang. *adrenal sufficiency* – prawidłowa funkcja kory nadnerczy)]. Pacjenci z wynikami pośrednimi (kortyzolem ≥ 18.0 µg/dl w 30 lub 60 minucie SST, ale <22.0 µg/dl w 30 minucie SST) zostali zakwalifikowani do grupy pośredniej z częściową CAI.

Badaniem objęto łącznie 40 pacjentów w przedziale wiekowym 21-75 lat. Mediana czasu terapii w całej grupie badanej wyniosła 75 miesięcy, w tym 12 miesięcy leczenia małą dawką. Przed odstawieniem GCS CAI rozpoznano u 10 z 40 (25.0%) pacjentów, a częściową CAI u 7 z 40 (17.5%), co łącznie stanowi nieprawidłową funkcję kory nadnerczy u 42.5% pacjentów. Po odstawieniu GCS (mediana 9 tygodni) nieprawidłowa funkcja kory nadnerczy utrzymywała się aż u 9 z 14 (64.3%) pacjentów – u 4 (28.6%) pacjentów stwierdzono CAI, a u 5 (35.7%) pacjentów częściową CAI. W czasie około 2 letniej obserwacji funkcja kory nadnerczy powróciła do normy tylko u 6 z 12 (50%) pacjentów.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem parametrów demograficznych (wiek, płeć, BMI), ani dotyczących stosowanej terapii GCS, w tym rodzaju GCS, czasu trwania terapii, czasu leczenia małą dawką oraz wskazań do leczenia. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie „Cushingoidalnego” obrazu klinicznego (ocenionego jako obecność 2 lub więcej z 4 najbardziej specyficznych objawów zespołu Cushinga, takich jak: *plethora*, rozstępy, łatwe siniaczenie, zaniki mięśniowe) w grupie CAI w porównaniu z grupą AS (60% vs. 13 %, $P = 0.01$).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania objawów CAI podczas I wizyty. Objawy utrzymywały się u pacjentów z grupy CAI na kolejnych wizytach, pomimo ponownego włączenia suplementacji GCS. Ponadto

u jednej pacjentki z grupy CAI, pomimo braku objawów na wizycie poprzedzającej, doszło do rozwoju zagrażającego przełomu nadnerczowego w przebiegu infekcji żołądkowo-jelitowej.

Stwierdzono istotnie niższe stężenie kortyzolu porannego oraz stężenia kortyzolu w każdym punkcie czasowym SST w grupie CAI w porównaniu z grupą AS ($P < 0.001$ w każdym przypadku). Stężenia DHEA-S również były istotnie niższe w grupie CAI w porównaniu z grupą AS ($P=0.002$). Do oceny wartości porannego kortyzolu oraz DHEA-S w diagnostyce CAI zastosowano analizę krzywych ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic*). W celu określenia optymalnych punktów odcięcia dla wykluczenia CAI porównano grupę AS w stosunku do grup CAI + częściowej CAI oraz dla rozpoznania CAI - grupę CAI w stosunku do grup AS + częściowej CAI. Stwierdzono wysoką wartość diagnostyczną porannego kortyzolu z wartościami pola pod krzywą ROC (ang. *area under curve* – AUC) wynoszącymi odpowiednio 0.93 i 0.997. Punktem odcięcia ze 100% czułością wykluczającym CAI był kortyzol poranny na poziomie 14.91 $\mu\text{g/dl}$ (411 nmol/l). Punktem odcięcia ze 100% swoistością potwierdzającym CAI był poziom kortyzolu wynoszący 6.51 $\mu\text{g/dl}$ (179.6 nmol/l).

Wskaźnik DHEA-S (wartość DHEA-S podzielona przez dolną granicę wartości referencyjnej) okazał się gorszym parametrem w diagnostyce CAI niż poranny kortyzol. AUC krzywych ROC odpowiadających krzywym dla porannego kortyzolu wyniosło w obu przypadkach 0.78.

Podsumowując, częstość występowania CAI u pacjentów leczonych małymi, podtrzymującymi dawkami GCS jest wysoka i może utrzymywać się nawet lata po stopniowym odstawieniu GCS. Objawy jatrogennego zespołu Cushinga są jednym z klinicznych czynników ryzyka rozwoju jatrogennej CAI. Z uwagi na wysoką częstość CAI, jej długie utrzymywanie się, niecharakterystyczne objawy oraz ryzyko zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego zalecana jest ocena funkcji kory nadnerczy przed lub po odstawieniu GCS u wszystkich pacjentów stosujących przewlekłe doustnie GCS, bez względu na stosowaną dawkę i obecność objawów CAI. Oznaczenie stężenia porannego kortyzolu jest łatwo dostępnym badaniem, które może służyć jako badanie przesiewowe w kierunku CAI. Wartość diagnostyczna DHEA-S w diagnostyce posteroïdowej CAI wymaga dalszych badań.

Agata Pokrzywa

Tomasz Piotrowski