

**lek. Katarzyna Pelewicz**

**WPLYW LECZENIA GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI W POSTACI  
DOŻYLNEJ NA OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA**

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

*P. Miśkiewicz*

**Słowa kluczowe:** posterydowa niedoczynność kory nadnerczy, test stymulacyjny z kortykotropiną, glikokortykosteroidy, orbitopatia Gravesa, metyloprednizolon

**Keywords:** glucocorticoid-induced adrenal insufficiency, low-dose corticotropin test, glucocorticoids, Graves' orbitopathy, methylprednisolone

*Pragnę złożyć serdecznie podziękowania wszystkim, dzięki którym powstanie niniejszej pracy było możliwe.*

*Szczególne podziękowania składam Najlepszeemu Promotorowi, Panu prof. dr hab. n. med. Piotrowi Miśkiewiczowi. Dziękuję za ogromny wkład w mój rozwój naukowy i motywację do działania, za nieocenioną pomoc i wsparcie na każdym etapie pracy.*

*Dziękuję Pani dr hab. n. med. Urszuli Ambroziak za przekazaną wiedzę i możliwość prowadzenia projektu naukowego w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.*

*Dziękuję Lekarkom Joannie Rymuzie, Justynie Milczarek-Banach, Maryli Pelewicz-Sowie oraz Pielęgniarce Małgorzacie Zawierusze za ogrom życzliwości i nieocenioną pomoc w gromadzeniu materiału do badań i współpracę w opiece nad pacjentami z orbitopatią tarczycową.*

*Pragnę wyrazić szczególną wdzięczność Mojej Najdroższej Rodzinie – Kochanym Rodzicom, Siostrze, Dziadkowi i Ukochanemu Mężowi.*

*Dziękuję za wiarę we mnie, inspirację, motywację, wsparcie i cierpliwość.*

*Pracę dedykuję  
Mojemu Kochanemu Mężowi*



## Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. **Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate.**

Katarzyna Pelewicz, Sebastian Szewczyk, Piotr Miśkiewicz.

Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (10):3233

**IF 4,242 MEiN 140**

2. **Glucocorticoid withdrawal—an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice.**

Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz.

Diagnostics. 2021;11 (4):1-10

**IF 3,992 MEiN 70**

3. **Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency after therapy with intravenous methylprednisolone in patients with moderate-to-severe and active Graves' Orbitopathy: assessment with a low-dose corticotropin test**

Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz.

Journal of Endocrinological Investigation. 2024. doi: 10.1007/s40618-024-02304-7

**IF 5,4 MEiN 100**

Łączny Impact Factor: **13,634**

Łączna punktacja MEiN: **310**

## Spis treści

1.	Wykaz stosowanych skrótów.....	8
2.	Streszczenie w języku polskim .....	9
3.	Streszczenie w języku angielskim .....	13
4.	Wstęp .....	16
4.1	Działanie osi podwzgórze – przysadka – nadnercza.....	16
4.2	Niedoczynność kory nadnerczy .....	17
4.3	Glikokortykosteroidy (GCs) .....	17
4.3.1	Farmakoterapia GCs .....	17
4.3.2	Zastosowanie GCs w orbitopatii Gravesa.....	18
4.3.3	Działania niepożądane GCs .....	19
4.4	Posterydowa niedoczynność kory nadnerczy (GI-AI).....	20
4.4.1	Epidemiologia i patofizjologia.....	20
4.4.2	Diagnostyka GI-AI.....	21
4.4.3	Odstawianie przewlekłej glikokortykosteroidoterapii .....	23
4.4.4	Leczenie GI-AI .....	25
4.5	Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji .....	26
5.	Założenia i cel pracy .....	27
6.	Prace tworzące cykl publikacji .....	28
6.1	Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves’ Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate.....	28
6.2	Glucocorticoid withdrawal—an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice.....	35
6.3	Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency after therapy with intravenous methylprednisolone in patients with moderate-to-severe and active Graves’ Orbitopathy: assessment with a low-dose corticotropin test.....	45
7.	Podsumowanie .....	52
8.	Wnioski.....	55
9.	Piśmiennictwo.....	56
10.	Opinia Komisji Bioetycznej.....	62
11.	Oświadczenia współautorów .....	64

## **Spis tabel i rycin**

Tabela 1. Charakterystyka preparatów syntetycznych GCs.....	18
Tabela 2. Działania niepożądane syntetycznych GCs.....	20
Tabela 3. Ryzyko supresji osi HPA podczas terapii GCs.....	24
Rycina 1. Proponowany algorytm diagnostyczny GI-AI.....	54

## 1. Wykaz stosowanych skrótów

<b>ACTH</b>	adrenocorticotropic hormone	hormon adrenokortykotropowy
<b>AI</b>	adrenal insufficiency	niedoczynność kory nadnerczy
<b>DHEA-S</b>	dehydroepiandrosterone sulfate	siarczan dehydroepiandrosteronu
<b>EUGOGO</b>	European Group on Graves' Orbitopathy	Europejska Grupa ds. Orbitopatii Tarczycowej
<b>GCs</b>	glucocorticoids	glikokortykosteroidy
<b>GD</b>	Graves' disease	choroba Gravesa
<b>GI-AI</b>	glucocorticoid-induced adrenal insufficiency	posterydowa niedoczynność kory nadnerczy
<b>GO</b>	Graves' orbitopathy	orbitopatia Gravesa
<b>HPA</b>	hypothalamic–pituitary–adrenal	podwzgórze-przysadka-nadnercza
<b>ivMP</b>	intravenous methylprednisolone	dożylny metyloprednizolon
<b>TSH</b>	thyroid-stimulating hormone	tyreotropina
<b>TSHR-Ab</b>	thyrotropin receptor antibodies	przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny

## 2. Streszczenie w języku polskim

Glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*, GCs) to leki powszechnie stosowane w terapii chorób przewlekłych ze względu na ich przeciwzapalne i immunosupresyjne działanie. Możliwym działaniem niepożądanym leczenia GCs jest zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic–pituitary–adrenal*, HPA), co może prowadzić do niedoczynności kory nadnerczy (ang. *adrenal insufficiency*, AI). Posterydowa niedoczynność kory nadnerczy (ang. *glucocorticoid-induced adrenal insufficiency*, GI-AI) to powikłanie występujące u chorych leczonych GCs mogące skutkować zagrażającym życiu przełomem nadnerczowym. Czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia GI-AI obejmują czas trwania terapii GCs, formę podawania, dawkę i siłę działania GCs, a także stosowanie leków wpływających na metabolizm GCs.

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (ang. *European Group on Graves' Orbitopathy*, EUGOGO) w leczeniu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii tarczycowej (ang. *Graves' orbitopathy*, GO) należy stosować dożylne pulsusy metyloprednizolonu (ang. *intravenous methylprednisolone*, ivMP) podawane co 7 dni przez 12 kolejnych tygodni w dawce kumulacyjnej 4,5 g lub 7,5 g.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego w przebiegu GI-AI należy podkreślić, że wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie tej choroby jest niezwykle istotne. W dotychczas opublikowanych analizach nie stwierdzono występowania AI po zakończeniu leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO z zastosowaniem ivMP według wytycznych EUGOGO. Natomiast uwagę zwraca fakt, że badania te zostały przeprowadzone na małej liczbie pacjentów, z zastosowaniem jednej metody diagnostycznej.

Niniejszą rozprawę doktorską tworzy cykl publikacji, celem których była ocena wpływu ivMP w schemacie 12 cotygodniowych pulsów o łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g na funkcję kory nadnerczy. Analizę wykonano na podstawie danych 35 pacjentów leczonych z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO zgodnie z zaleceniami EUGOGO. Przeprowadzone badania miały na celu: 1) analizę wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g na czynność kory nadnerczy z użyciem testu stymulacyjnego z syntetycznym analogiem hormonu adrenokortykotropowego (ang. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) w dawce 250 µg; 2) ocenę częstości występowania GI-AI w trakcie stosowania 30 mg prednizonu w stopniowo zmniejszanej dawce po

zakończeniu terapii ivMP 3) analizę wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g na funkcjonowanie kory nadnerczy z użyciem testu stymulacyjnego z syntetycznym ACTH w dawce 1 µg; 4) szczegółowe podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat epidemiologii, patofizjologii, diagnostyki i leczenia GI-AI z uwzględnieniem dostępnych schematów odstawiania przewlekłej terapii GCs.

W **pracy nr 1** dokonano analizy wpływu leczenia pulsami ivMP na funkcję kory nadnerczy. Ocenie poddano stężenie kortyzolu w surowicy, kortyzolu w ślinie, siarczanu dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*, DHEA-S) w surowicy i ACTH w osoczu. Czternaścioro pacjentów otrzymało leczenie ivMP w skumulowanej dawce 4,5 g w 12 cotygodniowych, dożylnych wlewach. Następnie zastosowano prednizon w początkowej dawce 30 mg zmniejszanej stopniowo przez okres trzech miesięcy. Czynność nadnerczy oceniona w teście z 250 µg syntetycznego analogu ACTH była prawidłowa u wszystkich pacjentów przed podaniem 12. pulsu ivMP. Po zakończeniu leczenia prednizonem u jednego pacjenta zdiagnozowano GI-AI. Stężenie DHEA-S było istotnie niższe przed 12. pulsem ivMP i po zastosowaniu doustnego prednizonu (odpowiednio  $p=0,015$  i  $p=0,00002$ ) w porównaniu z oceną przed rozpoczęciem terapii. Stężenia DHEA-S były poniżej zakresu referencyjnego odpowiednio u jednego i trzech pacjentów przed 12. pulsem ivMP i po terapii prednizonem. Po raz pierwszy zaobserwowano obniżenie stężenia kortyzolu w surowicy ( $p=0,05$ ) i ślinie ( $p=0,011$ ) po doustnym leczeniu prednizonem w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem terapii ivMP. Przedstawione badanie potwierdziło, że leczenie ivMP w łącznej dawce 4,5 g negatywnie wpływa na funkcję kory nadnerczy, powodując upośledzenie produkcji i wydzielania DHEA-S. Ponadto zaobserwowano, iż dodatkowa terapia doustnymi GCs wprowadzona po leczeniu z zastosowaniem ivMP może prowadzić do GI-AI.

W **pracy nr 2** po raz pierwszy oceniono wpływ pulsów ivMP na rezerwę nadnerczową za pomocą testu stymulacji z użyciem dożylną formę syntetycznego analogu ACTH w dawce 1 µg. Czynność nadnerczy oceniano u 21 pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO leczonych za pomocą ivMP w cotygodniowych pulsach w łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g. Przed podaniem 1. i 12. pulsu ivMP oceniano stężenie kortyzolu i DHEA-S w surowicy oraz ACTH w osoczu. U wszystkich pacjentów przeprowadzono test stymulacji z zastosowaniem 1 µg ACTH przed zastosowaniem 12. pulsu ivMP. U dwóch nie uzyskano wzrostu stężenia kortyzolu w surowicy  $\geq 18,1$  µg/dl w 30. i 60. minucie testu i zdiagnozowano GI-AI. Chorym zalecono przyjmowanie hydrokortyzonu w sytuacjach

ostrego stresu jak infekcja czy zabieg stomatologiczny. Obaj pacjenci zostali ponownie poddani ocenie w ciągu 4-7 tygodni po zaprzestaniu leczenia i wykazali prawidłową odpowiedź w teście stymulacji z 1  $\mu$ g ACTH i nocnym teście z metyraponem. U wszystkich pacjentów zaobserwowano statystycznie istotny spadek stężenia DHEA-S ( $p=0,004$ ) przed podaniem 12. pulsu ivMP w porównaniu do wartości wyjściowych. W pracy nr 2 po raz pierwszy wykazano, iż terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP zgodnie z wytycznymi EUGOGO może skutkować GI-AI.

W **pracy nr 3** przedstawiono podsumowanie aktualnej wiedzy na temat GI-AI i omówiono schematy leczenia GI-AI. W sposób szczegółowy przeanalizowano dotychczasowe liczne zalecenia dotyczące metod diagnostycznych GI-AI i sposobów stopniowego zmniejszania dawki GCs. Ponadto zaproponowano schemat diagnostyki GI-AI oraz odstawiania długotrwałej terapii GCs. Przedstawione w tej pracy podsumowanie stanowi przydatne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie w obliczu rozpoznawania GI-AI u pacjentów leczonych GCs pomimo zastosowania zalecanych schematów stopniowego zmniejszania dawki GCs.

Podsumowując, powyższe badania udowodniły, że leczenie aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO za pomocą ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g lub 7,5 g negatywnie wpływa na funkcję kory nadnerczy. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, iż terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP zgodnie z wytycznymi EUGOGO może wywołać GI-AI. Na podstawie uzyskanych wyników rekomenduje się ocenę czynności kory nadnerczy po zaprzestaniu stosowania GCs u pacjentów z GO leczonych cotygodniowym pulsami ivMP. W związku z powyższym u wybranych chorych należy rozważyć wykonanie testu stymulacyjnego z 1  $\mu$ g syntetycznego analogu ACTH. Przegląd wyników prezentowanych w dostępnej literaturze przedmiotu wskazuje, iż nie tylko doustne, ale także wziewne, miejscowe, donosowe, dostawowe i dożylnie stosowanie GCs może prowadzić do zahamowania czynności kory nadnerczy. Przeprowadzona analiza potwierdza, że również krótkotrwała terapia (<3 tygodnie) oraz małe dawki (<5 mg prednizonu dziennie) GCs mogą hamować oś HPA. Powyższe doniesienia potwierdzają konieczność oceny czynności kory nadnerczy po zakończeniu leczenia pulsami ivMP według wytycznych EUGOGO. Z uwagi na sprzeczne doniesienia nie udowodniono jednoznacznej przewagi stosowania dawki 1  $\mu$ g nad 250  $\mu$ g ACTH w diagnostyce GI-AI.

Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, w szczególności o charakterze prospektywnym i porównawczym, w celu określenia częstości występowania GI-AI w przebiegu terapii ivMP oraz określenia skuteczności diagnostyki GI-AI z użyciem 1  $\mu$ g i 250  $\mu$ g syntetycznego analogu ACTH.



### **3. Streszczenie w języku angielskim**

Glucocorticoids (GCs) are commonly used to treat chronic diseases due to their anti-inflammatory and immunosuppressive effects. However, long-term use of glucocorticoids (GCs) can suppress the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, leading to glucocorticoid-induced adrenal insufficiency (GI-AI). GI-AI is a severe complication of GC therapy that may cause life-threatening adrenal crises. The risk of GI-AI is determined by various factors such as duration of GC therapy, form of administration, dose, potency of GCs, and use of medication that affects the metabolism of GCs.

According to the guidelines published by the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), the recommended treatment for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy (GO) involves the administration of intravenous methylprednisolone (ivMP) pulses every 7 days for 12 consecutive weeks in total cumulative dose of 4.5 g or 7.5 g.

Early diagnosis and appropriate treatment of GI-AI are crucial due to the risk of a life-threatening adrenal crisis. So far, the published analyses have described no cases of AI in patients with moderate-to-severe and active GO treated with ivMP according to EUGOGO guidelines. However, it is important to note that these studies were conducted on a small number of patients and using one diagnostic method.

Presented doctoral dissertation includes three thematically consistent articles which evaluate the impact of ivMP treatment administered in 12 weekly pulses with a total dose of either 4.5 g or 7.5 g on the function of adrenal cortex. The analysis was performed using data obtained from 35 patients treated for moderate-to-severe and active GO according to EUGOGO recommendations. The conducted studies had the following objectives: 1) to analyze the effect of 12 weekly ivMP pulses at a cumulative dose of 4.5 g on the adrenal cortex function using a stimulation test with a synthetic analog of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) at a dose of 250 µg; 2) to assess the incidence of GI-AI during the use of 30 mg of prednisone in a gradually reduced dose following cessation of ivMP therapy; 3) to analyze the impact of 12 weekly ivMP pulses in a cumulative dose of 4.5 g or 7.5 g on the functioning of the adrenal cortex using a stimulation test with synthetic ACTH at a dose of 1 µg; 4) to provide a detailed summary of current knowledge on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment of

GI-AI, with particular emphasis on available schemes for discontinuing chronic GC therapy.

**Article number 1** aimed to analyze the impact of ivMP on adrenal function by evaluating serum, salivary cortisol, serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and plasma ACTH levels. Fourteen patients received ivMP treatment (cumulative dose of 4.5 g in 12 weekly infusions) followed by oral prednisone (for 3 months). In patients with morning serum cortisol  $<10$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  a high-dose (250  $\mu\text{g}$ ) ACTH stimulation test was performed. GI-AI was ruled out if the serum cortisol level was  $\geq 18.1$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  at 30. or 60. minute after ACTH administration. All patients showed normal adrenal function in the ACTH stimulation test before the 12th ivMP pulse. Following prednisone treatment, one patient was diagnosed with GI-AI. DHEA-S levels were significantly lower before the 12th ivMP pulse and after oral prednisone ( $p=0.015$  and  $p=0.00002$ , respectively) compared to evaluation before therapy. DHEA-S levels were below the reference range in one and three patients before the 12th ivMP pulse and after prednisone therapy, respectively. For the first time, we observed decreased serum ( $p=0.05$ ) and salivary ( $p=0.011$ ) cortisol levels after oral prednisone therapy compared to the evaluation before therapy. Treatment with ivMP in a cumulative dose of 4.5 g affects adrenal function, causing a severe impairment of DHEA-S secretion. Additional therapy with oral GCs following ivMP can cause GI-AI.

**Article number 2** for the first time evaluated the impact of ivMP pulses on adrenal reserve using a low-dose (1  $\mu\text{g}$ ) ACTH stimulation test. Adrenal function was assessed in 21 patients treated for moderate-to-severe and active GO with ivMP in weekly pulses in a cumulative dose of 4.5 g or 7.5 g. Serum cortisol, plasma ACTH, and serum DHEA-S levels were evaluated before the 1st and 12th ivMP pulse. We performed dynamic testing using a 1  $\mu\text{g}$  ACTH stimulation test before the 12th IVMP pulse in all patients. Two patients failed to achieve serum cortisol levels  $\geq 18.1$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  at 30. and 60. minute and were diagnosed with GI-AI. They were recommended to take hydrocortisone in situations of acute stress. Both patients were reassessed within 4 to 7 weeks following treatment cessation and showed an adequate response in the low-dose ACTH stimulation test and overnight metyrapone test. We observed a statistically significant decrease in DHEA-S levels ( $p=0.004$ ) before the 12th ivMP pulse compared to the baseline in all patients. Our study showed that ivMP in 12 weekly pulses may lead to GI-AI.

**Article number 3** summarizes current knowledge on the management of GI-AI, including diagnostic methods and treatment schedules. This review provides detailed recommendations on GC tapering regimens. The presented summary may be considered a useful tool in daily clinical practice, especially while facing adrenal suppression despite following recommended GC tapering regimens.

To summarize, the presented studies have shown that the use of ivMP for the treatment of moderate-to-severe and active GO in a cumulative dose of 4.5 g or 7.5 g can negatively affect the function of adrenal cortex. Additionally, the conducted research indicates that therapy with 12 weekly ivMP pulses in line with EUGOGO guidelines may cause GI-AI. Therefore, it is recommended to evaluate the function of the adrenal cortex in patients with GO after discontinuing the treatment with weekly ivMP pulses. For certain patients, it may be necessary to conduct a stimulation test using 1 µg of synthetic ACTH. Various studies have shown that the use of GCs in different forms such as oral, inhaled, local, intranasal, intra-articular, and intravenous, can result in the suppression of adrenal cortex function. It has been confirmed that even short-term therapy (less than 3 weeks) and low doses (less than 5 mg of prednisone per day) of GCs can also lead to inhibition of the HPA axis. The above reports suggest that it is important to assess the function of the adrenal cortex after completing the treatment with ivMP pulses according to EUGOGO guidelines. However, no definitive advantage of using either a 1 µg or 250 µg dose of synthetic ACTH has been proven, and recommendations on the matter are inconsistent.

Further studies, particularly prospective and comparative ones, are necessary to determine the incidence of GI-AI during ivMP therapy and the effectiveness of using 1 µg or 250 µg of a synthetic ACTH analog in the diagnosis of GI-AI.

## 4. Wstęp

### 4.1 Działanie osi podwzgórze – przysadka – nadnercza

Oś podwzgórze – przysadka – nadnercza (ang. *hypothalamic–pituitary–adrenal*, HPA) to układ neurohormonalny, który za pośrednictwem mechanizmów sprzężenia zwrotnego odpowiada za prawidłową produkcję i wydzielanie hormonów kory nadnerczy. Podwzgórze jest strukturą międzymózgowia zbudowaną z komórek nerwowych organizujących się w jądra. Neurony w jądrze przykomorowym podwzgórza w rytmie dobowym i w odpowiedzi na stres wydzielają kortykoliberynę (CRH), wazopresynę i inne neuropeptydy mające wpływ na oś HPA (1). CRH jest transportowana spletem naczyń włosowatych układu wrotnego podwzgórze-przysadka do przedniego płata przysadki mózgowej. Przysadka mózgowa jest gruczołem znajdującym się pod podwzgórzem i jest z nim połączona poprzez szypułę przysadki mózgowej (lejek). Komórki kortykotropowe zlokalizowane w przednim płacie przysadki, w odpowiedzi na CRH oraz w mniejszym stopniu na wazopresynę, syntetyzują i wydzielają hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), który stymuluje sekrecję glikokortykosteroidów (ang. *glucocorticosteroids*, GCs) (głównie kortyzolu i kortykosteronu) przez korę nadnerczy, a także powoduje wzrost syntezy androgenów nadnerczowych (2).

Kora nadnerczy jest zbudowana z trzech warstw: kłębkowatej (*zona glomerulosa*), pasmowatej (*zona fascicularis*) i siatkowatej (*zona reticularis*). Hormony kory nadnerczy wytwarzane są z cholesterolu w toku przemian metabolicznych. Komórki warstwy kłębkowatej produkują głównie mineralokortykosteroidy, natomiast pasmowatej i siatkowatej syntetyzują GCs i steroidy płciowe. W warunkach podstawowych GCs uwalniane są pulsacyjnie w rytmie dobowym pod wpływem ACTH, osiągając najwyższe stężenia w godzinach porannych, a najniższe w godzinach nocnych. W sytuacjach stresowych (np. zabiegi chirurgiczne, stany zapalne, hipoglikemia) wydzielanie CRH, ACTH i kortyzolu nasila się proporcjonalnie do natężenia stresu (3). Kortyzol wywiera działanie głównie poprzez receptory jądrowe: glikokortykosteroidowe (GR) oraz mineralokortykosteroidowe (MR) obecne w komórkach całego organizmu (4). Wzrost stężenia kortyzolu skutkuje zahamowaniem syntezy CRH i ACTH poprzez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego za pośrednictwem receptorów GR i MR zlokalizowanych w podwzgórzem i przysadce mózgowej (5). Prawidłowa funkcja osi HPA jest niezbędna do utrzymania funkcji życiowych.

## 4.2 Niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy (ang. *adrenal insufficiency*, AI) charakteryzuje się brakiem lub niedostatecznym wytwarzaniem GCs, mineralokortykosteroidów i androgenów nadnerczowych. Rozpoznajemy pierwotną i wtórną AI. Pierwotna AI wynika z utraty funkcji kory nadnerczy. Najczęściej występuje w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia kory nadnerczy (choroba Addisona) oraz dziedzicznego zaburzenia syntezy GCs na skutek wrodzonego przerostu nadnerczy (6). Wtórna AI jest wynikiem upośledzonej podwzgórzowo-przysadkowej regulacji syntezy kortyzolu. W przypadku wtórnej AI wydzielanie mineralokortykosteroidów jest zachowane, gdyż podlega regulacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Występuje m. in. w przebiegu nowotworów okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, ich leczenia chirurgicznego lub radioterapii (7). Najczęstszą przyczynę AI stanowi długotrwałe leczenie egzogennymi GCs (8,9).

Do objawów AI należą zmęczenie, brak energii, nudności, wymioty, utrata apetytu i masy ciała, bóle mięśni i stawów oraz bóle brzucha. W badaniu przedmiotowym u pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej AI można stwierdzić charakterystyczne przebarwienie skóry spowodowane zwiększonym pobudzeniem skórno receptora melanokortyny 1 w wyniku nadmiernej syntezy ACTH, które nie występuje w przypadku wtórnej AI z uwagi na niedobór ACTH. W diagnostyce laboratoryjnej AI obserwujemy hiponatremię, a w przypadku pierwotnej AI także hiperkaliemię i hiperkalcemię (10). Kliniczne podejrzenie AI zawsze wymaga przeprowadzenia badań diagnostycznych.

## 4.3 Glikokortykosteroidy (GCs)

### 4.3.1 Farmakoterapia GCs

GCs są używane w medycynie od 1948 roku. Obecnie GCs stosuje około 1-3% populacji ogólnej, najczęściej w przebiegu schorzeń hematologicznych, reumatologicznych, autoimmunologicznych i przewlekłych chorób zapalnych (11,12). Długotrwałe, tj. powyżej 3 tygodni, przyjmowanie doustnych GCs dotyczy nawet 0,5–1,8% populacji (13). Prednizolon, metyloprednizolon i deksametazon, GCs najczęściej stosowane w leczeniu, mają bardzo podobną budowę do kortyzolu. Są dobrze wchłaniane w przewodzie pokarmowym, a następnie transportowane do tkanek głównie przez globulinę wiążącą kortykosteroidy i albuminę. Skutecznie przechodzą przez błony

biologiczne i wiążą się z wewnątrzkomórkowymi receptorami GR (14). GCs podawane doustnie lub dożylnie mogą przenikać do większości tkanek, co wiąże się ze skutecznym działaniem przeciwzapalnym na poziomie ogólnoustrojowym, ale także ze znacznym narażeniem tkanek niezwiązanych z leczonym schorzeniem na działania niepożądane.

**Tabela 1.** Charakterystyka preparatów syntetycznych GCs.

GC	Dawka równoważna [mg]	Czas działania [godziny]	Aktywność mineralokortykoidowa <sup>1</sup>
Hydrokortyzon	20	8-12	1
Prednizon	5	12-36	0.8
Metyloprenizolon	4	12-36	0.5
Triamcynolon	4	12-36	0
Deksametazon	0.75	36-72	0
Betametazon	0.6	36-72	0

<sup>1</sup>w odniesieniu do aktywności mineralokortykoidowej hydrokortyzonu

GC, glikokortykosteroid

Na podstawie Paragliola, R.M. et al. (15) w modyfikacji własnej.

#### 4.3.2 Zastosowanie GCs w orbitopatii Gravesa

Choroba Gravesa Basedowa jest schorzeniem autoimmunologicznym wynikającym z obecności autoprzeciwciał, dla których antygen stanowi receptor TSH (ang. *thyrotropin receptor antibodies*, TSHR-Ab). TSHR-Ab łącząc się z receptorem TSH w komórkach tarczycy, powodują jego pobudzenie, co prowadzi do zwiększonego wydzielania hormonów tarczycy i w konsekwencji do objawów nadczynności tarczycy. Orbitopatia Gravesa (ang. *Graves' orbitopathy*, GO) stanowi pozataarczycową manifestację choroby Gravesa Basedowa. Prezentuje się jako grupa objawów ocznych, których patogeneza związana jest z powiększeniem mięśni zewnątrzgałkowych oraz rozplemem tkanki tłuszczowej oczodołu. Wynika to z faktu, iż receptor TSH ulega ekspresji nie tylko w tarczycy, ale również m. in. w adipocytach i fibroblastach oczodołu (16). Pobudzenie receptora TSH oraz receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 w komórkach oczodołu prowadzi do aktywacji limfocytów T CD4<sup>+</sup> i T CD8<sup>+</sup> oraz wzrostu syntezy cytokin (17), które stymulują rozplem fibroblastów i adipocytów (18). Na skutek proliferacji komórek objętość tkanki łącznej oczodołu ulega zwiększeniu. Dodatkowo

aktywowane fibroblasty wydzielają hydrofilne glikozaminoglikany, prowadząc do akumulacji płynu, obrzęku mięśni zewnątrzgałkowych oraz wzrostu ciśnienia w oczodole. Zmiany te wraz z adipogenezą w obrębie oczodołu powodują przesunięcie gałki ocznej do przodu, rozwój wytrzeszczu oraz obrzęk tkanek okołoczodołowych (19).

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (ang. *European Group on Graves' Orbitopathy*, EUGOGO) w leczeniu pierwszego rzutu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO stosuje się metyloprednizolon dożylnie (ang. *intravenous methylprednisolone*, ivMP) w postaci cotygodniowych wlewów z jednoczesnym podaniem mykofenolanu sodu (20). Dawka kumulacyjna ivMP wynosi 4,5 g lub 7,5 g i jest podawana w formie 12 cotygodniowych pulsów. Mykofenolan sodu jest stosowany w dawce 0,72 g na dobę przez 24 tygodnie. W porównaniu do GCs w formie doustnej terapia ivMP jest skuteczniejsza (77–88% vs 51–63%), bezpieczniejsza i wywołuje mniej działań niepożądanych (21,22).

### **4.3.3 Działania niepożądane GCs**

Leczenie z zastosowaniem GCs wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych, których nasilenie zależne jest od czasu stosowania, drogi podania, dawki kumulacyjnej, a także predyspozycji osobniczych. Skutki uboczne terapii przedstawiono w Tabeli 2. (23–25). Jednym z najbardziej niebezpiecznych powikłań przewlekłej terapii GCs jest posterydowa niedoczynność kory nadnerczy (ang. *glucocorticoid-induced adrenal insufficiency*, GI-AI). Leczenie GCs stanowi najczęstszą przyczynę występowania AI (8).

**Tabela 2.** Działania niepożądane syntetycznych GCs.

<b>Układ</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Objawy ogólne	Otyłość centralna z nagromadzeniem tkanki tłuszczowej na twarzy, tułowiu, w okolicy karku, łatwe powstawanie siniaków, czerwone rozstępy, ścięczenie skóry, zaczerwienienie skóry twarzy, miopatia
Układ krążenia	Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroba wieńcowa, niewydolność serca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zaburzenia rytmu
Przewód pokarmowy	Zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa, uszkodzenie wątroby
Układ krwiotwórczy	Leukocytoza, limfopenia, nadpłytkowość, podatność na infekcje
Układu endokrynnego	Niedoczynność kory nadnerczy, zaburzenia wzrastania i dojrzewania płciowego u dzieci, hiperandrogenizacja
Gospodarki węglowodanowa	Hiperglikemia, cukrzyca
Układ kostno-stawowy	Osteoporoza, jałowa martwica kości
Narząd wzroku	Zaćma, jaskra
Zaburzenia psychiczne	Depresja, mania, chwiejność emocjonalna, stany psychotyczne, zaburzenia snu

*GCs, glikokortykosteroidy*

*Na podstawie Miśkiewicz, P. et al. (23) oraz Expert Opinion on Drug Safety (24), w modyfikacji własnej.*

#### **4.4 Posterydowa niedoczynność kory nadnerczy (GI-AI)**

##### **4.4.1 Epidemiologia i patofizjologia**

GI-AI jest jednym z najgroźniejszych skutków ubocznych stosowania egzogennych GCs z uwagi na ryzyko wystąpienia zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego. Stosowanie GCs powoduje zahamowanie wydzielania CRH i ACTH w mechanizmie negatywnego sprzężenia zwrotnego, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszonej produkcji kortyzolu w nadnerczach. W przypadku utrzymującego się braku stymulacji przez ACTH kora nadnerczy ulega hipotrofii, tracąc zdolność do wytwarzania kortyzolu i androgenów, a w najcięższych przypadkach ulega zanikowi (9). Po zakończeniu krótkotrwałego leczenia GCs w pierwszej kolejności następuje wzrost wydzielania ACTH i CRH, a następnie kortyzolu i androgenów (26). Długotrwałe leczenie GCs może powodować zanik komórek kortykotropowych przysadki, a także hipoplazję lub atrofię kory nadnerczy. Dlatego też niewystarczająca produkcja i wydzielanie kortyzolu może



utrzymywać się długo po odstawieniu GCs lub przejść w formę przetrwałą (27). Przegląd opublikowanych dotychczas badań prowadzi do wniosku, że ryzyko wystąpienia GI-AI po odstawieniu GCs wynosi nawet 48,7% przy stosowaniu doustnym, 52% w przebiegu iniekcji dostawowych, 7,8% przy podaniu wziewnym, 4,7% i 4,2% przy podaniu miejscowym i donosowym (28,29). Przyjmowanie prednizonu codziennie w dawce  $\geq 5$  mg (lub innego GC w dawce odpowiadającej 5 mg prednizonu) przez okres dłuższy niż 3 tygodnie wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia GI-AI (30). Inne czynniki zwiększające ryzyko GI-AI obejmują długi biologiczny okres półtrwania GCs (15), stosowanie GCs o dużej sile działania oraz przyjmowanie GCs w godzinach wieczornych lub w wielu dawkach podzielonych (31). Interakcje lekowe także wpływają na ryzyko rozwoju AI. Preparaty zwiększające biodostępność GCs (np. inhibitory CYP3A4) (32) lub hamujące działanie osi HPA (np. opioidy) (33) nasilają ryzyko wystąpienia AI.

Publikacje dotyczące GI-AI sugerują, że stosowanie GCs w formie dożylnych pulsów lub podawanie GCs co drugi dzień wiąże się z niższym ryzykiem rozwoju AI wobec wydłużenia czasu regeneracji osi HPA pomiędzy kolejnymi dawkami (34). W dotychczas opublikowanych badaniach, u pacjentów z GO leczonych cotygodniowymi pulsami ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g nie stwierdzano GI-AI po zakończeniu terapii (35–37). Natomiast metaanaliza 73 badań dotyczących GI-AI wykazała, że może ona wystąpić w wyniku nawet krótkotrwałego (<3 tygodnie) stosowania GCs, jak również po zastosowaniu dawek mniejszych niż 5 mg prednizonu (29). Russell i inni udowodnili, że pulsacyjne wydzielanie ACTH i kortyzolu hamowane jest natychmiast po dożylnym wlewie prednizolonu (38). W badaniu prospektywnym u 15% pacjentów, którzy otrzymali deksametazon w co najmniej trzech krótkich kursach (od trzech do czterech dni) w odstępach od dwóch do czterech tygodni, GI-AI rozwinęła się w ciągu trzech do sześciu miesięcy (39).

Podsumowując wyniki powyższych badań, należy stwierdzić, że obecnie brak jest jednoznacznych wytycznych wskazujących schemat stosowania i odstawiania GCs skutecznie zapobiegający rozwojowi GI-AI.

#### **4.4.2 Diagnostyka GI-AI**

GI-AI charakteryzuje różnorodny przebieg kliniczny. Pacjenci z rozpoznaniem GI-AI mogą nie zgłaszać żadnych dolegliwości lub prezentować objawy niedoboru kortyzolu o różnym nasileniu, od niespecyficznym objawów mogących występować

również w przebiegu choroby podstawowej do zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego. Ponadto objawy GI-AI są zazwyczaj mniej nasilone niż w przebiegu pierwotnej AI. W związku z powyższym różnicowanie objawów GI-AI stanowi wyzwanie w praktyce klinicznej.

Po zakończeniu terapii GCs diagnostykę GI-AI należy przeprowadzić w przypadku wystąpienia objawów sugerujących hipokortyzolemię lub w przypadku wysokiego ryzyka rozwoju AI (Tabela 3.). W celu przeprowadzenia diagnostyki należy stopniowo zmniejszać dawkę GCs do dawki równoważnej 5 mg prednizonu na dobę. Długo działające GCs (np. deksametazon), należy zastąpić hydrokortyzonem w dawce substytucyjnej. Następnie konieczne jest oznaczenie stężenia kortyzolu w godzinach porannych, po minimum 24 godzinach od zastosowania ostatniej dawki GCs. Niskie stężenie kortyzolu w surowicy ( $<3 \mu\text{g/dl}$ ) w godzinach porannych pozwala rozpoznać AI (40,41). Stężenie kortyzolu  $>15 \mu\text{g/dl}$  wskazuje na prawidłową czynność kory nadnerczy (42). Uważa się, że stężenie kortyzolu w zakresie  $10-15 \mu\text{g/dl}$  w dużym stopniu sugeruje prawidłową funkcję nadnerczy, jednak u niewielkiego odsetka pacjentów z AI stężenie kortyzolu może mieścić się w tym zakresie. U pacjentów, u których stężenie kortyzolu wynosi  $3-15 \mu\text{g/dl}$  należy wykonać test stymulacji celem rozpoznania lub wykluczenia GI-AI.

Złotym standardem w diagnostyce AI jest test hipoglikemii poadulinowej (43). Dożylne podanie insuliny wywołuje hipoglikemię, która u pacjenta z zachowaną czynnością osi HPA powoduje wzrost stężenia ACTH i w konsekwencji przyrost kortyzolu powyżej  $18 \mu\text{g/dl}$ . Z uwagi na ryzyko działań niepożądanych oraz przeciwwskazania do wykonania testu hipoglikemii poadulinowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, padaczką i u osób starszych, w diagnostyce AI najczęściej stosuje się test z podaniem syntetycznego analogu ACTH w dawce  $250 \mu\text{g}$  lub  $1 \mu\text{g}$  (44). Podanie analogu ACTH powoduje wzrost stężenia kortyzolu w surowicy. Za prawidłową odpowiedź na stymulację syntetycznym ACTH uważa się przyrost stężenia kortyzolu  $\geq 18,1 \mu\text{g/dl}$  w 30. lub 60. minucie testu (45). W teście stymulacji ACTH można zastosować wysoką ( $250 \mu\text{g}$ ) lub niską ( $1 \mu\text{g}$ ) dawkę syntetycznego ACTH.

Niektórzy pacjenci z rozpoznaniem AI wykazują prawidłowy wzrost stężenia kortyzolu w teście z ACTH w dawce  $250 \mu\text{g}$ , dlatego w badaniach klinicznych analizie poddano zastosowanie testu z dawką  $1 \mu\text{g}$  syntetycznego ACTH (43,46). Niektóre źródła wskazują, iż w diagnostyce wtórnej AI test ten jest czulszy i bardziej specyficzny niż test

z dawką 250 µg ACTH (3,47–49). Uważa się, że test z 1 µg powinien być stosowany szczególnie w diagnostyce łagodnej pierwotnej AI oraz wtórnej AI trwającej mniej niż 4–6 tygodni (43,50). Wiąże się to z faktem, iż dawki ACTH stosowane podczas testu z 1 µg ACTH naśladują fizjologiczną stymulację kory nadnerczy, podczas gdy dawka 250 µg uważana jest za ponadfizjologiczną i może być wystarczająca do wywołania odpowiedzi pomimo częściowej atrofii kory nadnerczy (48). Jednak z uwagi na brak komercyjnej dostępności roztworu syntetycznego ACTH w stężeniu 1 µg/ml, konieczność rozcieńczania roztworu o stężeniu 250 µg/ml może wpływać na dokładność testu (51).

Ocenę funkcji osi HPA można również przeprowadzić za pomocą testu z metyraponem. Metyrapon hamuje konwersję 11-deoksykortyzolu do kortyzolu. Niedobór kortyzolu powoduje stymulację ACTH z następczym wzrostem stężenia 11-deoksykortyzolu. Za prawidłową odpowiedź uznaje się stężenie 11-deoksykortyzolu w surowicy wynoszące 200–635 nmol/l (70–220 ng/mL) (13). Nocny test stymulacji metyraponem wykazuje podobną skuteczność jak test hipoglikemii pousulinowej i lepszą skuteczność niż testy stymulacji ACTH w rozpoznaniu AI spowodowanej niedoborem ACTH (3,52,53). Jednak jego stosowanie jest ograniczone dostępnością laboratoryjnych oznaczeń 11-deoksykortyzolu.

#### **4.4.3 Odstawianie przewlekłej glikokortykosteroidoterapii**

Pomimo powszechnego stosowania GCs w leczeniu chorób zapalnych w dostępnej literaturze brakuje jednoznacznych wytycznych określających schemat zakończenia długotrwałego leczenia GCs. Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż dotychczas nie opublikowano badań prospektywnych analizujących powyższe zagadnienie. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, iż przed zakończeniem długotrwałej terapii GCs należy dokonać oceny ryzyka supresji osi HPA (54). Na podstawie czasu trwania terapii, średniej dawki GCs, występowania objawów klinicznych zespołu Cushinga oraz prawdopodobieństwa nawrotu choroby podstawowej ryzyko supresji osi HPA określa się jako prawdopodobne, pośrednie/niepewne i mało prawdopodobne (Tabela 3.). Pacjenci z prawdopodobnym i pośrednim/niepewnym ryzykiem wymagają stopniowego zmniejszania dawki GCs, a nagłe zaprzestanie stosowania GCs może prowadzić do rozwoju objawów AI. U pacjentów mogą także wystąpić objawy zespołu odstawiennego, które są nieswoiste i mogą naśladować GI-AI (55).

Sugeruje się zmniejszanie dawki GCs według następującego schematu (54):

- 5–10 mg/dobę co 1–2 tygodnie od dawki początkowej prednizonu >40 mg/dobę (lub inny GC w dawce równoważnej, Tabela 1.),
- 5 mg/dobę co 1–2 tygodnie przy dawce prednizonu od 40 do 20 mg/dobę,
- 2,5 mg/dobę co 2-3 tygodnie przy dawce prednizonu od 20 do 10 mg/dobę,
- 1 mg/dobę co 2-4 tygodnie przy dawce prednizonu od 10 do 5 mg/dobę,
- 0,5 mg/dobę co 2-4 tygodnie przy dawkach prednizonu <5 mg/dobę.

Zmniejszanie dawki GCs zgodnie z przedstawionym schematem nie zawsze zapobiega wystąpieniu objawów AI. Wszystkim pacjentom należy udzielić wyczerpującej informacji na temat objawów GI-AI i postępowania w przypadku ich wystąpienia. W momencie wystąpienia objawów należy zalecić stopniowe zwiększenie dawki GCs do ostatniej tolerowanej przez pacjenta dawki. Jeżeli u pacjenta wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy AI w trakcie lub po odstawieniu GCs, należy przeprowadzić diagnostykę czynności kory nadnerczy.

Obecnie nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku GI-AI każdorazowo po zakończeniu terapii GCs. U pacjentów z mało prawdopodobnym ryzykiem zahamowania osi HPA (Tabela 3.) można rozważyć odstawienie GCs bez uprzedniego zmniejszania dawki. W przypadku stosowania prednizonu <5 mg/dobę supresję osi HPA obserwowano rzadko. Jednak należy podkreślić fakt, iż nawet leczenie substytucyjnymi dawkami GCs może prowadzić do AI (56,57).

**Tabela 3.** Ryzyko supresji osi HPA podczas terapii GCs.

	<b>Prawdopodobne</b>	<b>Pośrednie/niepewne</b>	<b>Mało prawdopodobne</b>
Leczenie prednizonem <sup>1</sup>	≥20 mg/dziennie przez >3 tygodnie lub ≥5 mg/dziennie wieczorem przez kilka tygodni lub objawy zespołu Cushinga	10 – 20 mg/dziennie przez >3 tygodnie lub <10 mg/dziennie przez więcej niż kilka tygodni	<3 tygodnie lub stosowanie co drugi dzień w dawce <10 mg
<b>Zalecane postępowanie</b>			
	Stopniowe odstawianie GCs	Stopniowe odstawianie GCs	Zakończenie terapii bez stopniowego odstawiania GCs jest akceptowalne

<sup>1</sup>lub innym GC w dawce równoważnej (Tabela 1.)  
GCs, glikokortykosteroidy; HPA, podwzgórze-przysadka-nadnercza  
Na podstawie Furst, D. E. et al. (54) w modyfikacji własnej.

#### 4.4.4 Leczenie GI-AI

W terapii GI-AI stosuje się dawki substytucyjne do 15–20 mg krótko działającego GC, jednak zaleca się indywidualne podejście zależne od występujących u pacjenta objawów. Hydrokortyzon w dwóch lub trzech dawkach dziennie jest lekiem zalecanym w przypadku GI-AI (8). Połowę, do dwóch trzecich, dawki dobowej należy podawać rano w celu naśladowania dobowego rytmu wydzielania kortyzolu i zapobiegania hamowania porannej sekrecji ACTH. Leczenie GI-AI nie wymaga stosowania mineralokortykosteroidów.

Chorzy z rozpoznaniem pierwotnej AI w każdym przypadku wymagają stosowania dawek substytucyjnych GCs. Natomiast pacjentów z rozpoznaniem GI-AI cechuje różnorodność stopnia niedoboru kortyzolu oraz nasilenia objawów. W związku z tym u niektórych pacjentów z GI-AI można rozważyć substytucję hydrokortyzonem jedynie doraźnie, w sytuacjach silnego stresu, odstępując od pełnego leczenia substytucyjnego. W dwóch badaniach obserwacyjnych dotyczących GI-AI zalecono pacjentom substytucję hydrokortyzonem jedynie w przypadku wystąpienia objawów sugerujących hipokortyzolemię (58,59). W przebiegu obserwacji klinicznej uznano te zalecenia za bezpieczne, a substytucję w sytuacjach stresowych za wystarczającą.

U pacjentów z rozpoznaniem GI-AI sugeruje się coroczne powtarzanie testu stymulacji z syntetycznym ACTH, jeśli przyrost kortyzolu w teście osiąga  $<3,6 \mu\text{g/dl}$  lub stężenie kortyzolu w 30. minucie testu wynosi  $<12,7 \mu\text{g/dl}$ . Test stymulacji należy wykonywać co 6 miesięcy, jeśli przyrost kortyzolu wynosi  $>3,6 \mu\text{g/dl}$  lub stężenie kortyzolu w 30. minucie testu sięga  $>12,7 \mu\text{g/dl}$  (60). Dotychczasowe badania wskazują, iż po uzyskaniu prawidłowej odpowiedzi w teście stymulacji zakończenie leczenia substytucyjnego jest bezpieczne.

#### 4.5 Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji

Prace tworzące cykl publikacji w sposób spójny poruszają tematykę występowania GI-AI w przebiegu stosowania cotygodniowych pulsów ivMP w terapii GO zgodnie z zaleceniami EUGOGO, jednocześnie omawiając diagnostykę i leczenie GI-AI oraz schemat zakończenia przewlekłej terapii GCs.

W **publikacji nr 1** przeanalizowano wpływ terapii 12 pulsami ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g na czynność kory nadnerczy poprzez oznaczenie stężenia DHEA-S w surowicy, ACTH w osoczu oraz kortyzolu w surowicy, a także przeprowadzenie testu stymulacji syntetycznym ACTH w dawce 250 µg. Dodatkowo, w diagnostyce AI zastosowano pomiary stężenia kortyzolu w ślinie. Oceniono również funkcję kory nadnerczy po zastosowaniu 3 miesięcznej terapii prednizonem.

W **publikacji nr 2** po raz pierwszy oceniono czynność kory nadnerczy za pomocą testu z 1 µg syntetycznego ACTH po zastosowaniu leczenia GO pulsami ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g lub 7,5 g. Dawkę 1 µg ACTH użyto z uwagi na dane sugerujące większą czułość i specyficzność testu w porównaniu z dawką 250 µg. W badaniu po raz pierwszy zaobserwowano występowanie GI-AI po zastosowaniu 12 pulsów ivMP w terapii GO według wytycznych EUGOGO.

W **pracy nr 3** dokonano, w oparciu o analizę literatury przedmiotu, podsumowania dotychczasowych wyników badań i wiedzy na temat odstawiania przewlekłej terapii GCs. Zaprezentowano także epidemiologię, patogenezę, diagnostykę i leczenie GI-AI.

## 5. Założenia i cel pracy

GI-AI stanowi zagrażające życiu powikłanie przewlekłej terapii GCs, które wymaga pilnej diagnostyki oraz specjalistycznej terapii. Na podstawie przeglądu dostępnej literatury postawiono hipotezę, iż zastosowanie terapii GO w schemacie 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g zgodnie z zaleceniami EUGOGO może negatywnie wpływać na czynność kory nadnerczy i może wywoływać GI-AI. Omówiono również schematy zakończenia przewlekłej terapii GCs, metody diagnostyki oraz leczenia GI-AI.

Badania przeprowadzone w zakresie niniejszej pracy doktorskiej miały na celu:

1. analizę wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g na poszczególne parametry czynności kory nadnerczy;
2. ustalenie częstości występowania GI-AI u pacjentów leczonych ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g za pomocą zastosowania testu z 250  $\mu$ g i 1  $\mu$ g syntetycznego ACTH;
3. ocenę wpływu terapii prednizonem w dawce 30 mg stopniowo zmniejszanej w okresie 3 miesięcy na funkcję kory nadnerczy;
4. szczegółowe podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat GI-AI oraz schematów odstawiania przewlekłej terapii GCs.

## 6. Prace tworzące cykl publikacji

### 6.1 Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate



Article

## Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate

Katarzyna Pelewicz <sup>1</sup>, Sebastian Szewczyk <sup>2</sup> and Piotr Miśkiewicz <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, 02–091 Warsaw, Poland; katarzyna.pelewicz@gmail.com

<sup>2</sup> Student's Scientific Circle "Endocrinus", Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, 02–091 Warsaw, Poland; s.szewczyk098@gmail.com

\* Correspondence: pmiskiewicz@wum.edu.pl

Received: 9 September 2020; Accepted: 5 October 2020; Published: 9 October 2020



**Abstract:** Treatment of active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (GO) is the administration of intravenous methylprednisolone (IVMP). IVMP may be followed by additional therapy with oral prednisone. The aim of this study was to analyze the impact of IVMP on adrenal function by evaluation of serum, salivary cortisol and serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). Fourteen patients received IVMP treatment (cumulative dose of 4.5 g in 12 weekly infusions) followed by oral prednisone (for three months). All patients showed normal adrenal function before the 12th IVMP pulse and one patient was diagnosed with secondary adrenal insufficiency (AI) after prednisone treatment. DHEA-S was significantly lower before the 12th IVMP pulse and after oral prednisone ( $p = 0.015$  and  $p = 0.00002$ , respectively) in comparison to evaluation before therapy. DHEA-S levels were below the reference range in one and three patients before the 12th IVMP pulse and after prednisone therapy, respectively. We observed decreased serum ( $p = 0.05$ ) and salivary ( $p = 0.011$ ) cortisol levels after oral prednisone therapy in comparison to evaluation before therapy. Treatment with IVMP in a cumulative dose of 4.5 g affects adrenal function, causing more severe impairment of DHEA-S secretion than that of cortisol but does not cause secondary AI. Additional therapy with oral glucocorticoids after IVMP can cause secondary AI.

**Keywords:** adrenal insufficiency; dehydroepiandrosterone sulfate; glucocorticoids; Graves' ophthalmopathy; Graves' orbitopathy; methylprednisolone; salivary cortisol; serum cortisol

## 1. Introduction

Graves' orbitopathy (GO) is an extra-thyroidal manifestation of Graves' disease. It presents as a group of ocular symptoms caused by an enlargement of extraocular muscles and orbital adipose tissue due to autoimmune inflammation. According to the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) protocol, management of active, moderate-to-severe GO is the administration of intravenous methylprednisolone (IVMP) pulses [1]. Treatment with glucocorticoids (GCs) may cause suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and precipitate adrenal insufficiency (AI). The influence of intravenous GCs on the HPA axis has not been sufficiently investigated.

The aim of this study was to analyze possible adverse effects of therapy with IVMP on adrenal function and to assess the use of salivary cortisol and serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) to evaluate the HPA axis function after treatment with IVMP and oral prednisone in patients with GO.



## 2. Material and Methods

### 2.1. Patients

Fourteen individuals (11 females) with active, moderate-to-severe GO according to the EUGOGO criteria treated with IVMP and prednisone, were included in the study. The presence of  $\geq 1$  of the following features of GO: inconstant or constant diplopia, lid retraction  $\geq 2$  mm, moderate or severe soft-tissue involvement or exophthalmos  $\geq 23$  mm was categorized as moderate-to-severe GO [2]. Patients were admitted to the Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, between 2013 and 2016. The inclusion criterion was euthyroidism within the last three months before the study. Exclusion criteria were diagnosis of AI, treatment with GCs or medication altering the plasma cortisol binding globulin (CBG) and serum DHEA-S levels within the last six months before the study and medical conditions altering CBG levels (e.g., hepatitis, cirrhosis, diabetes, nephrotic syndrome, polycystic ovary syndrome, hypoproteinemia and inflammation). The study was approved by the Commission of Bioethics at the Medical University of Warsaw, Poland (KB 42/2011; 15 March 2011) and conducted with the written consent of all participants, in accordance with the Declaration of Helsinki.

### 2.2. Study Design and Treatment

Four factors were statistically analyzed: serum cortisol, salivary cortisol, serum DHEA-S and plasma adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels. The factors were assessed at three time points: directly before administration of the 1st and 12th IVMP pulses and after the cessation of oral prednisone therapy. Blood and saliva samples were obtained between 8:00 and 9:00 a.m. For saliva collection, a Salivette<sup>®</sup> commercial device (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) was used. Patients were advised to obtain saliva samples after fasting and without brushing their teeth. Serum and saliva samples were stored at  $-20$  °C until analysis.

We administered a cumulative dose of 4.5 g of IVMP every week following the protocol (6 weekly infusions of 0.5 g and afterward, 6 weekly infusions of 0.25 g) according to EUGOGO recommendations (1). Following this, patients received 30 mg of oral prednisone in a single daily dose, tapered on a two-week schedule to 5 mg/day over 3 months. Afterward, oral substitution of hydrocortisone 10 mg/day was administered until the day of the examination of morning serum and salivary cortisol, DHEA-S and ACTH (at least seven days after prednisone cessation). Secondary AI was ruled out in patients who did not present clinical features of AI (weakness, fatigue, orthostatic hypotension, muscle pain, hyperpigmentation, nausea, weight loss, hypoglycemia) and had morning serum cortisol level  $> 10$   $\mu\text{g}/\text{dL}$ . In patients with morning serum cortisol  $< 10$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  high-dose (250  $\mu\text{g}$ ), a synthetic ACTH stimulation test was performed. Serum cortisol was evaluated before, 30 min and 60 min after the injection. Secondary AI was ruled out if the serum cortisol level was  $> 18$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  after stimulation with synthetic ACTH, and the patient showed a lack of symptoms of AI. In these patients, oral hydrocortisone was discontinued. In patients with a diagnosis of secondary AI, we continued therapy with hydrocortisone 10 mg/day. A synthetic ACTH stimulation test was then performed every three months until a proper response in the ACTH stimulation test was observed. At that point, we discontinued hydrocortisone supplementation.

### 2.3. Assays

Serum and salivary cortisol concentrations were measured using a first-generation Elecsys<sup>®</sup> cortisol assay (Roche Diagnostics Limited, Burgess Hill, UK). Serum DHEA-S and plasma ACTH levels were measured using Elecsys<sup>®</sup> DHEA-S assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) and Elecsys<sup>®</sup> ACTH assay (Roche Diagnostics Limited, Burgess Hill, UK), respectively. ACTH stimulation tests were performed with synthetic ACTH (0.25 mg Synacthen<sup>®</sup> Novartis, Basel, Switzerland). The normal ranges of morning salivary cortisol were established at 0.11–1.29  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , based on healthy

control group values between the 2.5th and 97.5th percentile. For serum DHEA-S concentration, we used age- and sex-adjusted reference ranges.

#### 2.4. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the STATISTICA 13.3.721.1 64-bit (PL) program. The results are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. The distribution of variables was measured using the Shapiro–Wilk test. A parametric test was used for the data with normal distribution—in this case, the paired *t*-test. If the result from the Shapiro–Wilk test was statistically significant ( $p \leq 0.05$ ), the Wilcoxon test was used to compare the variables' nonparametric data. The decrease or increase of a given parameter was compared with the Student's *t*-test and the Wilcoxon test. The results were considered statistically significant with  $p$ -value  $\leq 0.05$ .

### 3. Results

At the beginning of the treatment, all patients presented with DHEA-S levels within age and sex-specific reference intervals. Before the 12th IVMP pulse, one of 14 (7%) patients had a DHEA-S level below the reference range. After oral prednisone therapy, three of 14 (21%) patients presented with DHEA-S levels below the reference range; one of these patients also had a morning serum cortisol level  $< 10 \mu\text{g/dL}$ .

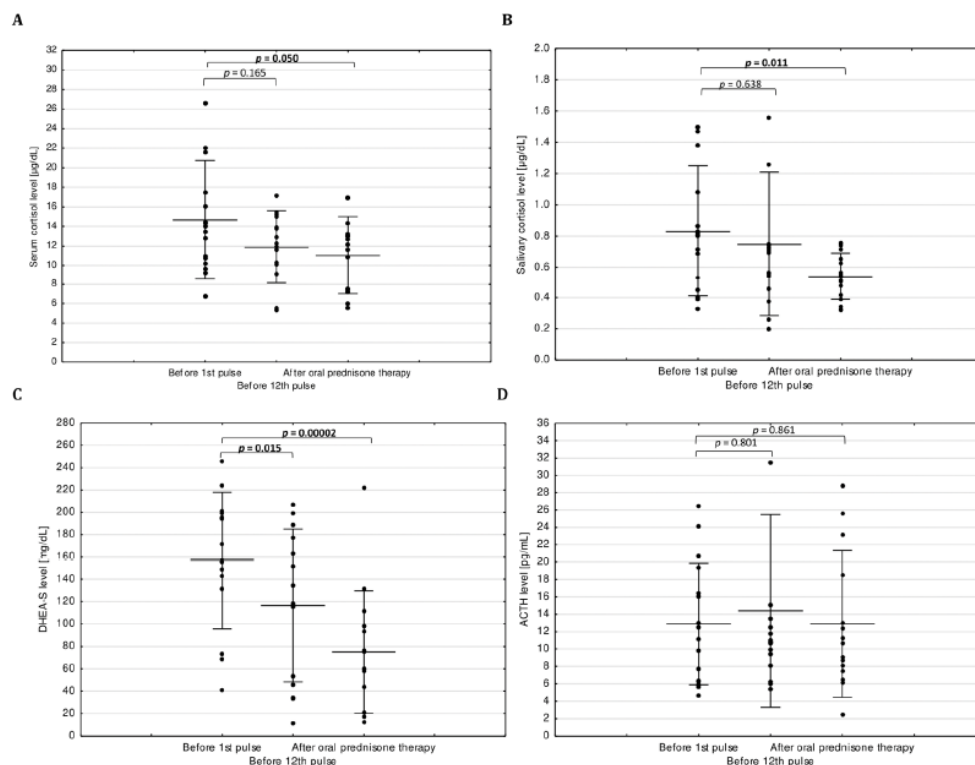
Morning serum cortisol levels  $< 10 \mu\text{g/dL}$  were observed in three (21%) patients before the 12th IVMP pulse and in six (43%) patients after oral prednisone therapy. They underwent evaluation with a high-dose (250  $\mu\text{g}$ ) synthetic ACTH stimulation test. All three patients with decreased morning serum cortisol levels ( $< 10 \mu\text{g/dL}$ ) before the 12th IVMP pulse showed a proper response (serum cortisol level  $> 18 \mu\text{g/dL}$ ) in the ACTH stimulation test. After oral prednisone treatment, five out of six patients with decreased morning serum cortisol levels showed a proper response in the ACTH stimulation test. One patient was diagnosed with secondary AI (serum cortisol in ACTH stimulation tests were 0': 5.53  $\mu\text{g/dL}$ , 30': 14.61  $\mu\text{g/dL}$ ; 60': 17.37  $\mu\text{g/dL}$ ).

We found a statistically significant decrease of serum DHEA-S and no statistically significant decrease of serum cortisol and salivary cortisol ( $p = 0.015$ ,  $p = 0.165$  and  $p = 0.638$ , respectively) before administration of 12th IVMP pulse in comparison to evaluation before treatment. All patients fulfilled the criteria (laboratory and clinical) of normal adrenal function (Table 1; Figure 1).

Table 1. The results at three time points.

Variables	Before 1st Pulse	Before 12th Pulse	After Oral Prednisone Therapy
TSC ( $\mu\text{g/dL}$ )	14.46 $\pm$ 5.72	11.93 $\pm$ 3.56	10.90 $\pm$ 3.98 <sup>a</sup>
SC ( $\mu\text{g/dL}$ )	0.82 $\pm$ 0.40	0.73 $\pm$ 0.43	0.54 $\pm$ 0.14 <sup>b</sup>
DHEA-S ( $\mu\text{g/dL}$ )	155.60 $\pm$ 66.17	115.2 $\pm$ 74.18 <sup>a</sup>	76.1 $\pm$ 58.97 <sup>c</sup>
ACTH (pg/mL)	12.99 $\pm$ 7.48	13.49 $\pm$ 10.04	9.1 $\pm$ 8.72

Data are expressed as mean with standard deviation. Abbreviations: TSC, total serum cortisol (normal range: 6.2–19.4  $\mu\text{g/dL}$ ); SC, salivary cortisol (normal range: 0.11–1.29  $\mu\text{g/dL}$ ); DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate (serum DHEA-S age- and sex-adjusted reference ranges were used); ACTH, adrenocorticotrophic hormone (normal range: 7.2–63.6 pg/mL); statistically significant results are bolded; <sup>a</sup>  $p \leq 0.05$ ; <sup>b</sup>  $p \leq 0.01$ ; <sup>c</sup>  $p \leq 0.00005$ ,  $p$  values refer to comparisons to measurements before the 1st pulse.



**Figure 1.** Comparison of variables during intravenous methylprednisolone treatment. (A) and (B) show cortisol levels in serum and saliva, respectively; (C) shows serum DHEA-S levels; (D) shows plasma ACTH levels. Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropic hormone; DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; normal ranges: serum cortisol 6.2–19.4 µg/dL; salivary cortisol 0.11–1.29 µg/dL; ACTH 7.2–63.6 pg/mL; serum DHEA-S age and sex-adjusted reference ranges were used.

After oral prednisone therapy, we observed statistically significant decreases of serum DHEA-S, serum and salivary cortisol ( $p = 0.00002$ ,  $p = 0.05$  and  $p = 0.011$ , respectively) in comparison to assessment before treatment.

The difference between ACTH levels at three time points during the treatment was not statistically significant. No statistically significant correlation between the age of the patients and serum DHEA-S, serum and salivary cortisol level changes was observed. The results are presented in Table 1 and Figure 1.

#### 4. Discussion

Exogenous GCs may have a negative influence on the HPA axis, as secondary AI is frequently reported after cessation of GCs treatment. Although IVMP has been proven to cause various side effects [3], its impact on adrenal function has not been clearly established. Nonetheless, IVMP is widely used in many disorders, including inflammatory, autoimmune diseases. Determination of secondary AI remains challenging as diagnostic procedures are still being improved. Evaluation of morning serum cortisol levels or peak serum cortisol levels 30 and 60 min after stimulation with synthetic corticotropin is the recommended confirmatory test for AI [4]. Serum cortisol is bound to CBG and albumin in 90% and 10% of cases, respectively [5,6]. The states that reduce (inflammation and/or rare genetic syndromes) or increase (estrogen intake, pregnancy) these protein levels need to be considered in the interpretation of serum cortisol levels [7]. Salivary cortisol reflects the free fraction of cortisol, as it does not depend on albumin and CBG levels. Collecting a sample of salivary cortisol is noninvasive and may be done at home. For this reason, salivary cortisol shows potential as a more valuable screening biomarker of HPA axis dysfunction [8,9]. Dehydroepiandrosterone and DHEA-S



are adrenal androgens also used in the assessment of the HPA axis. In clinical diagnostics, DHEA-S is used more frequently because of its longer half-life and lack of circulating diurnal variations [10].

In our research, we did not find a statistically significant decrease of serum and salivary cortisol before administration of the 12th IVMP pulse in comparison to evaluation before treatment, while one study showed a statistically significant decrease of serum cortisol concentration before administration of the 12th IVMP pulse [11]. The results of our study show that none of the patients developed secondary AI at the cessation of IVMP treatment in a cumulative dose of 4.5 g. Previous studies did not prove secondary AI after therapy with standard EUGOGO protocol (cumulative dose of 4.5 g IVMP) as well [11–13]. However, dynamic testing with synthetic ACTH has low sensitivity in ruling out secondary AI, especially when considering short-lasting (less than 4–6 weeks) AI [14]. For this reason, we evaluated the impact of IVMP on adrenal function using for the first-time salivary cortisol and DHEA-S level.

Although we did not observe secondary AI at the cessation of IVMP treatment, our study points to a statistically significant decrease of DHEA-S levels between the first and last pulse of IVMP. These results lead to the conclusion that therapy with IVMP in a cumulative dose of 4.5 g may significantly affect the HPA axis, as it leads to a more severe decrease of DHEA-S secretion than that of cortisol; therefore, therapy with a higher cumulative dose may possibly lead to secondary AI. Assessment of adrenal function should be considered after cessation of treatment with intravenous GCs, especially in patients receiving higher single and cumulative doses of IVMP. Measuring serum DHEA-S concentration may be helpful in assessing adrenal function before and after IVMP therapy of GO. Al-Arudi, Abdelmannan et al. [15] recommend measurements of baseline serum cortisol and serum DHEA-S levels in establishing the diagnosis of AI. They indicate that only very low ( $\leq 5$   $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) or clearly elevated levels of baseline serum cortisol measurements are helpful, whereas a normal age- and sex-adjusted serum DHEA-S level practically rules out the diagnosis of AI. Charoensri et al. [16] observed that normal age- and gender-specific DHEA-S levels predict intact HPA axis function with a sensitivity of 87.1%, a specificity of 86.7% and a positive predictive value of 93.1%.

After three further months of therapy with oral prednisone, we found one case of secondary AI and observed a statistically significant decrease of both serum DHEA-S and serum and salivary cortisol in comparison to evaluation before treatment. These results show that the use of oral GCs even in a relatively short period with low, tapered doses after IVMP administration in GO treatment may lead to secondary AI. Evaluation of the HPA axis after additional oral GCs treatment should be mandatory.

The use of salivary cortisol in the diagnosis of AI has been investigated in a great deal of research. In two independent studies [17,18], it has been shown that morning salivary cortisol is sensitive enough to be an alternative method for the ACTH stimulation test in the diagnosis of AI. The application of salivary cortisol measurement is limited by deficiently standardized assays and the lack of a single, validated reference range, as it was primarily intended for serum cortisol analysis [19]. Roche does not provide the lower cutoff point for the first-generation assay for morning salivary cortisol. In our study, we used the lower cutoff point established by the laboratory of the Department of Endocrinology (0.11  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ). Deutschbein et al. estimated a similar lower cutoff for salivary cortisol level of 3.2 nmol/L (0.12  $\mu\text{g}/\text{dL}$  with conversion factor for nmol/L to  $\mu\text{g}/\text{dL}$ : divide by 27.59) when screening for secondary AI [20]. Another study showed yet different cutoffs for the first generation assay being 6.14 nmol/L at waking and 5.42 nmol/L one-hour post-waking [21]. In our study, measurements of salivary cortisol levels did not prove to be useful in diagnosing secondary AI. After oral prednisone treatment, we did not find a decreased morning salivary cortisol concentration in the patient who was simultaneously diagnosed with AI using the synthetic ACTH stimulation test. According to recent studies [21,22], the second-generation assay shows a better correlation with liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS), the gold standard for cortisol measurement, compared to Cortisol I assay. Further research on the Roche Cortisol II assay may determine the use of salivary cortisol in the diagnostic of AI in patients with GO treated with IVMP and oral prednisone.

Regarding ACTH levels, the morning changes of ACTH are associated with pulsatile secretion and its very short half-life. In our study, the median levels of ACTH oscillated around 13 pg/mL, which is rather low. This could be an explanation for the fact that the ACTH levels did not change simultaneously with the decrease of DHEA-S and cortisol levels.

The present study has possible limitations, the main being small groups of patients and limited follow-up.

## 5. Conclusions

Treatment of active, moderate-to-severe GO with IVMP in a cumulative dose of 4.5 g causes a statistically significant decrease of DHEA-s levels. Therapy with IVMP in a cumulative dose of 4.5 g affects adrenal function, causing more severe impairment of DHEA-S secretion than that of cortisol but does not lead to secondary AI. Treatment with oral GCs after IVMP pulses, even for a relatively short period of time with low, tapered doses, can lead to secondary AI. Evaluation of the HPA axis after additional oral GCs treatment should be mandatory.

Further research with a greater group of patients treated according to schedule with higher doses of IVPM (6 weekly infusions of 0.75 g followed by 6 weekly infusions of 0.5 g) is needed to evaluate possible changes in serum, salivary cortisol and serum DHEA-S levels.

**Author Contributions:** Conceptualization, P.M.; data curation, K.P., S.S. and P.M.; formal analysis, K.P., S.S. and P.M.; investigation, K.P., S.S. and P.M.; methodology, P.M.; project administration, K.P. and P.M.; resources, P.M.; supervision, P.M.; validation, K.P. and P.M.; visualization, S.S.; writing—original draft, K.P. and S.S.; writing—review and editing, K.P. and P.M.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Bartalena, L.; Baldeschi, L.; Boboridis, K.; Eckstein, A.; Kahaly, G.J.; Marcocci, C.; Perros, P.; Salvi, M.; Wiersinga, W.M. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* **2016**, *5*, 9–26. [[CrossRef](#)]
- Bartalena, L.; Baldeschi, L.; Dickinson, A.; Eckstein, A.; Kendall-Taylor, P.; Marcocci, C.; Mourits, M.; Perros, P.; Boboridis, K.; Boschi, A.; et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur. J. Endocrinol.* **2008**, *158*, 273–285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Miśkiewicz, P.; Kryczka, A.; Ambroziak, U.; Rutkowska, B.; Głowczyńska, R.; Opolski, G.; Kahaly, G.; Bednarczuk, T. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol. Pol.* **2014**, *65*, 402–413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bornstein, S.R.; Allolio, B.; Arlt, W.; Barthel, A.; Don-wauchope, A.; Hammer, G.D.; Husebye, E.S.; Merke, D.P.; Murad, H.; Stratakis, C.A.; et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 364–389. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mendel, C.M.; Kuhn, R.W.; Weisiger, R.A.; Cavalieri, R.R.; Siiteri, P.K.; Cunha, G.R.; Murai, J.T. Uptake of cortisol by the perfused rat liver: Validity of the free hormone hypothesis applied to cortisol. *Endocrinology* **1989**, *124*, 468–476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mendel, C.M.; Miller, M.B.; Siiteri, P.K.; Murai, J.T. Rates of dissociation of steroid and thyroid hormones from human serum albumin. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1990**, *37*, 245–250. [[CrossRef](#)]
- Nenke, M.A.; Zeng, A.; Meyer, E.J.; Lewis, J.G.; Rankin, W.; Johnston, J.; Kireta, S.; Jesudason, S.; Torpy, D.J. Differential Effects of Estrogen on Corticosteroid-Binding Globulin Forms Suggests Reduced Cleavage in Pregnancy. *J. Endocr. Soc.* **2017**, *1*, 202–210.
- Ceccato, F.; Marcelli, G.; Martino, M.; Concettoni, C.; Brugia, M.; Trementino, L.; Michetti, G.; Arnaldi, G. The diagnostic accuracy of increased late night salivary cortisol for Cushing's syndrome: A real-life prospective study. *J. Endocrinol. Invest.* **2019**, *42*, 327–335. [[CrossRef](#)]
- Langelaan, M.L.P.; Kisters, J.M.H.; Oosterwerff, M.M.; Boer, A.K. Salivary cortisol in the diagnosis of adrenal insufficiency: Cost efficient and patient friendly. *Endocr. Connect.* **2018**, *7*, 560–566. [[CrossRef](#)]



10. Haning, R.V.; Hackett, R.J.; Boothroid, R.I.; Canick, J.A. Steroid sulphatase activity in the human ovarian corpus luteum, stroma, and follicle: Comparison to activity in other tissues and the placenta. *J. Steroid Biochem.* **1990**, *36*, 175–179. [[CrossRef](#)]
11. Ambroziak, U.; Bluszcz, G.; Bednarczuk, T.; Miśkiewicz, P. The influence of Graves' orbitopathy treatment with intravenous glucocorticoids on adrenal function. *Endokrynol. Pol.* **2017**, *68*, 430–433. [[CrossRef](#)]
12. Jespersen, S.; Nygaard, B.; Kristensen, L.Ø. Methylprednisolone Pulse Treatment of Graves' Ophthalmopathy is Not Associated with Secondary Adrenocortical Insufficiency. *Eur. Thyroid J.* **2015**, *4*, 222–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Giotaki, Z.; Fountas, A.; Tsirouki, T.; Bargiota, A.; Tigas, S.; Tsatsoulis, A. Adrenal reserve following treatment of graves' orbitopathy with intravenous glucocorticoids. *Thyroid* **2015**, *25*, 462–463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Ospina, N.S.; Al Nofal, A.; Bancos, I.; Javed, A.; Benkhadra, K.; Kapoor, E.; Lteif, A.N.; Natt, N.; Murad, H. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 427–434. [[CrossRef](#)]
15. Al-Aridi, R.; Abdelmannan, D.; Arafah, B.M. Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: The added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. *Endocr. Pract.* **2011**, *17*, 261–270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Charoensri, S.; Chailurkit, L.; Muntham, D.; Bunnag, P. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in assessing the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **2017**, *7*, 42–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Patel, R.S.; Shaw, S.R.; McIntyre, H.E.; McGarry, G.W.; Wallace, A.M. Morning salivary cortisol versus short Synacthen test as a test of adrenal suppression. *Ann. Clin. Biochem.* **2004**, *41*, 408–410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Ulhaq, I.; Ahmad, T.; Khoja, A.; Islam, N. Morning cortisol as an alternative to short synecthan test for the diagnosis of primary adrenal insufficiency. *Pak. J. Med. Sci.* **2019**, *35*, 1413–1416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Bae, Y.J.; Gaudl, A.; Jaeger, S.; Stadelmann, S.; Hiemisch, A.; Kiess, W.; Willenberg, A.; Schaab, M.; Von Klitzing, K.; Thiery, J.; et al. Immunoassay or LC-MS/MS for the measurement of salivary cortisol in children? *Clin. Chem. Lab. Med.* **2016**, *54*, 811–822. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Deutschbein, T.; Broecker-Preuss, M.; Flitsch, J.; Jaeger, A.; Althoff, R.; Walz, M.K.; Mann, K.; Petersenn, S. Salivary cortisol as a diagnostic tool for Cushing's syndrome and adrenal insufficiency: Improved screening by an automatic immunoassay. *Eur. J. Endocrinol.* **2012**, *166*, 613–618. [[CrossRef](#)]
21. Gagnon, N.; Fréchette, I.; Mallet, P.L.; Dubé, J.; Houde, G.; Fink, G.D. Establishment of reference intervals for the salivary cortisol circadian cycle, by electrochemiluminescence (ECLIA), in healthy adults. *Clin. Biochem.* **2018**, *54*, 56–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Vogeser, M.; Kratzsch, J.; Bae, Y.J.; Bruegel, M.; Ceglarek, U.; Fiers, T.; Gaudl, A.; Kurka, H.; Milczynski, C.; Prat Knoll, C.; et al. Multicenter performance evaluation of a second generation cortisol assay. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2017**, *55*, 826–835. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 6.2 Glucocorticoid withdrawal—an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice.



Review

# Glucocorticoid Withdrawal—An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice

Katarzyna Pelewicz and Piotr Miśkiewicz \*

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; katarzyna.pelewicz@gmail.com

\* Correspondence: pmiskiewicz@wum.edu.pl; Tel.: +48-225-992-877

**Abstract:** Glucocorticoids (GCs) are widely used due to their anti-inflammatory and immunosuppressive effects. As many as 1–3% of the population are currently on GC treatment. Prolonged therapy with GCs is associated with an increased risk of GC-induced adrenal insufficiency (AI). AI is a rare and often underdiagnosed clinical condition characterized by deficient GC production by the adrenal cortex. AI can be life-threatening; therefore, it is essential to know how to diagnose and treat this disorder. Not only oral but also inhalation, topical, nasal, intra-articular and intravenous administration of GCs may lead to adrenal suppression. Moreover, recent studies have proven that short-term (<4 weeks), as well as low-dose (<5 mg prednisone equivalent per day) GC treatment can also suppress the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Chronic therapy with GCs is the most common cause of AI. GC-induced AI remains challenging for clinicians in everyday patient care. Properly conducted GC withdrawal is crucial in preventing GC-induced AI; however, adrenal suppression may occur despite following recommended GC tapering regimens. A suspicion of GC-induced AI requires careful diagnostic workup and prompt introduction of a GC replacement treatment. The present review provides a summary of current knowledge on the management of GC-induced AI, including diagnostic methods, treatment schedules, and GC withdrawal regimens in adults.

**Keywords:** adrenal insufficiency; cortisol; glucocorticoid treatment; glucocorticoid withdrawal; glucocorticoid-induced adrenal insufficiency



**Citation:** Pelewicz, K.; Miśkiewicz, P. Glucocorticoid Withdrawal—An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. *Diagnostics* **2021**, *11*, 728. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040728>

Academic Editor: Gian Marco Ghiggiari

Received: 1 April 2021  
Accepted: 19 April 2021  
Published: 20 April 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Adrenal glands are composed of the adrenal medulla and adrenal cortex. The medulla is responsible for the secretion of adrenaline, noradrenaline, and dopamine. The adrenal cortex consists of three layers: zona glomerulosa, fasciculata, and reticularis, which produce mineralocorticoids (aldosterone), glucocorticoids (GCs) (11-deoxycorticosterone, corticosterone, and cortisol), and androgens (mostly dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate (DHEA-S), and androstenedione), respectively. Cortisol secretion depends on the proper function of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulates the secretion and synthesis of the adrenocorticotropic hormone (ACTH) in the anterior pituitary. ACTH triggers the release of cortisol and adrenal androgens by binding to the melanocortin-2 receptor on the cells of the zona fasciculata and zona reticularis of the adrenal cortex [1].

Adrenal insufficiency (AI) is a condition resulting from the deficit of GCs. In primary AI, decreased cortisol secretion is caused by altered function of the adrenal glands and is accompanied by the lack of mineralocorticoids and adrenal androgens as well [2]. The reason for secondary AI is impaired secretion of ACTH, either due to pituitary conditions or due to decreased hypothalamic secretion of CRH. It is most commonly caused by chronic therapy with GCs (GC-induced AI) [2]. The symptoms of secondary AI result from lack of GCs only, as mineralocorticoid secretion is usually preserved, being dependent on the renin-angiotensin system.

A variety of GC preparations are used for the treatment of inflammatory, autoimmune disorders, and malignancies. As many as 1–3% of the population are currently on GC treatment [3,4]. Commonly used GCs differ in their anti-inflammatory potency, mineralocorticoid activity, and duration of biological effect, and therefore, ACTH suppression (Table 1). Prednisone, methylprednisolone, and dexamethasone are used in chronic therapy because of a stronger anti-inflammatory activity and lesser sodium retention effect than hydrocortisone [5]. Hydrocortisone is preferably used as a replacement therapy in AI as its short duration of action allows the HPA axis to recover between doses. Exogenous GCs suppress CRH release and therefore ACTH secretion by negative feedback. It primarily leads to an inadequate adrenal response to stress factors and/or a decreased baseline GC levels. A prolonged (more than 4–6 weeks) insufficient ACTH secretion leads to an atrophy of the zona fasciculata and reticularis and decreased ability to secrete cortisol [6]. Tapering the dose of GCs helps the recovery of the HPA axis by resulting in the increase of ACTH level and subsequent restoration of normal adrenal function and cortisol secretion.

Table 1. Characteristics of glucocorticoid preparations.

Glucocorticoids	Equivalent Physiological Doses [mg/Day]	Duration of Action [Hours]	Mineralocorticoid Activity Relative to Hydrocortisone
Hydrocortisone	20	8–12	1
Prednisone	5	12–36	0.8
Methylprednisolone	4	12–36	0.5
Triamcinolone	4	12–36	0
Dexamethasone	0.75	36–72	0
Betamethasone	0.6	36–72	0

Data from: Nieman, L.K. Pharmacologic use of glucocorticoids. UpToDate. Accessed on 29 March 2021.

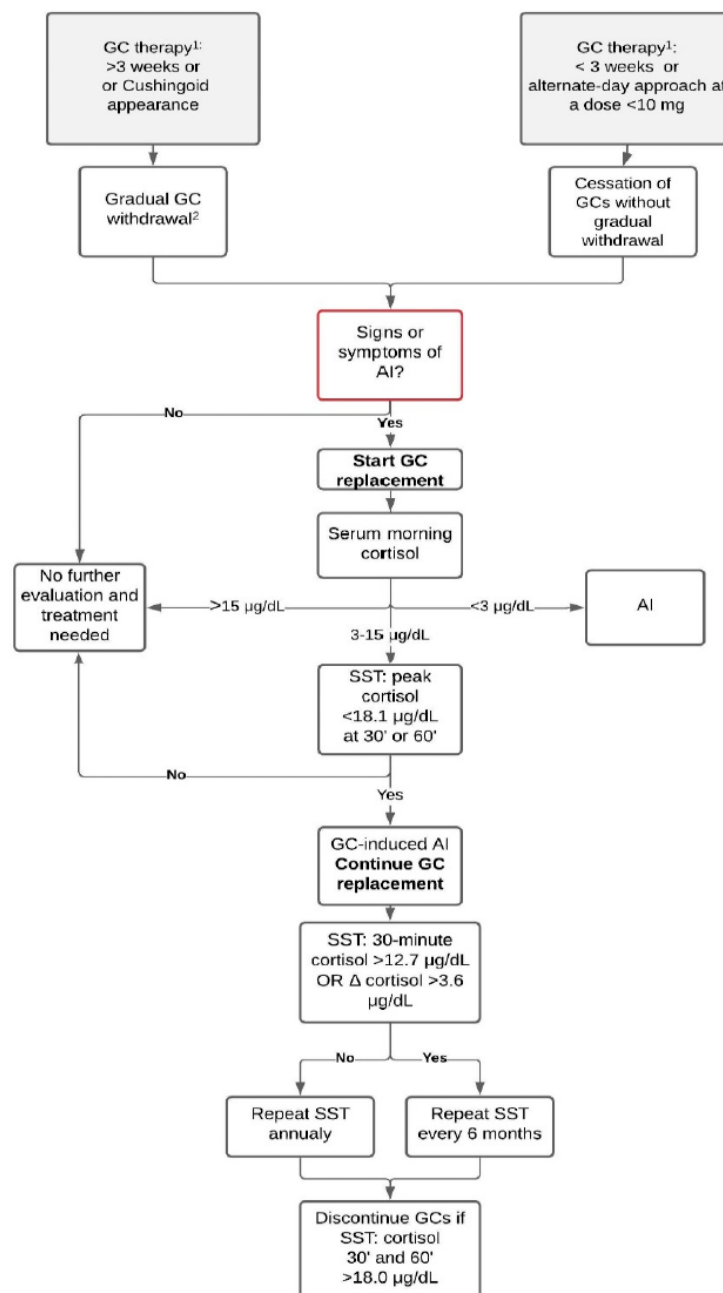
It is certain that the administration of oral GCs, long-term and in high doses, may cause GC-induced AI [7–10]. However, recent studies have found that even short-term (<4 weeks) or low-dose (<5 mg prednisone equivalent per day) GC therapy can alter the function of the HPA axis [11,12]. Abrupt reduction or cessation of exogenous GCs may precipitate symptoms of AI or lead to adrenal crisis [13]. The probability of the suppression of the HPA axis cannot be estimated given the potency, dose, or duration of GC treatment as it does not only depend on these factors but also on different GC metabolism between patients [8,14,15]. Drugs inducing the enzyme CYP3A4 may also affect the metabolism of cortisol, resulting in its faster inactivation to 6 $\beta$ -hydroxycortisol, hence, a need for an increased dose of exogenous GCs per day [16]. Several studies have also proven that inhalation, topical, nasal, intra-articular, as well as intravenous (IV) administration of GCs may cause the suppression of the HPA axis [8,17–23]. Broersen et al. [7] estimated the percentages of patients diagnosed with AI after GC withdrawal at 48.7% for oral administration, 7.8% for inhalation, 4.7%, and 4.2% for topical and nasal administration, respectively.

Recent studies have shown that the treatment with an IV methylprednisolone administered every week protocol (cumulative dose of 4.5 g) does not cause GC-induced AI [24–27]. It was, however, proven that this therapy affects adrenal function, causing more severe impairment of DHEA-S secretion than that of cortisol [25]. This subject requires further investigation, as the possibility of the HPA axis suppression in patients receiving IV GCs has not been sufficiently investigated.

## 2. Diagnosing GC-Induced AI

The diagnosis of GC-induced AI in adults is established by detecting low baseline and/or stimulated serum cortisol and requires the etiology of the condition to be determined and introduction of the appropriate replacement treatment (Figure 1).





**Figure 1.** Diagnostic algorithm for patients before and after glucocorticoid withdrawal. Diagnostic workup should never postpone the start of GC replacement treatment when suspecting adrenal crisis. Data from: Furst et al. Glucocorticoid withdrawal. UpToDate. Accessed on 29 March 2021; Fleseriu et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2016); Pofi et al. The short synacthen (corticotropin) test can be used to predict recovery of hypothalamo–pituitary–adrenal axis function (2018). Abbreviations: AI, adrenal insufficiency; GC, glucocorticoid; SST, short stimulation test with synthetic ACTH; <sup>1</sup> prednisone or equivalent; <sup>2</sup> as described in the GC withdrawal paragraph. Δ cortisol: 30-min cortisol minus basal cortisol.

### 2.1. Symptoms of AI

Symptoms of AI are unspecific and, therefore, can be easily overlooked. Patients may experience fatigue, lack of energy, nausea, vomiting, loss of appetite, weight loss, myalgia, and abdominal pain. The most frequent biochemical finding is hyponatremia, while other electrolyte abnormalities such as hyperkalemia and hypercalcemia are found only in primary AI. In GC-induced AI, patients may present with pale skin as a result of decreased activation of skin melanocortin 1 receptor by ACTH. Characteristic hyperpigmentation of the skin occurs only with primary AI. Clinical suspicion of AI always requires performing diagnostic workup. Diagnosing AI is challenging, especially because missing the diagnosis can potentially be life-threatening.

### 2.2. Baseline Measurements

Baseline serum cortisol can be useful as a screening method for AI. Secretion of cortisol follows a circadian rhythm and peaks between 6:00 and 9:00 a.m. For that reason, a reference range was established based on the samples collected between 8:00 and 9:00 a.m., and therefore, morning serum cortisol should be measured at this time. As cortisol is 90% bound to CBG, states altering CBG levels (e.g., inflammation, pregnancy, critical illness) have to be considered before making a diagnosis of AI [28]. It has been established that serum cortisol values below 3 µg/dL rule in the diagnosis of AI, while levels above 18 µg/dL practically rule out AI [29–31]. Lower cutoffs for morning cortisol levels may vary for different immunoassays [32]. Patients with both normal and impaired HPA axis may present with serum cortisol levels ranging from 3 µg/dL to 18 µg/dL. The Endocrine Society suggests performing dynamic testing, which is essential for making the diagnosis of AI, when the morning cortisol level is between 3 and 15 µg/dL [33].

Salivary cortisol level is independent from CBG concentrations and reflects free serum cortisol, which is the active fraction. It is suggested as an alternative for serum cortisol measurement [34,35], especially when CBG levels are altered [36]. Methods for sampling salivary cortisol does not require blood collection, therefore, a stress reaction causing an increase of cortisol is insignificant [37]. However, the use of salivary cortisol in the diagnosis of AI is limited due to a lack of validated reference ranges [38]. Various studies have estimated different cutoff points for morning salivary cortisol and a lower cutoff point has not been yet established [35,37,39,40]. Moreover, the specificity of the assays used for salivary cortisol measurement (first and second-generation electrochemiluminescence assays and liquid chromatography-mass spectrometry) was proven to be low [38].

ACTH level in plasma has a low value in diagnosing GC-induced AI, as its values can be both low and normal in this condition. Detecting clearly elevated ACTH level (>100 pg/mL) may be helpful in ruling out GC-induced AI as it is characteristic of primary AI [41].

DHEA-S level along with baseline serum cortisol level might be helpful in evaluating adrenal function [42]. Normal age- and sex-adjusted serum DHEA-S level predict a proper HPA axis function with a sensitivity of 87.1%, a specificity of 86.7% and a positive predictive value of 93.1% [43]. However, a recent study indicated that DHEA-S alone is a worse parameter for diagnosis of GC-induced AI compared to morning serum cortisol level [11].

### 2.3. Dynamic Tests

It is essential to perform dynamic tests when evaluating adrenal cortisol reserves. Diagnosing GC-induced AI should be performed after tapering the GC dose to the equivalent of ≤5 mg/day of prednisone, preferably hydrocortisone, as long-acting GCs may alter the results of cortisol levels for at least 48 h [33,44]. Hydrocortisone should be discontinued for 24 h before dynamic tests [44,45]. Diagnostic tests for AI include a short stimulation test with synthetic ACTH (SST), insulin tolerance test (ITT), metyrapone stimulation test, CRH stimulation test, and glucagon stimulation test.

SST measures the adrenal response to exogenous synthetic ACTH and is routinely used for the diagnosis of AI. It was judged reliable compared to ITT [46,47] and is safe for the patients. Cortisol level is usually assessed at baseline, 30 and 60 min after IV

administration of 250 µg (standard dose test-SDT) or 1 µg (low dose test-LDT) of synthetic ACTH. Because of the low sensitivity of both tests, they are more useful in ruling in secondary AI, more than ruling out the diagnosis [48]. However, a peak cortisol level higher than 18–20 µg/dL (depending on assay-specific reference ranges) practically rule out GC-induced AI [44,47]. Meta-analyses have demonstrated a moderate, yet similar, diagnostic accuracy of standard and low dose stimulation tests in secondary AI [48,49]. While SDT is considered the “gold standard” for establishing primary AI diagnosis [50], some researchers favor LDT in making the diagnosis of secondary AI [51].

ITT measures the response of the whole HPA axis to hypoglycemia, which is one of its most potent stimulants. Patients receive soluble insulin (0.1 U/kg, IV), and the cortisol level is measured 15 min before the insulin injection and every 15 min to 1 h and every 30 min to 2 h thereafter. AI is diagnosed if peak cortisol concentration is <18 µg/dL [52]. ITT is valid when the level of glucose falls below 40 mg/dL and the signs and/or symptoms of hypoglycemia are present. For that reason, ITT has many contraindications (>60 years, cardiovascular or cerebrovascular disease, pregnancy) and potentially dangerous side effects such as neuroglycopenia [44].

Metyrapone, CRH, and glucagon stimulation tests are less frequently performed. They are useful in the assessment of the HPA axis function and may be helpful in diagnosing GC-induced AI. Metyrapone inhibits the conversion from 11-deoxycortisol to cortisol and causes the lowering of cortisol levels. In healthy individuals, it leads to a subsequent rise in ACTH and 11-deoxycortisol level, which is measured in the morning after metyrapone administration 8 h earlier. A lack of increase of 11-deoxycortisol can indicate ACTH deficiency.

CRH stimulation test requires administration of CRH (1 µg/kg IV) and evaluation of cortisol and ACTH levels at baseline and at 15, 30, 45, 60, 90, and 120 min. In those with secondary AI, there is little or no ACTH response. CRH stimulation test is not commonly used because of the high cost of the CRH peptide and low sensitivity for detecting AI [53]. The glucagon test involves evaluation of cortisol level at 90 min and then every 30 min to 4 h after the intramuscular injection of 1 mg glucagon, which stimulates ACTH secretion. Detecting insufficient cortisol response during the test is suggestive of AI. The utility of metyrapone, glucagon, and CRH stimulation tests in diagnosing GC-induced AI has not yet been sufficiently investigated.

For diagnosis of GC-induced AI the use of LDT is recommended [45]. Some authors suggest that LDT has higher sensitivity than SDT [54–56]. It is attributed to the fact that doses of ACTH used during LDT mimic physiological stimulation of the adrenal glands, while the supraphysiological dose used in SDT may be sufficient to produce a response in partially atrophied glands [54]. Two main concerns have been raised regarding LDT use. 1 µg preparation is not commercially available, therefore preparing a 1 µg dose of ACTH requires appropriate diluting a 250- µg vial. A lack of a standardized dilution protocol may lead to the administration of variable doses of ACTH [57]. Another concern was proof that administration of synthetic ACTH via long plastic tubing may lead to false results of LDT due to the adherence of synthetic ACTH to the plastic [58].

#### 2.4. MRI of the Hypothalamic-Pituitary Area

In case of a suspicion of GC-induced AI, other causes of central AI should be excluded, and MRI of the hypothalamic–pituitary area should always be considered.

### 3. GC Withdrawal

GC withdrawal usually occurs after reaching the best or optimal therapeutic outcome. Screening for AI is not generally recommended after every GC withdrawal. It is suggested to assess the risk of the HPA axis suppression, which can be classified as probable, intermediate/uncertain, and improbable (Table 2) [45]. Patients with a probable and intermediate/uncertain HPA axis suppression risk require a gradual decrease of GC dose. Abrupt ces-



sation of GCs in these patients can lead to the development of AI symptoms. The patients may also experience withdrawal symptoms that are unspecific and may mimic AI [59].

**Table 2.** Estimated risk of the suppression of the HPA axis with glucocorticoid therapy.

	Probable	Intermediate/Uncertain	Improbable
Treatment with prednisone (or equivalent)	≥20 mg/day for >3 weeks or ≥5 mg/day in the evening for more than a few weeks or Cushingoid appearance	10 to 20 mg/day for >3 weeks or <10 mg/day for more than a few weeks	< 3 weeks or alternate-day approach at a dose <10 mg
Suggested approach			
	Gradual GC withdrawal	Gradual GC withdrawal	Cessation of GC therapy without previous gradual withdrawal is acceptable

GC, glucocorticoid. Data from: Furst, D. E.; Saag, K. G. Glucocorticoid withdrawal. UpToDate. Accessed on 29 March 2021.

GCs may be reduced according to the following scheme [45]:

- 5 to 10 mg/day every one to two weeks from an initial dose >40 mg/day of prednisone (or equivalent);
- 5 mg/day every one to two weeks at prednisone doses ranging from 40 to 20 mg/day;
- 2.5 mg/day every two to three weeks at prednisone doses ranging from 20 to 10 mg/day;
- 1 mg/day every two to four weeks at prednisone doses ranging from 10 to 5 mg/day;
- 0.5 mg/day every two to four weeks at prednisone doses <5 mg/day.

Tapering GCs according to the mentioned regimen does not always prevent symptoms of AI. If patients develop signs or symptoms of AI during or after GC withdrawal, then dynamic testing of adrenal function should be performed.

GCs can be discontinued without previous dose tapering in patients with an improbable risk of HPA axis suppression (Table 2). The HPA axis suppression is uncommon with prednisone doses less than 5 mg/day; however, some studies proved that even treatment with physiological doses of GCs might precipitate AI [11,31].

#### 4. Recovery of the HPA Axis

There are no specific guidelines concerning the evaluation of the recovery of the HPA axis. Many studies have shown that GC-induced AI may last even up to 2–4 years after GC withdrawal, as in most cases, adrenal atrophy is slowly reversible [8,11,60–62]. It is suggested that after 4 years from the diagnosis of GC-induced AI, recovery of the adrenal function is unlikely to occur [63].

Performing SST can also be used to assess the HPA axis recovery after the diagnosis of GC-induced AI [63]. Repeating SST annually is suggested if the patient shows a response to SST with delta cortisol <3.6 µg/dL (where delta cortisol means a cortisol value at 30-min minus basal cortisol value) or 30-min cortisol <12.7 µg/dL. SST should be performed every 6 months if delta cortisol is >3.6 µg/dL or 30-min cortisol >12.7 µg/dL. If the response in SST is adequate, GC replacement can be safely withdrawn.

#### 5. Treatment

The treatment of GC-induced AI is a physiological replacement of GCs. Current estimates of endogenous daily cortisol production averages 6–11 mg/m<sup>2</sup>/day [64,65], an amount equivalent to 15–20 mg/day of exogenous hydrocortisone. The recommended replacement dose for the treatment of GC-induced AI is therefore 15–20 mg of the short-acting GC. It may be taken in two (in the morning and at dinner time) or three doses per day [2]. Half to two-thirds of the daily dose should be administered in the morning to mimic the circadian rhythm of cortisol and avoid suppressing the morning ACTH secretion. An individualized approach concerning the patient's symptoms and signs is recommended. Mineralocorticoid replacement is not needed in GC-induced AI.

### Prevention of Adrenal Crisis

During conditions that require an increased cortisol secretion, such as illness, patients with GC-induced AI should increase the GC dose to prevent the occurrence of adrenal crisis. In case of persistent vomiting, parenteral GC should be administered. It is important to ensure that the patient and/or the family are informed that during GC treatment the patient may require an administration of stress dose GC [66]. This concerns patients on GC treatment with a diagnosis of GC-induced AI, as well as patients with a probable risk of the HPA axis suppression (Table 2).

Peri-operative steroid cover in patients receiving supraphysiological doses of GCs should always be considered if there is a possibility that the patient may be adrenally suppressed. Recent guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK [67] suggest administration of hydrocortisone 100 mg IV at induction, followed by a continuous infusion of hydrocortisone (200 mg over 24 h) for major surgery in case of patients receiving GCs in supraphysiological doses and those with GC-induced AI. Continuous IV hydrocortisone infusion should be preferred to intermittent bolus administration in the prevention and treatment of adrenal crisis during major stress [68]. Dexamethasone 6–8 mg IV may be used as an alternative, sufficient for a period of 24 h. Moderate procedures require 50 to 75 mg IV hydrocortisone (or equivalent) on the day of surgery and the first postoperative day. For minor surgical stress, the supplementation of hydrocortisone 25 mg IV (or equivalent) has been advised [69].

### 6. Conclusions

As much as 1–3% of the population is currently on chronic GC treatment, which may cause GC-induced AI. The predictors of this condition have not yet been well identified. GC-induced AI is an underestimated clinical condition, resulting in the risk of adrenal crisis while not properly treated. The diagnosis and treatment of GC-induced AI remain challenging. Several concerns are still raised regarding the right choice of the stimulation test to confirm the diagnosis. Patients with GC-induced AI require careful, prolonged endocrinological care, as the HPA axis recovery time cannot be predicted. The current literature lacks specific guidelines concerning the duration and regimen of GC withdrawal. Discontinuation of chronic GC therapy requires an individual approach, taking into consideration the risk of the HPA axis suppression in each treated patient.

**Author Contributions:** Conceptualization, K.P. and P.M.; writing—Original draft preparation, K.P. and P.M.; writing—Review and editing, K.P. and P.M.; visualization, K.P.; supervision, P.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Reitman, M.L. Hormone-Replacement Therapy for Melanocyte-Stimulating Hormone Deficiency. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 278–279. [CrossRef]
2. Charmandari, E.; Nicolaidis, N.C.; Chrousos, G.P. Adrenal insufficiency. *Lancet* **2014**, *383*, 2152–2167. [CrossRef]
3. Van Staa, T.P.; Leufkens, H.G.M.; Abenhaim, L.; Begaud, B.; Zhang, B.; Cooper, C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* **2000**, *93*, 105–111. [CrossRef] [PubMed]
4. Laugesen, K.; Lunde Jørgensen, J.O.; Petersen, I.; Sørensen, H.T. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur. J. Endocrinol.* **2019**, *181*, 267–273. [CrossRef] [PubMed]
5. Melby, J.C. Systemic corticosteroid therapy: Pharmacology and endocrinologic considerations. *Ann. Intern. Med.* **1974**, *81*, 505–512. [CrossRef] [PubMed]
6. Carroll, T.B.; Aron, D.C.; Findling, J.W.; Tyrrell, J.B. Glucocorticoids and Adrenal Androgens. In *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 10th ed.; Gardner, D.G., Shoback, D., Eds.; McGraw-Hill Education: New York, NY, USA, 2017. Available online: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2178&sectionid=166249274> (accessed on 19 April 2021).
7. Broersen, L.H.A.; Pereira, A.M.; Jørgensen, J.O.L.; Dekkers, O.M. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 2171–2180. [CrossRef]



8. Joseph, R.M.; Hunter, A.L.; Ray, D.W.; Dixon, W.G. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2016**, *46*, 133–141. [[CrossRef](#)]
9. Sacre, K.; Dehoux, M.; Chauveheid, M.P.; Chauchard, M.; Lidove, O.; Roussel, R.; Papo, T. Pituitary-Adrenal Function After Prolonged Glucocorticoid Therapy for Systemic Inflammatory Disorders: An Observational Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98*, 3199–3205. [[CrossRef](#)]
10. Karangizi, A.H.K.; Al-Shaghana, M.; Logan, S.; Criseno, S.; Webster, R.; Boelaert, K.; Hewins, P.; Harper, L. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency is common in steroid treated glomerular diseases—Proposed strategy for screening and management. *BMC Nephrol.* **2019**, *20*, 154. [[CrossRef](#)]
11. Pokrzywa, A.; Ambroziak, U.; Foronczewicz, B.; Macech, M.; Pączek, L.; Florczak, M.; Mucha, K.; Bednarczuk, T. Detecting adrenal insufficiency in patients with immunoglobulin A nephropathy, lupus nephritis, and transplant recipients qualified for glucocorticoid withdrawal. *Polish Arch. Intern. Med.* **2019**, *129*, 874–882.
12. Henzen, C.; Suter, A.; Lerch, E.; Urbinelli, R.; Schorno, X.H.; Briner, V.A. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* **2000**, *355*, 542–545. [[CrossRef](#)]
13. Hahner, S.; Spinnler, C.; Fassnacht, M.; Burger-Stritt, S.; Lang, K.; Milovanovic, D.; Beuschlein, F.; Willenberg, H.S.; Quinkler, M.; Allolio, B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: A prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 407–416. [[CrossRef](#)]
14. Hill, M.R.; Szeffler, S.J.; Ball, B.D.; Bartoszek, M.; Brenner, A.M. Monitoring glucocorticoid therapy: A pharmacokinetic approach. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1990**, *48*, 390–398. [[CrossRef](#)]
15. Tornatore, K.M.; Logue, G.; Venuto, R.C.; Davis, P.J. Pharmacokinetics of Methylprednisolone in Elderly and Young Healthy Males. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1994**, *42*, 1118–1122. [[CrossRef](#)]
16. Chortis, V.; Taylor, A.E.; Schneider, P.; Tomlinson, J.W.; Hughes, B.A.; O’Neil, D.M.; Libé, R.; Allolio, B.; Bertagna, X.; Bertherat, J.; et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 $\alpha$ -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98*, 161–171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Habib, G.; Jabbour, A.; Artul, S.; Hakim, G. Intra-articular methylprednisolone acetate injection at the knee joint and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized controlled study. *Clin. Rheumatol.* **2014**, *33*, 99–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Gazis, A.G.; Homer, J.J.; Henson, D.B.; Page, S.R.; Jones, N.S. The effect of six weeks topical nasal betamethasone drops on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* **1999**, *24*, 495–498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Lipworth, B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* **1999**, *159*, 941–955. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Fisher, D.A. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West. J. Med.* **1995**, *162*, 123.
21. Walsh, P.; Aeling, J.L.; Huff, L.; Weston, W.L. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1993**, *29*, 501–503. [[CrossRef](#)]
22. White, M.; Crisalida, T.; Li, H.; Economides, A.; Kaliner, M. Effects of long-term inhaled corticosteroids on adrenal function in patients with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2006**, *96*, 437–444. [[CrossRef](#)]
23. Woods, C.P.; Argese, N.; Chapman, M.; Boot, C.; Webster, R.; Dabhi, V.; Grossman, A.B.; Toogood, A.A.; Arlt, W.; Stewart, P.M.; et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur. J. Endocrinol.* **2015**, *173*, 633–642. [[CrossRef](#)]
24. Ambroziak, U.; Bluszcz, G.; Bednarczuk, T.; Miśkiewicz, P. The influence of Graves’ orbitopathy treatment with intravenous glucocorticoids on adrenal function. *Endokrynol. Pol.* **2017**, *68*, 430–433. [[CrossRef](#)]
25. Pelewicz, K.; Szewczyk, S.; Miśkiewicz, P. Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves’ Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3233. [[CrossRef](#)]
26. Jespersen, S.; Nygaard, B.; Kristensen, L.Ø. Methylprednisolone Pulse Treatment of Graves’ Ophthalmopathy Is Not Associated with Secondary Adrenocortical Insufficiency. *Eur. Thyroid J.* **2015**, *4*, 222–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Giotaki, Z.; Fountas, A.; Tsirouki, T.; Bargiota, A.; Tigas, S.; Tsatsoulis, A. Adrenal reserve following treatment of graves’ orbitopathy with intravenous glucocorticoids. *Thyroid* **2015**, *25*, 462–463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Bikle, D.D. The Free Hormone Hypothesis: When, Why, and How to Measure the Free Hormone Levels to Assess Vitamin D, Thyroid, Sex Hormone, and Cortisol Status. *JBMR Plus* **2021**, *5*, e10418. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Hagg, E.; Asplund, K.; Lithner, F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin. Endocrinol.* **1987**, *26*, 221–226. [[CrossRef](#)]
30. Erturk, E.; Jaffe, C.A.; Barkan, A.L. Evaluation of the integrity of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1998**, *83*, 2350–2354. [[CrossRef](#)]
31. Schlaghecke, R.; Kornely, E.; Santen, R.T.; Ridderskamp, P. The Effect of Long-Term Glucocorticoid Therapy on Pituitary–Adrenal Responses to Exogenous Corticotropin-Releasing Hormone. *N. Engl. J. Med.* **1992**, *326*, 226–230. [[CrossRef](#)]
32. Sbardella, E.; Isidori, A.M.; Woods, C.P.; Argese, N.; Tomlinson, J.W.; Shine, B.; Jafar-Mohammadi, B.; Grossman, A.B. Baseline morning cortisol level as a predictor of pituitary–adrenal reserve: A comparison across three assays. *Clin. Endocrinol.* **2017**, *86*, 177–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

33. Fleseriu, M.; Hashim, I.A.; Karavitaki, N.; Melmed, S.; Murad, M.H.; Salvatori, R.; Samuels, M.H. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 3888–3921. [[CrossRef](#)]
34. Patel, R.S.; Shaw, S.R.; McIntyre, H.E.; McGarry, G.W.; Wallace, A.M. Morning salivary cortisol versus short Synacthen test as a test of adrenal suppression. *Ann. Clin. Biochem.* **2004**, *41*, 408–410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Ceccato, F.; Marcelli, G.; Martino, M.; Concettoni, C.; Bruglia, M.; Trementino, L.; Michetti, G.; Arnaldi, G. The diagnostic accuracy of increased late night salivary cortisol for Cushing’s syndrome: A real-life prospective study. *J. Endocrinol. Invest.* **2019**, *42*, 327–335. [[CrossRef](#)]
36. Perogamvros, I.; Owen, L.J.; Keevil, B.G.; Brabant, G.; Trainer, P.J. Measurement of salivary cortisol with liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients undergoing dynamic endocrine testing. *Clin. Endocrinol.* **2010**, *72*, 17–21. [[CrossRef](#)]
37. Deutschbein, T.; Broecker-Preuss, M.; Flitsch, J.; Jaeger, A.; Althoff, R.; Walz, M.K.; Mann, K.; Petersenn, S. Salivary cortisol as a diagnostic tool for Cushing’s syndrome and adrenal insufficiency: Improved screening by an automatic immunoassay. *Eur. J. Endocrinol.* **2012**, *166*, 613–618. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. El-Farhan, N.; Rees, D.A.; Evans, C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva—Are our assays good enough? *Ann. Clin. Biochem.* **2017**, *54*, 308–322. [[CrossRef](#)]
39. Gagnon, N.; Fréchette, I.; Mallet, P.L.; Dubé, J.; Houde, G.; Fink, G.D. Establishment of reference intervals for the salivary cortisol circadian cycle, by electrochemiluminescence (ECLIA), in healthy adults. *Clin. Biochem.* **2018**, *54*, 56–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. George, G.S.; Jabbar, P.K.; Jayakumari, C.; John, M.; Mini, M.; Thekkumkara Surendran Nair, A.; Das, D.V.; Gomez, R.; Sreenath, R.; Prasad, N.; et al. Long-acting porcine ACTH stimulated salivary cortisol in the diagnosis of adrenal insufficiency. *Clin. Endocrinol.* **2020**, *93*, 652–660. [[CrossRef](#)]
41. Oelkers, W.; Diederich, S.; Bähr, V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison’s disease: Rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1992**, *75*, 259–264.
42. Al-Arudi, R.; Abdelmannan, D.; Arafah, B.M. Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: The added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. *Endocr. Pract.* **2011**, *17*, 261–270. [[CrossRef](#)]
43. Charoensri, S.; Chailurkit, L.; Muntham, D.; Bunnag, P. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in assessing the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **2017**, *7*, 42–46. [[CrossRef](#)]
44. Bancos, I.; Hahner, S.; Tomlinson, J.; Arlt, W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2015**, *3*, 216–226. [[CrossRef](#)]
45. Furst, D.E.; Saag, K.G. Glucocorticoid Withdrawal. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal> (accessed on 21 March 2021).
46. Hurel, S.J.; Thompson, C.J.; Watson, M.J.; Harris, M.M.; Baylis, P.H.; Kendall-Taylor, P. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin. Endocrinol.* **1996**, *44*, 141–146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Agha, A.; Tomlinson, J.W.; Clark, P.M.; Holder, G.; Stewart, P.M. The long-term predictive accuracy of the short Synacthen (corticotropin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2006**, *91*, 43–47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Ospina, N.S.; Al Nofal, A.; Bancos, I.; Javed, A.; Benkhadra, K.; Kapoor, E.; Lteif, A.N.; Natt, N.; Murad, M.H. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 427–434. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Dorin, R.I.; Qualls, C.R.; Crapo, L.M. Diagnosis of Adrenal Insufficiency. *Ann. Intern. Med.* **2003**, *139*, 194–204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Bornstein, S.R.; Allolio, B.; Arlt, W.; Barthel, A.; Don-wauchope, A.; Hammer, G.D.; Husebye, E.S.; Merke, D.P.; Murad, M.H.; Stratakis, C.A.; et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 364–389. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Magnotti, M.; Shimshi, M. Diagnosing adrenal insufficiency: Which test is best—The 1- $\mu$ g or the 250- $\mu$ g cosyntropin stimulation test? *Endocr. Pract.* **2008**, *14*, 233–238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Berg, C.; Meinel, T.; Lahner, H.; Mann, K.; Petersenn, S. Recovery of pituitary function in the late-postoperative phase after pituitary surgery: Results of dynamic testing in patients with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery. *Eur. J. Endocrinol.* **2010**, *162*, 853–859. [[CrossRef](#)]
53. Lopez Schmidt, I.; Lahner, H.; Mann, K.; Petersenn, S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 4193–4198. [[CrossRef](#)]
54. Abdu, T.A.M.; Elhadd, T.A.; Neary, R.; Clayton, R.N. Comparison of the low dose short synacthen test (1  $\mu$ g), the conventional dose short synacthen test (250  $\mu$ g), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1999**, *84*, 838–843. [[CrossRef](#)]
55. Tordjman, K.; Jaffe, A.; Grazas, N.; Apter, C.; Stern, N. The role of the low dose (1  $\mu$ g) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1995**, *80*, 1301–1305.
56. Kazlauskaitė, R.; Evans, A.T.; Villabona, C.V.; Abdu, T.A.M.; Ambrosi, B.; Atkinson, A.B.; Cheung, H.C.; Clayton, R.N.; Courtney, C.H.; Gonc, E.N.; et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: A metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2008**, *93*, 4245–4253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



57. Cross, A.S.; Helen Kemp, E.; White, A.; Walker, L.; Meredith, S.; Sachdev, P.; Krone, N.P.; Ross, R.J.; Wright, N.P.; Elder, C.J. International survey on high- and low-dose synacthen test and assessment of accuracy in preparing low-dose synacthen. *Clin. Endocrinol.* **2018**, *88*, 744–751. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Wade, M.; Baid, S.; Calis, K.; Raff, H.; Sinaii, N.; Nieman, L. Technical details influence the diagnostic accuracy of the 1 µg ACTH stimulation test. *Eur. J. Endocrinol.* **2010**, *162*, 109–113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Margolin, L.; Cope, D.K.; Bakst-Sisser, R.; Greenspan, J. The Steroid Withdrawal Syndrome: A Review of the Implications, Etiology, and Treatments. *J. Pain Symptom Manag.* **2007**, *33*, 224–228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Jamilloux, Y.; Liozon, E.; Pugnet, G.; Nadalon, S.; Heang Ly, K.; Dumonteil, S.; Gondran, G.; Fauchais, A.L.; Vidal, E. Recovery of Adrenal Function after Long-Term Glucocorticoid Therapy for Giant Cell Arteritis: A Cohort Study. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e68713. [[CrossRef](#)]
61. Dinsen, S.; Baslund, B.; Klose, M.; Rasmussen, A.K.; Friis-Hansen, L.; Hilsted, L.; Feldt-Rasmussen, U. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur. J. Intern. Med.* **2013**, *24*, 714–720. [[CrossRef](#)]
62. Baek, J.H.; Kim, S.K.; Jung, J.H.; Hahm, J.R.; Jung, J. Recovery of adrenal function in patients with glucocorticoids induced secondary adrenal insufficiency. *Endocrinol. Metab.* **2016**, *31*, 153. [[CrossRef](#)]
63. Pofi, R.; Feliciano, C.; Sbardella, E.; Argese, N.; Woods, C.P.; Grossman, A.B.; Jafar-Mohammadi, B.; Gleeson, H.; Lenzi, A.; Isidori, A.M.; et al. The short Synacthen (corticotropin) test can be used to predict recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2018**, *103*, 3050–3059. [[CrossRef](#)]
64. Esteban, N.V.; Loughlin, T.; Yergey, A.L.; Zawadzki, J.K.; Booth, J.D.; Winterer, J.C.; Loriaux, D.L. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1991**, *72*, 39–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Kraan, G.P.B.; Dullaart, R.P.F.; Pratt, J.J.; Wolthers, B.G.; Drayer, N.M.; De Bruin, R. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1998**, *83*, 1247–1252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Arlt, W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 1059–1067. [[CrossRef](#)]
67. Woodcock, T.; Barker, P.; Daniel, S.; Fletcher, S.; Wass, J.A.H.; Tomlinson, J.W.; Misra, U.; Dattani, M.; Arlt, W.; Vercueil, A. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia* **2020**, *75*, 654–663. [[CrossRef](#)]
68. Prete, A.; Taylor, A.E.; Bancos, I.; Smith, D.J.; Foster, M.A.; Kohler, S.; Fazal-Sanderson, V.; Komninos, J.; O’Neil, D.M.; Vassiliadi, D.A.; et al. Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2020**, *105*, 2262–2274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Nieman, L.K. Treatment of Adrenal Insufficiency in Adults. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-adults> (accessed on 21 March 2021).



### 6.3 Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency after therapy with intravenous methylprednisolone in patients with moderate-to-severe and active Graves' Orbitopathy: assessment with a low-dose corticotropin test.

Journal of Endocrinological Investigation  
https://doi.org/10.1007/s40618-024-02304-7

ORIGINAL ARTICLE



## Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency after therapy with intravenous methylprednisolone in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy: assessment with a low-dose corticotropin test

K. Pelewicz<sup>1</sup> · P. Miśkiewicz<sup>1</sup>

Received: 3 October 2023 / Accepted: 3 January 2024  
© The Author(s), under exclusive licence to Italian Society of Endocrinology (SIE) 2024

#### Abstract

**Purpose** We aimed to assess adrenal function following treatment of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy (GO) with intravenous methylprednisolone (IVMP) in weekly pulses in a cumulative dose of 4.5 or 7.5 g. We evaluated the impact of IVMP pulses on adrenal reserve using a low-dose (1 µg) ACTH stimulation test (LDT) for the first time.

**Methods** In this prospective study we evaluated adrenal function in 21 patients with moderate-to-severe and active GO treated with 12 weekly IVMP pulses according to the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations. We assessed serum cortisol, plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels before the 1st and 12th IVMP pulse. We performed dynamic testing using LDT before the 12th IVMP pulse in all patients. In those who failed LDT, adrenal function was reassessed with LDT and the overnight metyrapone test after 4–7 weeks.

**Results** Two patients failed to achieve serum cortisol levels  $\geq 18.1$  µg/dL at 30 and 60 min in LDT and were diagnosed with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency (GC-induced AI). They were recommended to take hydrocortisone in situations of acute stress. Both patients were reassessed within 4–7 weeks after treatment cessation and showed an adequate response in LDT and overnight metyrapone test. We observed a statistically significant decrease in DHEA-S levels ( $p=0.004$ ) before the 12th IVMP pulse compared to baseline in all patients.

**Conclusion** For the first time, our research shows that administering IVMP in 12 weekly pulses can result in GC-induced AI. We suggest that patients should undergo careful evaluation for GC-induced AI, including LDT, after therapy with IVMP according to EUGOGO guidelines. Screening for altered adrenal reserve could prevent life-threatening complications, particularly during acute stress situations.

**Keywords** Adrenal insufficiency · Low-dose corticotropin test · Cosyntropin · Glucocorticoids · Graves' orbitopathy · Methylprednisolone

#### Introduction

Treatment with glucocorticoids (GCs) may result in cortisol deficiency and is one of the most common causes of adrenal insufficiency (AI) [1, 2]. GCs suppress the production of cortisol in the adrenal glands by suppressing both the corticotropin-releasing hormone (CRH) and the pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) releasing cells.

Prolonged exposure to exogenous GCs may lead to atrophy of the adrenal cortex [3]. Long-term suppression of pituitary and adrenal function can persist even after discontinuing GCs [4]. Glucocorticoid-induced AI (GC-induced AI) imposes a risk of life-threatening adrenal crisis, especially when not diagnosed promptly and treated correctly [5].

The risk of GC-induced AI depends on factors such as dosage, half-life, and potency of the GC, as well as administration mode, and duration of therapy [6]. According to the current knowledge, GC-induced AI can result from not only oral but also inhalation [7, 8], topical [9], and intra-articular [10] administration of GCs. Long-acting GCs, such as dexamethasone and betamethasone, or doses exceeding 5 mg of

✉ P. Miśkiewicz  
piotr.miskiewicz@wum.edu.pl

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine and Endocrinology,  
Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

prednisolone equivalent, particularly when administered for over 4 weeks or at bedtime, are associated with a high risk of GC-induced AI [11]. Pulse therapy, alternate day dosing, and administration lasting <2 weeks, regardless of dose, are less likely to cause GC-induced AI [12].

According to the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) guidelines first-line treatment for patients diagnosed with moderate-to-severe and active GO consists of intravenous methylprednisolone (IVMP) given in 12 weekly pulses in a cumulative dose of either 4.5 g or 7.5 g [13]. So far, there has been limited research on the effect of intravenous GCs administered in weekly pulses on adrenal function [14–16]. In our previous study, we examined adrenal function in another group of patients treated for moderate-to-severe and active GO with IVMP in a cumulative dose of 4.5 g [17]. We did not observe secondary AI in patients at the cessation of IVMP treatment, however, we found that the therapy affects adrenal function, causing a statistically significant decrease in dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels ( $p=0.015$ ) [17]. The adrenal reserve was assessed using a high-dose (250 µg) synthetic ACTH stimulation test (HDT). Several studies proved that the use of HDT is less sensitive in the detection of secondary AI compared to low-dose (1 µg) synthetic ACTH stimulation test (LDT) [18, 19].

In this study for the first time, we evaluated the impact of weekly pulses of IVMP on adrenal function using stimulation with 1 µg synthetic ACTH. Moreover, we assessed the influence of IVMP treatment on serum cortisol, DHEA-S, and ACTH.

## Materials and methods

### Patients

This prospective clinical study was conducted in the Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, between September 2021 and July 2023. The study was approved by the Commission of Bioethics at the Medical University of Warsaw, Poland (KB 61/A2021; 02 July 2021) and conducted with all participants' written consent, in accordance with the Declaration of Helsinki.

Consecutive patients with moderate-to-severe and active GO, scheduled to undergo IVMP treatment, were enrolled to participate in the study. Exclusion criteria were as follows: (i) AI; (ii) a documented history of treatment with GCs or pharmacotherapy affecting serum DHEA-S levels and/or plasma cortisol binding globulin (CBG) within the last six months before the study; (iii) diseases considerably affecting CBG levels (e.g., inflammation, diabetes, nephrotic syndrome, polycystic ovary syndrome, hepatitis, cirrhosis, and hypoproteinemia); (iv) pregnancy or puerperium.

### Study design and treatment

Patients were administered IVMP in 12 weekly pulses (6 infusions of 0.5 g or 0.75 g and afterward, 6 infusions of 0.25 g or 0.5 g; a cumulative dose of 4.5 g or 7.5 g, respectively), according to the EUGOGO 2021 protocol [13]. The dosage was chosen following a careful assessment of the clinical activity of GO. Serum cortisol, serum DHEA-S, and plasma ACTH levels were assessed between 8:00 a.m. and 9:00 a.m., directly before administration of the 1st and 12th IVMP pulse. LDT was performed in all patients before the administration of the 12th IVMP pulse. A 1 µg synthetic ACTH (Synacthen®) solution was administered intravenously through an intravenous line (Kit Kath + IV Cannula 18G, 38 mm). Every injection of synthetic ACTH was followed with intravenous administration of 5 ml physiologic saline (0.9%). Serum cortisol blood samples were obtained 30 and 60 min after ACTH administration.

GC-induced AI was ruled out when peak levels of serum cortisol during LDT were  $\geq 18.1$  µg/dL at 30 or 60 min post ACTH injection [20]. Patients with cortisol levels < 18.1 µg/dL were advised to take hydrocortisone in stress doses during acute stress, such as infections or surgery. After 4 and 7 weeks, LDT and overnight metyrapone tests were conducted to reassess the adrenal function in patients diagnosed with GC-induced AI. Metyrapone was administered orally at a dose of 30 mg/kg body weight at midnight. The next day, between 7:00 a.m. and 9:00 a.m., serum 11-deoxycortisol, ACTH, and cortisol were measured. Metyrapone inhibits 11β-hydroxylase, which converts 11-deoxycortisol into cortisol. This leads to increased secretion of ACTH and 11-deoxycortisol due to reduced cortisol synthesis. [21]. Normal response consisted of serum 11-deoxycortisol level between 200–635 nmol/L (70–220 ng/mL, conversion factor: 1 ng/mL = 2.886 nmol/L), and the cortisol level less than 5 µg/dL [12].

### Preparation of 1 µg synthetic ACTH solution

Synthetic ACTH is commercially available in 250 µg/mL ampoules. The 1 µg dose was freshly prepared just before administration. A 250 µg Synacthen ampoule was diluted in 49 ml of sterile 0.9% saline (final volume 50 ml). Next, a 2 ml syringe was used to draw 1 ml of physiological saline (0.9%) and 0.2 ml of a Synacthen solution. This resulted in a synthetic ACTH solution of 1 µg/1.2 mL.

### Assays

Serum cortisol concentrations were determined using a second-generation Elecsys® Cortisol II assay (Roche



Diagnosics GmbH, Mannheim, Germany). Serum DHEA-S and plasma ACTH levels were measured using Elecsys® DHEA-S assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) and Elecsys® ACTH assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), respectively. ACTH stimulation tests were performed with tetracosactide (1–24 ACTH, Synacthen, Alfasigma S.p.A., Bologna, Italy). For serum DHEA-S concentration reference values are age and sex-dependent. Plasma ACTH and serum cortisol reference ranges were 7.2–63.6 pg/mL and 6.2–19.4 µg/dL, respectively.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9.5.1 software. Distributions of the variables were evaluated with the Shapiro–Wilk test. Results were presented as medians with an interquartile range. Categorical data were expressed as numbers and percentage values (%). The Wilcoxon test was used for comparing the results before and after IVMP therapy. Comparisons of data between the two groups were performed with the Mann–Whitney U test. Correlations between levels of adrenal hormones before the 12th IVMP pulse and parameters of thyroid disease at baseline were measured using the Spearman correlation coefficient. The results with  $p$ -value  $< 0.05$  were considered statistically significant.

### Results

Twenty-one patients were eligible for the study. Characteristics of the individuals are presented in Table 1. At the cessation of the treatment, patients did not report the symptoms of AI (nausea, vomiting, loss of appetite, fatigue, weakness, muscle, or abdominal pain). During the physical examination none of the patients presented with orthostatic hypotension.

Morning serum cortisol level before administration of the 12th IVMP pulse was not available for one patient due to hemolysis. Cortisol levels below 10 µg/dL were observed in twelve patients (57%) before the 12th IVMP pulse.

DHEA-S was significantly lower before the 12th IVMP pulse compared to the levels before the 1st IVMP pulse (112.6 (118.3) vs 122 (143.2),  $p = 0.004$ ). We observed a decrease in cortisol (9.71 (7.2) vs 13 (7.6)) and ACTH levels (15.6 (17.2) vs 19.7 (18.1)) before the 12th IVMP pulse in comparison to the evaluation before treatment. Still, it was not statistically significant ( $p = 0.277$  and  $p = 0.753$ , respectively) (Fig. 1, Table 2).

**Table 1** Baseline characteristics of patients

	Patients (n = 21)
Age, years	57 (19.5)
Sex	
Women	14 (67%)
Men	7 (33%)
BMI	24.77 (6.0)
Duration of thyroid disease, months	19 (29.8)
Duration of Graves' orbitopathy, months	7 (7.5)
TSH, reference range: 0.27–4.2 µIU/mL	1.38 (3.0)
ft4, reference range: 12.0–22.0 pmol/L	14.8 (4.1)
ft3, reference range: 3.1–6.8 pmol/L	4.57 (1.3)
TSHR-Ab, reference range: $< 1.8$ U/L	8.66 (18.5)
aTPO, reference range: $< 34$ IU/mL	79.6 (315.2)
aTG, reference range: $< 115$ IU/mL	17.5 (94.8)
Cortisol, reference range: 6.2–19.4 µg/dL	13 (7.6)
DHEA-S, µg/dL	122 (143.6)
ACTH, reference range: 7.2–63.6 pg/mL	19.7 (18.0)

Data are presented as median (interquartile range) or number (percentage). DHEA-S concentration reference values are age and sex-dependent

ACTH adrenocorticotrophic hormone, aTPO thyroid peroxidase antibodies, aTG thyroglobulin antibodies, BMI body mass index, DHEA-S dehydroepiandrosterone sulfate, ft3 free triiodothyronine, ft4 free thyroxine, TSH thyroid-stimulating hormone, TSHR-Ab thyrotropin receptor autoantibodies,

### Low-dose synthetic ACTH stimulation test

All twenty-one patients underwent LDT before the 12th IVMP pulse. Median cortisol levels at 30 and 60 min were 23.5 (2.3) µg/dL and 20.8 (5.6) µg/dL, respectively. Two patients, treated with IVMP in a cumulative dose of 4.5 g, failed to achieve cortisol levels  $\geq 18.1$  µg/dL in both 30 and 60 min post-Synacthen administration. Both patients were diagnosed with GC-induced AI with peak cortisol levels at 30 min 17.8 µg/dL and 16.7 µg/dL, respectively. Patients were then evaluated 4 and 7 weeks after discontinuing GCs, respectively, and presented with proper responses in the LDT and metyrapone test (Table 3).

### Comparison between groups

Eleven patients received IVMP in a cumulative dose of 4.5 g, and ten participants received a cumulative dose of 7.5 g. There was no statistically significant difference in ACTH (15.8 (18.2) vs 26.3 (14.2)), DHEA-S (129.2 (163.5) vs (93.4 (148.1))), and cortisol levels (13.1 (8.5) vs 12.7 (6.7) at baseline ( $p = 0.314$ ,  $p = 0.918$ , and  $p = 0.617$ , respectively), nor before administration of 12th IVMP pulse (15.6 (17.3) vs 15.5 (22.9),  $p = 0.314$ ; 113.6 (112.8) vs 76.9 (169.2),

**Table 3** Results of LDTs and metyrapone test

	1st LDT			2nd LDT			Metyrapone test		
	SC 0'	SC 30'	SC 60'	SC 0'	SC 30'	SC 60'	ACTH	SC	11-deoxycortisol
Group after a cumulative dose of 4.5 g IVMP									
I	9.5	24.1	26.1						
	9.9	<b>16.7</b>	<b>13.2</b>	8.2	18.5	<b>16.8</b>	201	2.0	90.8
	20.7	32.8	35.5						
II	9.7	25.5	23.3						
	6.8	<b>17.8</b>	<b>14.2</b>	13.2	21.3	<b>17.7</b>	335	2.2	112.3
	9.7	22.4	19.4						
	15.1	22.8	20.4						
	17	23.8	23.3						
	18.2	23.8	20.6						
	8.5	19.3	14.6						
	15.8	22.7	18.7						
Group after a cumulative dose of 7.5 g IVMP									
	7.4	30.1	20						
	8.5	20	20.8						
	9.5	24.7	24.3						
	18.3	22.9	22.9						
	15.5	27.9	24.6						
	7.4	24	24.7						
	9.0	19.8	14.7						
	Hemolysis	23.5	22.8						
	8.4	22.9	18.1						
	12.7	27.3	26.9						

Serum cortisol levels that were below 18.1 µg/dL were highlighted in bold

Reference ranges: morning serum cortisol 6.2–19.4 µg/dL, ACTH 7.2–63.6 pg/mL. Before administering the 12th IVMP pulse all patients underwent 1st LDT. Patients I and II, who were diagnosed with adrenal insufficiency in 1st LDT, underwent 2nd LDT and overnight metyrapone tests after 7 weeks (patient I) and 4 weeks (patient II). A normal response in LDT consists of a cortisol level  $\geq$  18.1 µg/dL at 30 or 60 min. A normal result for overnight metyrapone consists of serum 11-deoxycortisol levels from 70–220 ng/mL and serum cortisol levels below 5 µg/dL

ACTH adrenocorticotropic hormone, LDT low-dose ACTH stimulation test, SC serum cortisol

## Correlations

There was no correlation found between cortisol levels before the 12th pulse and the parameters of thyroid disease. There was a negative correlation between DHEA-S level before the 12th pulse and baseline TSH level ( $R = -0.4571$ ,  $p = 0.04$ ), as well as the duration of Graves' orbitopathy ( $R = -0.62$ ,  $p = 0.003$ ). Additionally, there was a positive correlation between DHEA-S and ft3 levels ( $R = 0.71$ ,  $p = 0.0004$ ).

## Discussion

Patients treated for moderate-to-severe and active GO receive a cumulative dose of 4.5 g or 7.5 g of IVMP for 12 weeks. According to the current knowledge, prolonged

use of GCs may lead to GC-induced AI [6]. The data published so far showed that the IVMP protocol recommended by EUGOGO does not result in GC-induced AI [14–17]. However, previous studies assessed adrenal function using only 250 µg of synthetic ACTH, and the sample sizes were small. To our knowledge, this is the first study to evaluate the influence of EUGOGO protocol on the adrenal reserve using a 1 µg dose of Synacthen, which is recommended for increased sensitivity in detecting secondary AI compared to HDT [18, 19].

The ACTH stimulation test is a safer and more convenient alternative to the "gold standard" insulin tolerance test (ITT) in the diagnosis of AI [22]. Additionally, it has no contraindications. A meta-analysis assessing the diagnostic performance of HDT and LDT showed that the accuracy of both was moderate, mainly due to low sensitivity [23]. However, the dose of Synacthen used in HDT is considered



to exceed greatly the amount required for maximum endogenous physiologic stimulus to the adrenal cortex [24]. Several studies suggest that the LDT is superior to HDT due to better diagnostic accuracy and fewer false positives [22, 23, 25, 26].

Our findings indicate that treatment with IVMP in weekly pulses may cause GC-induced AI. Two patients in our study did not reach the serum cortisol level of 18.1 µg/dL at 30 or 60 min in LDT performed before the 12th IVMP pulse. When interpreting corticotropin tests, it is crucial to consider the patient's clinical history and morning cortisol levels. According to a recent study, a basal cortisol level greater than 12.35 µg/dL was a reliable cutoff for excluding AI with 98% sensitivity [27]. Willenber et al. and Kalaria et al. suggest using a morning serum cortisol cut-off of less than 10 µg/dL to suspect secondary and tertiary adrenal insufficiency [28, 29]. Both individuals diagnosed with GC-induced AI in our study presented with morning cortisol below 10 µg/dL (9.87 and 6.79 µg/dL). Based on the previous GCs use (IVMP), morning cortisol level < 10 µg/dL, and failure in LDT, these patients were diagnosed with GC-induced AI, despite the absence of typical symptoms. Therefore, they were prescribed stress doses of hydrocortisone, as insufficient cortisol production in a situation of acute stress may cause a life-threatening adrenal crisis [30]. The suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis was transient and recovery of adrenal function was detected after 4 and 7 weeks, respectively, in LDT and overnight metyrapone tests, which were performed to exclude subtle AI. Nevertheless, the results of our study indicate that the patients who completed IVMP treatment according to EUGOGO guidelines should be carefully screened for signs and symptoms of GC-induced AI. Moreover, patients with basal cortisol below 10 µg/dL should undergo an LDT.

According to our research, therapy with weekly IVMP pulses has been shown to significantly reduce DHEA-S levels. The adrenal glands secrete dehydroepiandrosterone under ACTH stimulation. DHEA-S is a product of the sulfation of dehydroepiandrosterone. Its levels do not vary throughout the day due to the longer half-life but depend on age, gender, and factors such as medications or chronic illness. Measuring serum DHEA-S levels is a helpful tool in diagnosing AI. Individuals who have been diagnosed with AI typically exhibit decreased levels of DHEA-S [31]. Kassem et al. observed that patients with impaired HPA axis function experience a greater reduction in DHEA secretion compared to cortisol secretion [32]. Some authors suggest performing dynamic testing when serum DHEA-S levels are low or equivocal [33].

As the patients did not present with apparent symptoms of cortisol deficiency the question remains whether the biochemical GC-induced AI is clinically relevant. Due to scarce data, we cannot rule out that acute stress situations

such as infections and surgery in a patient with asymptomatic, biochemically diagnosed GC-induced AI could cause a life-threatening adrenal crisis [3, 12]. A meta-analysis of original studies assessing the risk of AI after GC use found that patients with GC-induced AI may go undiagnosed if only symptomatic individuals are screened. In clinical practice, the threshold for assessing patients for GC-induced AI should be set low [3]. We thoroughly discussed GC replacement with the two patients who did not pass the ACTH test. Both patients denied experiencing symptoms of cortisol deficiency such as fatigue, and gastrointestinal or hypoglycemia symptoms. They did not have orthostatic hypotension. As the GC-induced AI was not clinically evident but only biochemical (with cortisol levels of 17.8 µg/dL and 16.7 µg/dL at 30 min post-Synacthen), we advised patients to administer hydrocortisone during acute stress such as infections. All the patients were scheduled for a prompt reevaluation of their adrenal dysfunction.

According to the current guidelines, regardless of the assay used, the expected normal response in LDT is cortisol level  $\geq 18.1$  µg/dL at 30 or 60 min after cosyntropin administration [20]. However, recent studies have questioned the current threshold [34–37]. When interpreting the results, it is important to consider the assay used for evaluating basal and peak cortisol levels. A  $\geq 18.1$  µg/dL cut-off was standardized for the Roche Elecsys Cortisol I assay [38]. Using newer, more specific cortisol assays, such as liquid chromatography-mass spectroscopy (LCMS/MS) and Roche Elecsys Cortisol II may lead to overdiagnosis of AI. Cortisol levels were found to be approximately 20–30% lower in these analyses compared to Roche Elecsys Cortisol I [34, 35]. Javorsky et al. propose a new cortisol cutoff of 14–15 µg/dL in HDT for the diagnosis of AI with newer cortisol assays [36]. Other studies assessed patients undergoing ITT, glucagon stimulation, HDT, and LDT and obtained a peak cortisol threshold of 12.7 µg/dL for Roche Elecsys Cortisol II assay [35, 37]. The suggested values are much lower than the cut-off advised in the current guidelines. As a result, the patients diagnosed with GC-induced AI in our study might have been misclassified with an altered adrenal function. However, the threshold for LDT was established based on a small sample size in both studies, with a total of only 15 and 11 LDTs conducted, respectively. Additionally, it is important to personalize the diagnostic threshold for the corticotropin test based on the specific type of dynamic test being performed and the patient group being examined.

## Conclusion

This is the first study to prove that therapy of moderate-to-severe and active GO with IVMP according to EUGOGO guidelines may result in GC-induced AI. The adrenal

function of patients treated with weekly IVMP pulses should be evaluated in LDT at the cessation of GCs. Patients diagnosed with GC-induced AI should be treated with hydrocortisone or prescribed hydrocortisone and educated about AI symptoms and adrenal crises.

**Author contributions** KP and PM conceived and designed the study. KP collected the data, drafted the manuscript, and performed statistical analysis, tables, and figures. KP and PM performed data analysis and interpretation. PM critically revised the manuscript for important intellectual content and guided the study design and data interpretation. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** This study received no funding.

**Data availability** The datasets generated and analysed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors report no potential conflict of interest.

**Ethical approval** This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Commission of Bioethics at the Medical University of Warsaw, Poland (KB 61/A2021; 02 July 2021).

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

- Raschi E, Fusaroli M, Massari F et al (2022) The changing face of drug-induced adrenal insufficiency in the food and drug administration adverse event reporting system. *J Clin Endocrinol Metab* 107:e3107–e3114. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac359>
- Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP (2014) Adrenal insufficiency. *Lancet* 383:2152–2167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61684-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61684-0)
- Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM (2015) Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2171–2180. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1218>
- Graber AL, Ney RL, Nicholson WE et al (1965) Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 25:11–16. <https://doi.org/10.1210/jcem-25-1-11>
- Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M et al (2015) High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3191>
- Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG (2016) Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 46:133–141. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001>
- Woods CP, Argese N, Chapman M et al (2015) Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur J Endocrinol*. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0608>
- Lipworth BJ (1999) Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 159:941–955
- Gazis AG, Homer JJ, Henson DB et al (1999) The effect of six weeks topical nasal betamethasone drops on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 24:495–498
- Habib G, Jabbour A, Artul S, Hakim G (2014) Intra-articular methylprednisolone acetate injection at the knee joint and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: a randomized controlled study. *Clin Rheumatol* 33:99–103. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2374-4>
- Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM (2017) Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms18102201>
- Prete A, Bancos I (2021) Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ* 374:n1380. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1936>
- Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L et al (2021) The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 185:G43–G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
- Ambroziak U, Bluszcz G, Bednarczuk T, Miśkiewicz P (2017) The influence of Graves' orbitopathy treatment with intravenous glucocorticoids on adrenal function. *Endokrynol Pol* 68:430–433. <https://doi.org/10.5603/EP.a2017.0036>
- Giotaki Z, Fountas A, Tsirouki T et al (2015) Adrenal reserve following treatment of graves' orbitopathy with intravenous glucocorticoids. *Thyroid* 25:462–463. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0533>
- Jespersen S, Nygaard B, Kristensen LØ (2015) Methylprednisolone pulse treatment of graves' ophthalmopathy is not associated with secondary adrenocortical insufficiency. *Eur Thyroid J* 4:222–225. <https://doi.org/10.1159/000440834>
- Pelewicz K, Szweczyk S, Miśkiewicz P (2020) Treatment with intravenous methylprednisolone in patients with graves' orbitopathy significantly affects adrenal function: assessment of serum, salivary cortisol and serum dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm9103233>
- Broide J, Soferman R, Kivity S et al (1995) Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1243–1246. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.4.7714095>
- Tordjman K, Jaffe A, Grazas N et al (1995) The role of the low dose (1 µg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.4.7714104>
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al (2016) Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:3888–3921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
- de Miguel Novoa P, Vela ET, García NP et al (2014) Guidelines for diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. *Endocrinol y Nutr (English ed)* 61:1–34. [https://doi.org/10.1016/S2173-5093\(14\)70069-8](https://doi.org/10.1016/S2173-5093(14)70069-8)
- Burgos N, Ghayee HK, Singh-Ospina N (2019) Pitfalls in the interpretation of the cosyntropin stimulation test for the diagnosis of adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 26:139–145. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000473>
- Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I et al (2016) ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 101:427–434. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1700>
- Mayenknecht J, Diederich S, Bähr V et al (1998) Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with



- pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1558–1562. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4831>
25. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM (2003) Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 139:194. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-3-200308050-00009>
  26. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV et al (2008) Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0710>
  27. Fragoso Perozo AFD, Fontes R, Lopes FP et al (2023) Morning serum cortisol role in the adrenal insufficiency diagnosis with modern cortisol assays. *J Endocrinol Invest*. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02062-y>
  28. Willenberg HS (2009) Adrenal insufficiency, secondary BT-encyclopedia of molecular mechanisms of disease. In: Lang F (ed). Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 44–45
  29. Kalaria T, Buch H, Agarwal M et al (2022) Morning serum cortisol is superior to salivary cortisone and cortisol in predicting normal adrenal function in suspected adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 96:916–918. <https://doi.org/10.1111/cen.14388>
  30. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W (2015) Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:216–226. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70142-1)
  31. Nasrallah MP, Arafah BM (2003) The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5293–5298. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030449>
  32. Sayyed Kassem L, El Sibai K, Chaiban J et al (2012) Measurements of serum DHEA and DHEA sulphate levels improve the accuracy of the low-dose cosyntropin test in the diagnosis of central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3655–3662. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1806>
  33. Al-Aridi R, Abdelmannan D, Arafah BM (2011) Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. *Endocr Pract* 17:261–270. <https://doi.org/10.4158/EP10262.RA>
  34. Raverot V, Richet C, Morel Y et al (2016) Establishment of revised diagnostic cut-offs for adrenal laboratory investigation using the new Roche Diagnostics Elecsys® Cortisol II assay. *Ann Endocrinol (Paris)* 77:620–622. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.05.002>
  35. Kline GA, Buse J, Krause RD (2017) Clinical implications for biochemical diagnostic thresholds of adrenal sufficiency using a highly specific cortisol immunoassay. *Clin Biochem* 50:475–480. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.008>
  36. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB et al (2021) New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after ACTH stimulation using specific cortisol assays. *J Endocr Soc* 5:bvab022. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab022>
  37. Grassi G, Morelli V, Ceriotti F et al (2020) Minding the gap between cortisol levels measured with second-generation assays and current diagnostic thresholds for the diagnosis of adrenal insufficiency: a single-center experience. *Hormones (Athens)* 19:425–431. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00185-y>
  38. Grinspoon SK, Biller BM (1994) Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 79:923–931. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962298>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## 7. Podsumowanie

Niniejszą rozprawę doktorską tworzy cykl publikacji, w których w sposób spójny omówiono tematykę GI-AI. Przeprowadzono własne badania oraz dokonano analizy wyników dotyczących oceny funkcji kory nadnerczy u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO po zastosowaniu terapii ivMP i doustnymi GCs. W pracy zawarto również propozycję protokołu odstawienia długotrwałej terapii GCs i algorytmu diagnostycznego GI-AI (Rycina 1.). Ponadto dokonano kompleksowej analizy wyników badań w zakresie GI-AI w oparciu o najnowszą literaturę przedmiotu.

W **pracy nr 1** oceniono wpływ leczenia 12 cotygodniowymi pulsami ivMP na czynność kory nadnerczy. Analiza została przeprowadzona u pacjentów leczonych z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO za pomocą pulsów ivMP w skumulowanej dawce 4,5 g według EUGOGO. Oznaczono stężenie kortyzolu, DHEA-S i ACTH przed i po leczeniu, a także po raz pierwszy wykorzystano w tym celu ocenę stężenia kortyzolu w ślinie. U pacjentów, u których stwierdzono stężenie kortyzolu w surowicy  $<10 \mu\text{g/dl}$ , wykonano test stymulacji z syntetycznym ACTH w dawce 250  $\mu\text{g}$ .

W badaniu nie stwierdzono istotnego statystycznie spadku stężenia kortyzolu w surowicy i ślinie przed podaniem 12. pulsów ivMP w porównaniu do oceny przed leczeniem. Nie odnotowano biochemicznych cech GI-AI w teście stymulacji z syntetycznym ACTH. Natomiast po zakończeniu leczenia ivMP uzyskano istotne statystycznie obniżenie stężenia DHEA-S. Wyniki badania wskazują, że ocena stężenia kortyzolu w ślinie z użyciem testu Roche Elecsys pierwszej generacji nie jest przydatna w diagnostyce GI-AI. Na podstawie otrzymanego wyniku stwierdzono, iż terapia ivMP wg protokołu EUGOGO istotnie wpływa na czynność kory nadnerczy.

W kolejnym etapie leczenia pacjenci otrzymywali doustnie 30 mg prednizonu. Przez okres 3 miesięcy dawkę stopniowo redukowano co 2 tygodnie do momentu osiągnięcia dziennej dawki 5 mg. Następnie pacjentom włączono doustną substytucję hydrokortyzonem w dawce 10 mg dziennie do dnia oceny czynności kory nadnerczy (co najmniej 7 dni po odstawieniu prednizonu). U jednego pacjenta stwierdzono GI-AI w teście stymulacyjnym z 250  $\mu\text{g}$  syntetycznego ACTH.

Z uwagi na fakt, że testy dynamiczne z syntetycznym ACTH w dawce 250  $\mu\text{g}$  mają niską czułość w diagnostyce wtórnej AI, zwłaszcza krótkotrwałej (krótszej niż 4–6 tygodni), w **pracy numer 2** po raz pierwszy przedstawiono wnioski dotyczące wpływu leczenia 12 pulsami ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g lub 7,5 g na czynność kory

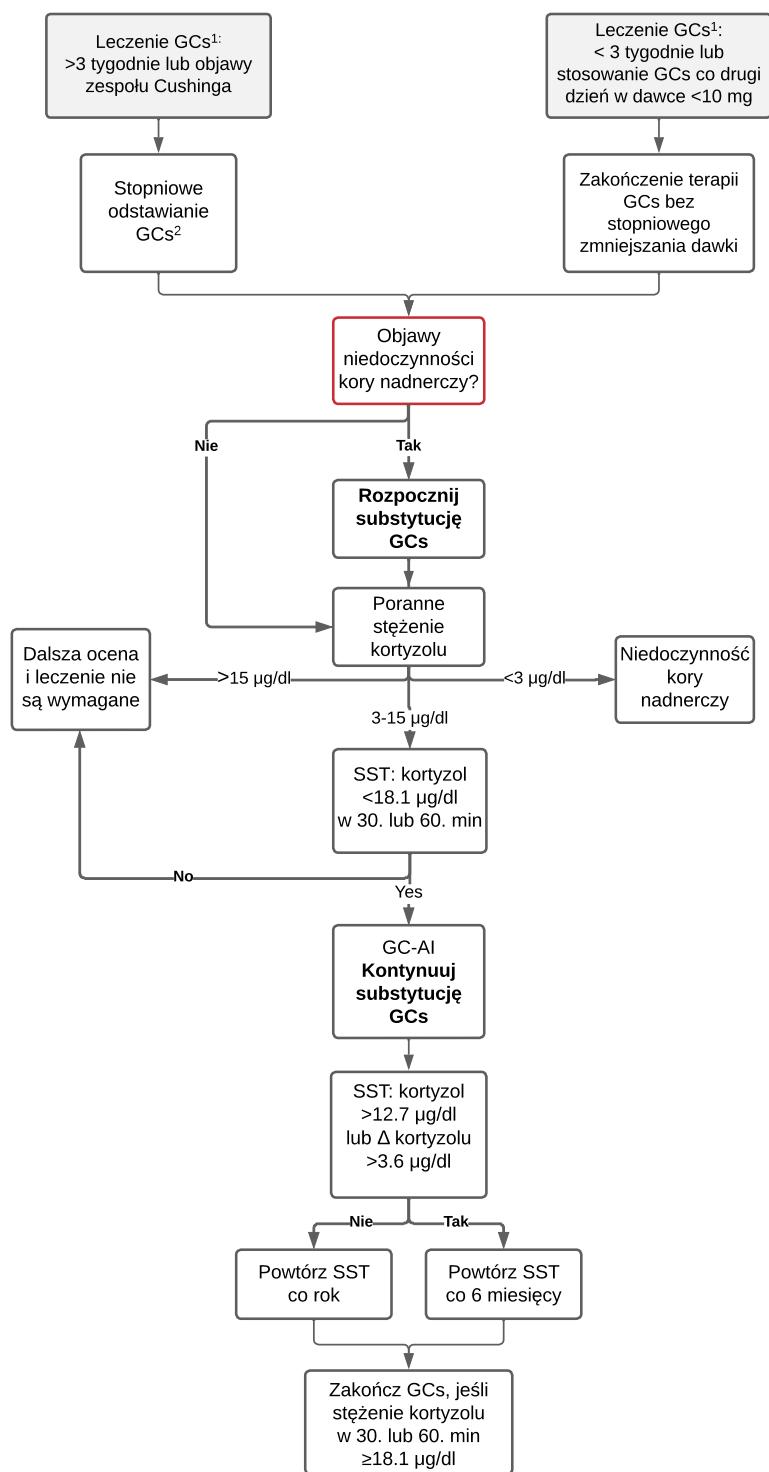


nadnerczy z zastosowaniem testu stymulacji z 1  $\mu\text{g}$  ACTH w grupie 21 pacjentów. U dwóch chorych nie uzyskano przyrostu stężenia kortyzolu  $\geq 18,1$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  w teście stymulacyjnym i rozpoznano GI-AI. Udowodniono, że leczenie pacjentów z rozpoznaniem aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO pulsami ivMP może wywołać GI-AI. Dodatkowo stwierdzono statystycznie istotny spadek stężenia DHEA-S przed podaniem 12. pulsu ivMP.

Powyższe badania wskazują na konieczność przeprowadzenia oceny czynności kory nadnerczy u każdego pacjenta po zakończeniu terapii z zastosowaniem ivMP w schemacie zalecanym przez EUGOGO. Ze względu na zmienną manifestację objawów choroby każdy pacjent wymaga indywidualnego podejścia zapewniającego skuteczne leczenie substytucyjne.

W **pracy nr 3** przeprowadzono szczegółową analizę wyników badań zawartych w dostępnej literaturze opisującej GI-AI. W publikacji zebrano i podsumowano dane dotyczące częstości występowania GI-AI w zależności od formy podania GCs oraz szczegółowo omówiono czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności kory nadnerczy w przebiegu terapii GCs. Z aktualnego piśmiennictwa wynika, iż każda forma podania GCs może wywołać GI-AI. W oparciu o dotychczasowe wyniki badań nie można również wykluczyć wystąpienia GI-AI po krótkotrwałym zastosowaniu małych dawek GCs. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w obecnym piśmiennictwie brakuje jednolitych rekomendacji dotyczących diagnostyki GI-AI, a wybór testu stymulacyjnego w celu potwierdzenia diagnozy nadal budzi wiele wątpliwości. Przedstawione w niniejszej pracy zestawienie wyników badań jest szczególnie istotne z uwagi na fakt, iż dotychczas nie przedstawiono w usystematyzowany sposób bezpiecznego sposobu zakończenia długotrwałej terapii z zastosowaniem GCs. W publikacji nr 3 w oparciu o przegląd literatury zaproponowano schemat diagnostyki GI-AI oraz protokół odstawiania GCs.

Przeprowadzona analiza podkreśla, że zakończenie terapii GCs wymaga indywidualnego podejścia. U każdego pacjenta leczonego GCs należy ocenić ryzyko zahamowania osi HPA i rozważyć diagnostykę w kierunku GI-AI. Z uwagi na ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego, pacjenci z rozpoznaniem GI-AI wymagają opieki endokrynologicznej do czasu powrotu prawidłowej czynności osi HPA. Powyższe podsumowanie może stanowić użyteczne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej, w szczególności z uwagi na brak jednolitych rekomendacji dotyczących odstawiania przewlekłej glikokortykosteroidoterapii oraz diagnostyki i leczenia GI-AI.



**Rycina 1.** Proponowany algorytm diagnostyczny GI-AI.

GCs, glikokortykosteroidy; GI-AI posterydowa niedoczynność kory nadnerczy; SST, test stymulacji z syntetycznym analogiem ACTH

<sup>1</sup>prednizon lub inny GC w dawce równoważnej (Tabela 1.);

<sup>2</sup>zgodnie z Tabelą 3. w podrozdziale Odstawianie przewlekłej glikokortykosteroidoterapii.

Δ kortyzolu: różnica stężenia kortyzolu na początku i w 30. minucie testu.

Na podstawie Fleseriu et al., (45), Furst et al.(54), Pofi et al.(60) w modyfikacji własnej.

## 8. Wnioski

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły słuszność wskazanych we wstępie rozprawy hipotez badawczych i umożliwiły sformułowanie następujących wniosków:

1. Terapia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO z zastosowaniem ivMP zgodnie z wytycznymi EUGOGO może powodować GI-AI.
2. U pacjentów leczonych ivMP z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO należy oceniać czynność kory nadnerczy po zakończeniu 12-tygodniowej terapii ivMP. Wyniki własnych badań sugerują przeprowadzanie diagnostyki z zastosowaniem testu z użyciem syntetycznego ACTH w dawce 1 µg, z uwagi na większą czułość i specyficzność dawki 1 µg, w porównaniu do ponadfizjologicznej dawki 250 µg w diagnostyce wtórnej AI o niedawnym początku.
3. Leczenie aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO za pomocą ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g powoduje statystycznie istotne obniżenie stężenia DHEA-S.
4. Leczenie doustnymi GCs po zakończeniu terapii ivMP, nawet przez stosunkowo krótki okres, w małych, stopniowo zmniejszanych dawkach, może prowadzić do GI-AI. Po zakończeniu dodatkowego leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO z zastosowaniem doustnych GCs, należy przeprowadzić ocenę osi HPA za pomocą testów dynamicznych.
5. Oznaczanie stężenia kortyzolu w ślinie z użyciem testu Roche Elecsys pierwszej generacji nie jest przydatne w diagnostyce GI-AI.
6. Pacjenci leczeni syntetycznymi GCs są narażeni na ryzyko rozwoju GI-AI. Zakończenie przewlekłej terapii GCs wymaga indywidualnego podejścia. U każdego leczonego pacjenta należy ocenić ryzyko zahamowania osi HPA i rozważyć wykonanie testu stymulacyjnego w celu potwierdzenia diagnozy. Pacjenci z rozpoznaniem GI-AI wymagają leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem lub w przypadku braku objawów choroby zalecenia stosowania hydrokortyzonu podczas infekcji, dużego stresu psychicznego i fizycznego. Chorzy wymagają długotrwałej specjalistycznej opieki endokrynologicznej do czasu powrotu prawidłowej funkcji osi HPA.

## 9. Piśmiennictwo

1. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998 Jun;19(3):269–301.
2. Gallo-Payet N, Martinez A, Lacroix A. Editorial: ACTH Action in the Adrenal Cortex: From Molecular Biology to Pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Jun 12;8:101.
3. Zgliczyński W. *Endokrynologia. Cz. 2 (Wielka Interna).* Warszawa; 2020.
4. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, et al. Cloning of Human Mineralocorticoid Receptor Complementary DNA: Structural and Functional Kinship with the Glucocorticoid Receptor. *Science (80- ).* 1987 Jul 17;237(4812):268–75.
5. Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress.* 2018 Sep;21(5):403–16.
6. Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A. Is the Prevalence of Addison's Disease Underestimated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1762.
7. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet (British Ed.)* 2001;357(9254):425–31.
8. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014 Jun;383(9935):2152–67.
9. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central Hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4027–36.
10. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002 Jun;23(3):327–64.
11. van Staa TP. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM.* 2000 Feb 1;93(2):105–11.
12. Laugesen K, Jørgensen JOL, Petersen I, Sørensen HT. Fifteen-year nationwide

- trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep;181(3):267–73.
13. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ.* 2021;374:n1380.
  14. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017 Apr;17(4):233–47.
  15. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct;18(10).
  16. Davies TF. The thyrotropin receptors spread themselves around. Vol. 79, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* United States; 1994. p. 1232–3.
  17. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019 Feb;40(1):236–67.
  18. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2020 Jul;6(1):52.
  19. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Mar;55(3):1735–48.
  20. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug;185(4):G43–67.
  21. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug 1;86(8):3562–7.
  22. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5234–40.

23. Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Główeczyńska R, Opolski G, et al. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol Pol.* 2014 Oct 10;65(5):402–13.
24. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457–65.
25. Miśkiewicz P, Jankowska A, Brodzińska K, Milczarek-Banach J, Ambroziak U. Influence of Methylprednisolone Pulse Therapy on Liver Function in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2018 Oct 21;2018:1–9.
26. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol.* 2014 Apr;4(2):739–69.
27. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med.* 2013 Dec;24(8):714–20.
28. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use : Systematic Review and Meta-Analysis. 2015;100(June):2171–80.
29. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016/03/09. 2016 Aug;46(1):133–41.
30. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2021 Feb 13;397(10274):613–29.
31. Ekman B, Bachrach-Lindström M, Lindström T, Wahlberg J, Blomgren J, Arnqvist HJ. A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimen with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jul;77(1):18–25.
32. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Jan;90(1):3–14.

33. Li T, Cunningham JL, Gilliam WP, Loukianova L, Donegan DM, Bancos I. Prevalence of Opioid-Induced Adrenal Insufficiency in Patients Taking Chronic Opioids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 1;105(10):e3766–75.
34. Carter ME, James VH. Effect of alternate-day, single-dose, corticosteroid therapy on pituitary-adrenal function. *Ann Rheum Dis.* 1972 Sep;31(5):379–83.
35. Jespersen S, Nygaard B, Kristensen LØ. Methylprednisolone Pulse Treatment of Graves' Ophthalmopathy Is Not Associated with Secondary Adrenocortical Insufficiency. *Eur Thyroid J.* 2015;4(4):222–5.
36. Giotaki Z, Fountas A, Tsirouki T, Bargiota A, Tigas S, Tsatsoulis A. Adrenal reserve following treatment of graves' orbitopathy with intravenous glucocorticoids. *Thyroid.* 2015;25(4):462–3.
37. Ambroziak U, Bluszcz G, Bednarczuk T, Miśkiewicz P. The influence of Graves' orbitopathy treatment with intravenous glucocorticoids on adrenal function. *Endokrynol Pol.* 2017;68(4):430–3.
38. Russell GM, Henley DE, Leendertz J, Douthwaite JA, Wood SA, Stevens A, et al. Rapid glucocorticoid receptor-mediated inhibition of hypothalamic-pituitary-adrenal ultradian activity in healthy males. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2010 Apr;30(17):6106–15.
39. Han HS, Park JC, Park SY, Lee KT, Bae SB, Kim HJ, et al. A Prospective Multicenter Study Evaluating Secondary Adrenal Suppression After Antiemetic Dexamethasone Therapy in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Korean South West Oncology Group Study. *Oncologist.* 2015 Dec;20(12):1432–9.
40. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;
41. Deutschbein T, Unger N, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of Secondary Adrenal Insufficiency: Unstimulated Early Morning Cortisol in Saliva and Serum in Comparison with the Insulin Tolerance Test. *Horm Metab Res.* 2009 Nov 7;41(11):834–9.
42. Lopez Schmidt I, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal

- serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;
43. Grossman AB. The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4855–63.
  44. Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G, Stewart PM. The long-term predictive accuracy of the short Synacthen (corticotropin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):43–7.
  45. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov 1;101(11):3888–921.
  46. Chrousos GP, Kino T, Charmandari E. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. *Neuroimmunomodulation.* 2009;16(5):272–83.
  47. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona C V., Abdu TAM, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;
  48. Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 µg), the conventional dose short synacthen test (250 µg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;
  49. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 µg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;
  50. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, et al. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb 1;101(2):427–34.
  51. Wade M, Baid S, Calis K, Raff H, Sinaii N, Nieman L. Technical details influence the diagnostic accuracy of the 1 µg ACTH stimulation test. *Eur J Endocrinol.* 2010;



52. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 May;40(5):603–9.
53. Rose SR, Lustig RH, Burstein S, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA. Diagnosis of ACTH deficiency. Comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. *Horm Res*. 1999;52(2):73–9.
54. Furst DE, Saag KG. UptoDate [Internet]. Post T, editor. Wolters Kluwer; 2023 [cited 2024 Jan 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal>
55. Margolin L, Cope DK, Bakst-Sisser R, Greenspan J. The Steroid Withdrawal Syndrome: A Review of the Implications, Etiology, and Treatments. *J Pain Symptom Manage*. 2007;
56. Pokrzywa A, Ambroziak U, Foronczewicz B, Macech M, Pańcziak L, Florczak M, et al. Detecting adrenal insufficiency in patients with immunoglobulin A nephropathy, lupus nephritis, and transplant recipients qualified for glucocorticoid withdrawal. *Polish Arch Intern Med*. 2019;
57. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The Effect of Long-Term Glucocorticoid Therapy on Pituitary–Adrenal Responses to Exogenous Corticotropin-Releasing Hormone. *N Engl J Med*. 1992;
58. Schuetz P, Leuppi JD, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Prospective analysis of adrenal function in patients with acute exacerbations of COPD: the Reduction in the Use of Corticosteroids in Exacerbated COPD (REDUCE) trial. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul;173(1):19–27.
59. Huber BM, Bolt IB, Sauvain MJ, Flück CE. Adrenal insufficiency after glucocorticoid withdrawal in children with rheumatic diseases. *Acta Paediatr*. 2010 Dec;99(12):1889–93.
60. Pofi R, Feliciano C, Sbardella E, Argese N, Woods CP, Grossman AB, et al. The short Synacthen (corticotropin) test can be used to predict recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;

## 10. Opinia Komisji Bioetycznej



### Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303

Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61

02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl

www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB.....<sup>42</sup>...../2011

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 15 marca 2011r.  
Dr Piotr Miśkiewicz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii,  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa,

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: " Nowe markery biochemiczne  
i molekularne oceniające ciężkość i przebieg choroby Gravesa i Basedowa."

Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą

opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- ~~stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*~~

**Pouczenie**-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodniczący  
Komisji Bioetycznej

Prof. nadzw.dr hab. n.med. Bożena Tarchalska-Kryńska

• niepotrzebne skreślić



## Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

### KB/ 61/A2021

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
w dniu 02 lipca 2021 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

**Dr hab. n. med. Piotra Miśkiewicza**  
**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii**  
**ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa**

**dotyczącym:** akceptacji zmian w dokumentacji obejmujących:

- Program badania z opisem szczegółowym i wzorem ogłoszenia o naborze do badania, wersja 2 z dnia 28.06.2021r.
- Informacja dla Pacjenta, wersja 2 z dnia 28.06.2021r.
- Formularz Świadomej Zgody na Udział w Badaniu Klinicznym wersja 2 z dnia 28.06.2021r. do badania pt. „Wpływ metyloprednizolonu podawanego dożylnie na metabolizm kostny u osób z obitopatią Graves'a w obserwacji krótkoterminowej.”

#### wyraża następującą opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.  
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

  
Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

\*niepotrzebne skreślić

## 11. Oświadczenia współautorów

Warszawa, 22.01.2024 r.

### Oświadczenie o współautorstwie

**Tytuł artykułu:** Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate.

**Autorzy:** Katarzyna Pelewicz, Sebastian Szewczyk, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (10), art. no. 3233, pp. 1-7.

**Współautor:** lek. Katarzyna Pelewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w napisaniu wszystkich części publikacji, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 55%.

Podpis współautora:

*Katarzyna Pelewicz*

Warszawa, 22.01.2024 r.

### Oświadczenie o współautorstwie

**Tytuł artykułu:** Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate.

**Autorzy:** Katarzyna Pelewicz, Sebastian Szewczyk, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (10), art. no. 3233, pp. 1-7.

**Współautor:** lek. Sebastian Szewczyk

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, gromadzeniu i zestawianiu danych, opracowaniu statystycznym danych i współudziale w napisaniu publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 20%.

Podpis współautora:

Sebastian Szewczyk

lek. med.  
3786338



Warszawa, 22.01.2024 r.

### Oświadczenie o współautorstwie

**Tytuł artykułu:** Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate.

**Autorzy:** Katarzyna Pelewicz, Sebastian Szewczyk, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (10), art. no. 3233, pp. 1-7.

**Współautor:** prof. dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na określeniu tematu, szczegółowym zaplanowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w napisaniu wszystkich części publikacji, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej i recenzji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 25%.

Podpis współautora:



Warszawa, 22.01.2024 r.

### Oświadczenie o współautorstwie

**Tytuł artykułu:** Glucocorticoid withdrawal—an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice.

**Autorzy:** Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Diagnostics. 2021;11 (4), art. no. 728.

**Współautor:** lek. Katarzyna Pelewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na szczegółowym zaplanowaniu koncepcji pracy, zebraniu piśmiennictwa, gromadzeniu i zestawieniu danych oraz przygotowaniu oryginalnego tekstu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 60%.

Podpis współautora:

*Katarzyna Pelewicz*

Warszawa, 22.01.2024 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Glucocorticoid withdrawal—an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice.

**Autorzy:** Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Diagnostics. 2021;11 (4), art. no. 728.

**Współautor:** prof. dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na określeniu tematu, szczegółowym zaplanowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w napisaniu wszystkich części publikacji, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej i recenzji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 40%.

Podpis współautora:

*P. Miśkiewicz*



Warszawa, 22.01.2024 r.

### Oświadczenie o współautorstwie

**Tytuł artykułu:** Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency after therapy with intravenous methylprednisolone in patients with moderate-to-severe and active Graves' Orbitopathy: assessment with a low-dose corticotropin test.

**Autorzy:** Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Endocrinological Investigation. 2024. doi: 10.1007/s40618-024-02304-7

**Współautor:** lek. Katarzyna Pelewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, ustalaniu metodologii, przeglądzie piśmiennictwa, gromadzeniu i zestawianiu danych, opracowaniu statystycznym danych oraz na przygotowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 70%.

Podpis współautora:

*Katarzyna Pelewicz*

Warszawa, 22.01.2024 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency after therapy with intravenous methylprednisolone in patients with moderate-to-severe and active Graves' Orbitopathy: assessment with a low-dose corticotropin test.

**Autorzy:** Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Endocrinological Investigation. 2024. doi:  
10.1007/s40618-024-02304-7

**Współautor:** prof. dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej i recenzji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 30%.

Podpis współautora:

P. Miśkiewicz