



# **Addison-sjúkdómur á Íslandi, algengi, meðferð og tíðni annarra sjúkdóma hjá þessum sjúklingahóp**

Andri Snær Ólafsson

**Lokaverkefni til BS-gráðu  
Háskóli Íslands  
Heilbrigðisvísindasvið**



**HÁSKÓLI ÍSLANDS**



# HÁSKÓLI ÍSLANDS

## LÆKNADEILD

Júní 2013

Andri Snær Ólafsson

**Addison-sjúkdómur á Íslandi, algengi, meðferð og tíðni annarra sjúkdóma hjá þessum sjúklingahóp**

Leiðbeinandi: Helga Ágústa Sigurjónsdóttir

Ritgerð þessi er lokaverkefni til B.S. gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi réttihafa.

© Andri Snær Ólafsson 2013

Prentun: Svansprent ehf.  
Reykjavík, Ísland 2013



## Efnisyfirlit

Efnisyfirlit .....	1
1. Ágrip.....	2
2. Orðskýringar.....	3
2.1. Skammstafanir.....	3
2.2. Orðalisti .....	4
3. Inngangur.....	5
3.1. Bakgrunnur .....	5
3.2. Markmið .....	7
4. Efniviður og aðferðir .....	7
4.1. Leyfi .....	8
5. Niðurstöður.....	8
5.1. Lyfjameðferð.....	11
6. Umræður.....	12
6.1. Algengi .....	12
6.2. Lyfjagjöf.....	13
6.3. Sjálfnæmissjúkdómar .....	14
6.4. Aðrir sjúkdómar .....	15
6.5. Styrkleikar og veikleikar .....	16
6.6. Ályktanir.....	16
7. Þakkir.....	17
8. Heimildir .....	18

## 1. Ágrip

**Inngangur:** Sjúkdómur Addisons (Mb. Addison) er sjaldgæfur sjúkdómur sem m.a. veldur skorti á barksterum í líkamanum. Það ástand er lífshættulegt án meðferðar, enda getur þá líkaminn ekki brugðist við auknu álagi. Fyrri rannsóknir hafa sýnt að meginorsök þessa sjúkdóms hefur breyst frá því honum var fyrst lýst, frá berklum yfir í sjálfnáemi. Rannsóknir benda til að algengi sjúkdómsins sé á bilinu 39-140 á hverja milljón. Þegar sjúkdómurinn er ómeðhöndlaður eru blóðgildi kortisóls mikið lækkuð og blóðgildi nýrribarkarvaka (ACTH) mikið hækkuð. Þá eru blóðgildi kalíums oft hækkuð og natríums lækkuð. Greining Mb. Addison fæst með blóðprufum og er staðfest með Synacthen-prófi og mótefnamælingum. Meðferð við Mb. Addison miðar að því að bæta sjúklingum upp skortinn á barksterum. Í upphafi voru jafnan gefnir langvirkir sterar, en nýrri rannsóknir ráðleggja meðferð með skammvirku kortisoni í nokkrum dagsskömmtum, til að líkja eftir náttúrulegu ferli blóðstyrks kortisóls. Þekkt er að tilvist eins sjálfnáemissjúkdóms eykur líkur á tilvist annars. Loks hefur verið sýnt fram á að sjúklingar með Mb. Addison hafa hærri dánartíðni en almennt þýði. Markmið rannsóknarinnar var að kanna algengi Mb. Addison, skoða hvaða meðferð sjúklingarnir fá, og kanna hvaða aðrir sjúkdómar eru algengir í þessum hópi.

**Efniviður og aðferðir:** Rannsóknin var þverskurðarrannsókn og náði til allra þeirra sem eru í eftirliti vegna Mb. Addison á Íslandi. Þýði rannsóknarinnar voru allir núlifandi Íslendingar, 18 ára og eldri. Gagna var aflað úr sjúkraskráum LSH og FSA, auk þess sem upplýsinga var aflað frá þeim sjálfstætt starfandi innkirtla- og efnaskiptalæknum sem sinna fullorðnum sjúklingum. Leitað var að þeim sem fengið höfðu greiningarnúmerið E27 skv. ICD-10. Sjúklingar með síðkomnar nýrribarkarbilanir voru útilokaðir.

**Niðurstöður:** 53 einstaklingar fundust með frumkomna nýrribarkarbilun. Meðferð var með skammvirkum barksterum hjá 79% sjúklinganna og langvirkum barksterum, hjá 15%. Þá fengu 81% aldósterónuppbót með flúdrókortisóni. Kortisóluppbótarmeðferðar var ekki getið hjá 4% sjúklinga. Auk Mb. Addison reyndust 21 (40%) hafa skjaldvakabrest, 9 (17%) höfðu háþrýsting, 7 (13%) höfðu fengið krabbamein, 6 (11%) höfðu asma, 5 (9%) höfðu B-12 skort, 5 (9%) voru þunglyndir, 4 (8%) höfðu sykursýki af tegund 1.

**Ályktun:** Rannsóknin bendir til að Mb. Addison sé algengari en talið var. Tíðast er að meðferð sjúkdómsins sé með skammvirkum sykursteram, sem gefa þarf í nokkrum dagsskömmtum. Sjúkdómar tengdir innkirtlum eða ónæmiskerfi eru algengir í sjúklingum með Mb. Addison.

## 2. Orðskýringar

### 2.1. Skammstafanir

Skammstöfun	Íslensk merking	Alþjóðleg merking
<b>ACTH</b>	Nýrilbarkarvaki	Adrenocorticotropic hormone
<b>CA</b>		Cortisone acetate
<b>CHD</b>	Kransæðasjúkdómur	Coronary heart disease
<b>CVD</b>	Hjarta- og æðasjúkdómur	Cardiovascular disease
<b>CVID</b>	Venjulegur breytilegur ónæmisbrestur	Common variable immunodeficiency
<b>Dex</b>		Dexamethasone
<b>DHEA</b>		Dehydroepiandrosteronedione
<b>DM 1</b>	Sykursýki af tegund 1	Diabetes mellitus, type 1
<b>e.n.t.</b>	Ekki nánar tilgreint	
<b>Flud</b>		Fludrocortisone
<b>FSA</b>	Sjúkrahúsið á Akureyri	
<b>HCN</b>		Hydrocortisone
<b>HSS</b>	Heilbrigðisstofnun Suðurnesja	
<b>ICD-10</b>	Alþjóðleg tölfræðiflokkun sjúkdóma og skyldra heilbrigðisvandamála – 10. endurskoðun	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision
<b>IHD</b>	Blóðþurrðarhjartasjúkdómur	Ischaemic Heart Disease
<b>LSH</b>	Landsspítali- Háskólasjúkrahús	
<b>MSH</b>	Litfrumuhvati	Melanocyte stimulating hormone
<b>PAS II</b>	Sjálfnæmisfjölkiðlabilun af gerð 2	Polyendocrine autoimmune syndrome, type 2
<b>POMC</b>		Pro-opiomelanocortin
<b>Pred</b>		Prednisolone

## 2.2. Orðalisti

### Íslenska

### Alþjóðlegt heiti

Blettaskalli.....	Alopecia
Sarklíki .....	Sarcoidosis
Sarpager.....	Diverticulosis
Segarek .....	Thromboembolismus
Skjaldvakabrestur .....	Hypothyroidismus
Skjallblettir .....	Vitiligo
Sóri .....	Psoriasis



### 3. Inngangur

#### 3.1. Bakgrunnur

Addison-sjúkdómur (lat. *morbus Addison, Mb. Addison*), sem einnig þekktist sem frumkomin nýrilbarkarbilun (e. *primary adrenal insufficiency*), er sjálfnáemissjúkdómur sem leggst á nýrnaheittur (nýrla) sjúklinga á þann hátt að frumur ónæmiskerfisins eyðileggja nýrilbörkinn (1, 2).

Sjúkdómnum var fyrst lýst árið 1855 af breska læknum Thomas Addison, sem í doktorsritgerð sinni lýsti nokkrum sjúklingum sem komið höfðu til hans með svipuð einkenni. Þau voru einkum lystarleysi, lítils háttar öklabjúgur, máttleysi og húðdökkvi, sem helst sást við kynfæri og í fellingum í húð. Hann taldi blóðleysi líklegustu skýringuna á veikindunum, og hafði þar fyrir sér hið ríkulega blóðmagn sem nýrlunum berst, en grunaði einnig að orsakar væri að leita í sjúkdómi í nýrlunum sjálfum, þó hann hefði ekki fullakomna skýringu á meingerð sjúkdómsins, enda var hlutverk nýrlanna óþekkt á þeim tíma (3).

Í dag er virkni nýrlanna betur þekkt og vitað að þær framleiða ýmis lífsnauðsynleg hormón, og er kortisól eitt þeirra og hið mikilvægasta. Kortisól er sykurbarksteri sem eykur efnaskiptahraða líkamans og stuðlar, ásamt öðrum hormónum, að eðlilegum blóðþrýstingi, auk þess að draga úr bólgum og er eitt af stresshormónum líkamans. Við kortisólskort verða áhrif streituvalda (sem geta verið sýkingar, áverkar o.fl.) yfirdrifið og geta valdið losti – Addison-krísu – þar sem líkaminn getur ekki brugðist við (4).

Auk áðurgreinds kortisóls seytir nýrilbörkurinn einnig öðrum sterum, einkum aldósteróni, dehydroepiandrostedionni (DHEA) og androstedionni. Greining sjúkdómsins verður yfirleitt þegar kortisólskorturinn er orðinn svo mikill að líkaminn getur ekki lengur brugðist við álagi, en skortur á öðrum hormónum nýrilbarkarins getur dulist og eru einkenni slíks skorts ekki eins svæsin. Fullfrískir nýrlar hafa mun meiri framleiðslugetu en þörf er fyrir við venjulega dagsnotkun. Klínísk einkenni um nýrilbarkarbilun koma ekki fram fyrr en um 80-90% barkarins hafa eyðilagst (5, 6). Einkenni sem leiða til greiningar sjúkdómsins eru fyrst og fremst máttleysi, þreyta og blóðþrýstingslækkun. Þessi lækkun blóðþrýstings auk breytinga á blóðstyrk natríums, sem lækkar, og kalíums, sem hækkar, er m.a. vegna aldósterónskorts, enda heldur aldósterón, ásamt kortisóli, blóðþrýstingnum að jafnaði uppi með því að hvetja til enduruppsogs natríums á kostnað kalíums. Skortur á andrógenum af völdum Mb. Addison birtist fyrst og fremst í konum, þar sem nýrlarnir framleiða stóran hluta

þeirra andrógena. Körlum er yfirleitt nóg að hafa þau hormón sem kynkirtlar þeirra framleiða, en konur með Mb. Addison geta mögulega haft gott af uppbót á DHEA (7).

Við líkamsskoðun er húð dökknuð, sérlega í húðfellingum og þar sem álag er á húðina, auk þess sem skjallbletta (*lat. vitiligo*) verður oft vart. Þessi dökkun er óbein afleiðing kortisólskortsins. Þegar kortisólið skortir hækkar styrkur nýrilbarkarvaka (ACTH) mikið vegna skorts á neikvæðri afturvirkni. Meðfram þeirri styrkukningu hækkar einnig forverahormón ACTH, pró-ópiómelanókortín (POMC) og í kjölfarið hækkar einnig styrkur annarra hormóna sem klofin eru úr sama forhormóni. Meðal þeirra er litfrumuhvati (MSH), og eins og nafnið gefur til kynna hvetur hann litfrumur húðarinnar og veldur þannig dökkuninni (8, 9).

Þrátt fyrir allítarlega leit fundust ekki gögn um margar faraldsfræðilegar rannsóknir á Mb. Addison frá því að sjúkdómnum var fyrst lýst árið 1855. Þær sem þó hafa verið gerðar hafa ekki skoðað alla þá þætti sem athugaðir eru hér (10-14). Einu rannsóknina sem til þessa hefur verið gerð á Íslandi á algengi Mb. Addison gerði Sigurður Þ. Guðmundsson árið 1977, þar sem hann tók saman og fjallaði um 20 sjúklinga sem höfðu greinst með Mb. Addison á 33 ára tímabili 1943-1975 (14). Þar reiknaðist algengi Mb. Addison á Íslandi 68,5 á milljón íbúa.

Algengi Mb. Addison hefur að áður verið áætlað um 39-69 sjúklingar á hverja milljón einstaklinga (14, 15), en nýrri rannsóknir benda til þess að algengið sé að aukast og gera megi ráð fyrir allt að 93-140 sjúklingum á hverja milljón (10, 13, 16). Þar sem skemmdirnar á nýrlunum eru óafturkræfar er lífsnauðsynlegt að gefa uppbótarmeðferð með sykurbarksterum. Án kortisóluppbótarmeðferðar er dánartíðni sjúklinganna mjög há, og eru langflestir látnir innan tveggja ára frá greiningu (17). Til langs tíma var uppbótarmeðferð fyrst og fremst með langvirkum sykurbarksterum, en með aukinni þekkingu og tilkomu nýrra lyfja og rannsókna hefur meðferðin verið að breytast yfir í að notast meira við skammvirka sykurstera á borð við hydrocortisone eða cortisone acetate (18, 19). Hydrocortisone er lífeðlisfræðilega líkara því kortisóli sem líkaminn notar, en cortisone acetate þarf að umbrjóta svo líkaminn geti nýtt sér það. Þannig er cortisone acetate aðeins langvirkara en hydrocortisone.

Þrátt fyrir uppbótarmeðferð benda nýrri rannsóknir til að sjúklingar með Mb. Addison hafi tvö- til þrefalt hærri dánartíðni en heilbrigðir (20, 21). Langvirkir sykurbarksterar líkja illa eftir lífeðlisfræðilegu dagferli blóðstyrks kortisóls. Nú er talið að með skammvirkum sterum megi bæta bæði lífslíkur og lífsgæði þessara sjúklinga í átt að því sem heilbrigðir einstaklingar njóta, þar sem þá er betur hægt að líkja eftir eðlilegri lífeðlisfræðilegri kúrfu

kortisóls. Við ákvörðun lyfjaskammta í uppbótarmeðferð er því afar mikilvægt að stilla þá rétt af. Séu gefnir of háir skammtar er hætt við að sjúklingarnir verði „steraðir“, og fái útlit sem svarar til Cushing heilkennis en séu skammtarnir of litlir leiðir það augljóslega til kortisólskorts, sem getur verið lífshættulegur. Því er alltaf leitað leiða til að bæta meðferðina og líkja betur eftir náttúrulegum blóðstyrksferli, og hafa verið gerðar tilraunir á spítala með sídreypi í æð (19), og utan spítalans bæði með töflum með seinkaða losun á skammvirkum sterum og gjöf undir húð með dælu, sem svipar til insúlíndælu sem notuð er við sykursýki (18, 22). Síðast nefnda aðferðin, kortisólgjöf með dælu, er þó styttra á veg komin í rannsóknum. Töflur með bæði hraða og seinkaða losun skammvirkra barkstera eru nýlega komnar á markaðinn (23).

Þekkt er að tilvist eins sjálfnæmissjúkdóms eykur líkur á framkomu annars. Fyrst gerði M. Schmidt grein fyrir slíkri samfylgd sjúkdóma árið 1926 (24), þar sem lýst var algengi Mb. Addison samfara skjaldvakabresti. Er það heilkenni kennt við Schmidt. Fleiri heilkennum sjálfnæmisfjökirtlabilunar var lýst árið 1980 (25), og fellur þar heilkenni Schmidt inn í sjálfnæmisfjökirtlabilun af gerð 2 (PAS II), sem er skilgreind sem Mb. Addison ásamt annaðhvort eða bæði skjaldvakabresti og sykursýki af gerð 1.

### **3.2. Markmið**

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að kanna algengi Mb. Addison á Íslandi og hvaða lyfjameðferðir þessir sjúklingar þiggja. Þar sem þekkt er að sjúklingar með Mb. Addison hafa aukna hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (CVD) (20) auk þess að vera í meiri hættu á að fá aðra sjálfnæmissjúkdóma (12) var undirmarkmið rannsóknarinnar að kanna hvaða langvinna sjúkdóma þessi sjúklingahópur hafði aðra en Mb. Addison.

## **4. Efniviður og aðferðir**

Rannsóknin var aftursýn og náði til allra þeirra sem eru 18 ára og eldri og eru í eftirliti vegna Mb. Addison á Íslandi. Samkvæmt nýjustu tölum Hagstofu Íslands eru Íslendingar eldri en 18 ára samtals 239.724 (26). Gögnum var safnað úr rafrænum sjúkraskrá og úr pappírsskrám þegar rafrænar sjúkraskrár gáfu ekki fullnægjandi upplýsingar. Leitað var á Landspítala-Háskólasjúkrahúsi (LSH), Sjúkrahúsinu á Akureyri (FSA) og Læknasetrinu í Mjódd, auk þess sem allir sérfræðingar í innkirtla- og efnaskiptasjúkdómum, starfandi á Íslandi, sem sinna sjúklingum eldri en 18 ára, voru beðnir um gögn um þá sjúklinga sem þeir höfðu í eftirliti á sínum einkastofum. Fræðilegra upplýsinga var aflað með leit í rafrænum gagnagrunnum á Pubmed, Web of Knowledge og leitir.is, auk þess sem leitað í safnkosti

heilbrigðisvísindabókasafns LSH og hjá Læknablaðinu. Leit í því síðastnefnda var rafræn frá árinu 2000, en fletta þurfti upp í pappírseintökum árganga 1915-1999.

Skóðaðar voru skýrslur þeirra sjúklinga sem höfðu fengið greiningarnúmerið E27 samkvæmt ICD-10 og sjúklingar með frumkomna nýrilbarkarbilun (E27.1) teknir inn í rannsóknina. Sjúklingar sem reyndust hafa síðkomna nýrilbarkarbilun voru útilokaðir. Úr skýrslunum voru einnig fengnar upplýsingar um aðra sjúkdóma sem sjúklingarnir höfðu, sem og hvaða lyfjameðferðum þeir voru á. Gert var ráð fyrir að allar lyfjabreytingar kæmu fram í skýrslum og á samskiptaseðlum.

#### **4.1. Leyfi**

Leyfa fyrir rannsóknina var aflað hjá Vísindasiðandnefnd, Persónuvernd, framkvæmdastjóra lækninga LSH, framkvæmdastjóra lyflækningasviðs LSH, framkvæmdastjóri lækninga FSA og framkvæmdastjóri Læknasetursins í Mjódd. Einnig voru fengin leyfi hjá öllum sjálfstætt starfandi sérfræðingum í innkirtla- og efnaskiptasjúkdómum sem sinna sjúklingum 18 ára og eldri til að kanna gögn frá sjúklingum þeirra. Ekki var haft samband við sjúklingana sjálfa á nokkru stigi í vinnslu rannsóknarinnar.

Úrvinnsla gagna og gerð mynda var að mestu leyti framkvæmd í Microsoft Excel. Notast var við hlutfallsáhættu (relative risk) þegar við átti til tölfræðilegs samanburðar á hvaða meðferð sjúklingarnir fá.

### **5. Niðurstöður**

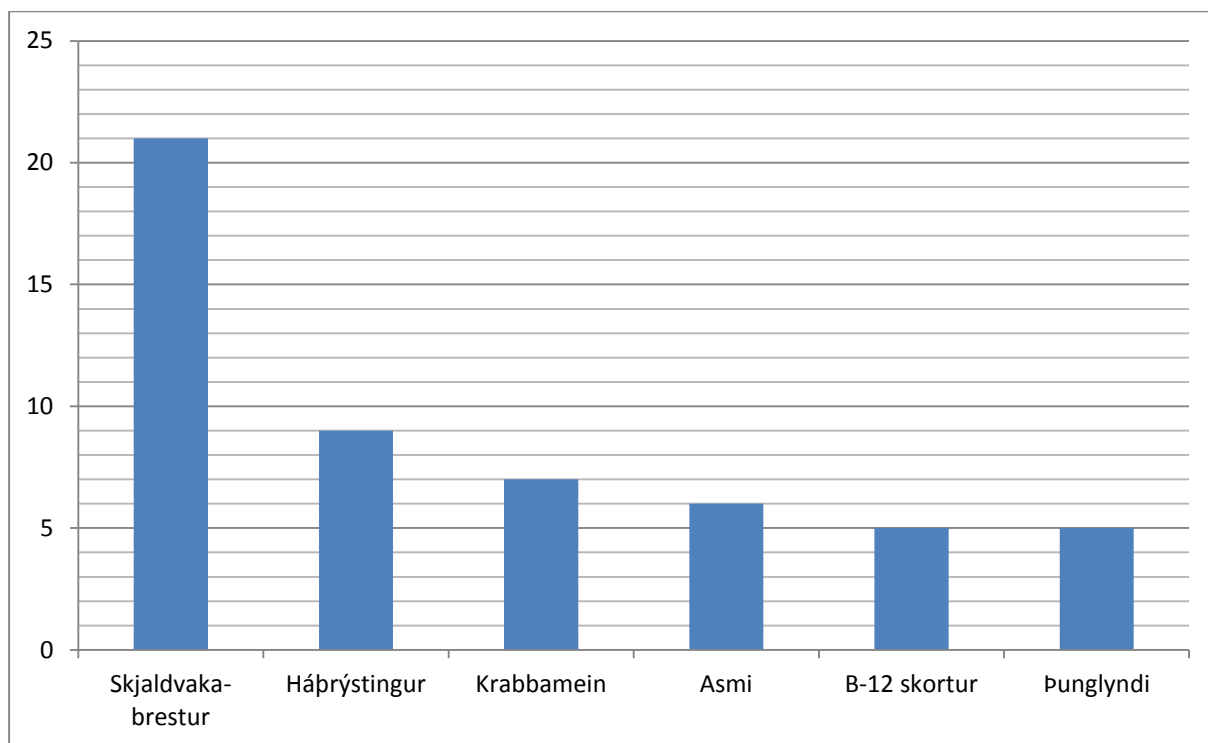
Við rannsóknina fundust 53 sjúklingar sem uppfylltu skilyrði um frumkomna nýrilbarkarstarfbilun, 26 konur og 27 karlar. Meðalaldur sjúklinga í þessu þýði var 49,2 ár, 55,3 hjá konum og 43,4 hjá körlum. Í öllu þýðinu, sem telur 239.724 Íslendinga eldri en 18 ára er algengi Mb. Addison því 221 á hverja milljón eða 22,1/100.000. Átján sjúklingar voru í eftirliti á fleiri en einum stað, en 23 voru aðeins á LSH, 3 aðeins á FSA, 8 aðeins í Læknasetrinu, og 1 aðeins hjá öðrum sjálfstætt starfandi sérfræðingi. Af þessum 53 reyndust 21 hafa Mb. Addison án annarra sjúkdóma sem varða innkirtla- og ónæmiskerfi, en hinir 32 höfðu að minnsta kosti einn slíkan (Tafla I). Langalgengastur þessara sjúkdóma var skjaldvakabrestur (*hypothyroidism*), en hann hafði 21 sjúklingur. Heiladingulsbilun sem þar er tekin fram (Tafla I) var á þann veg að þrátt fyrir að heiladinguls-skjaldkirtilsöxull væri bilaður, jókst blóðstyrkur ACTH eðlilega við insúlínþolpróf án hækkunar á blóðstyrk kortisóls, og því taldist sá einstaklingur hafa frumkomna nýrilbarkarbilun. Getið var um skort

á B-12 vítamíni hjá fimm einstaklingum. Þar af var um staðfest sjálfnáemi gegn sýrumyndandi frumum í maga að ræða í einu tilviki, en í þremur var ekki getið um prófanir á því. Í einu tilviki var sjálfnáemi útilokað. Heilkenni Schmidt greindist í 21 sjúklingi (39,6%) 23 sjúklingar uppfylltu skilmerki PAS II. Algengustu aðra sjúkdóma meðal þeirra sem hafa Mb. Addison má sjá á Mynd 1. Alla sjúkdóma sem greindust í sjúklingahópnum má sjá á Mynd 2.

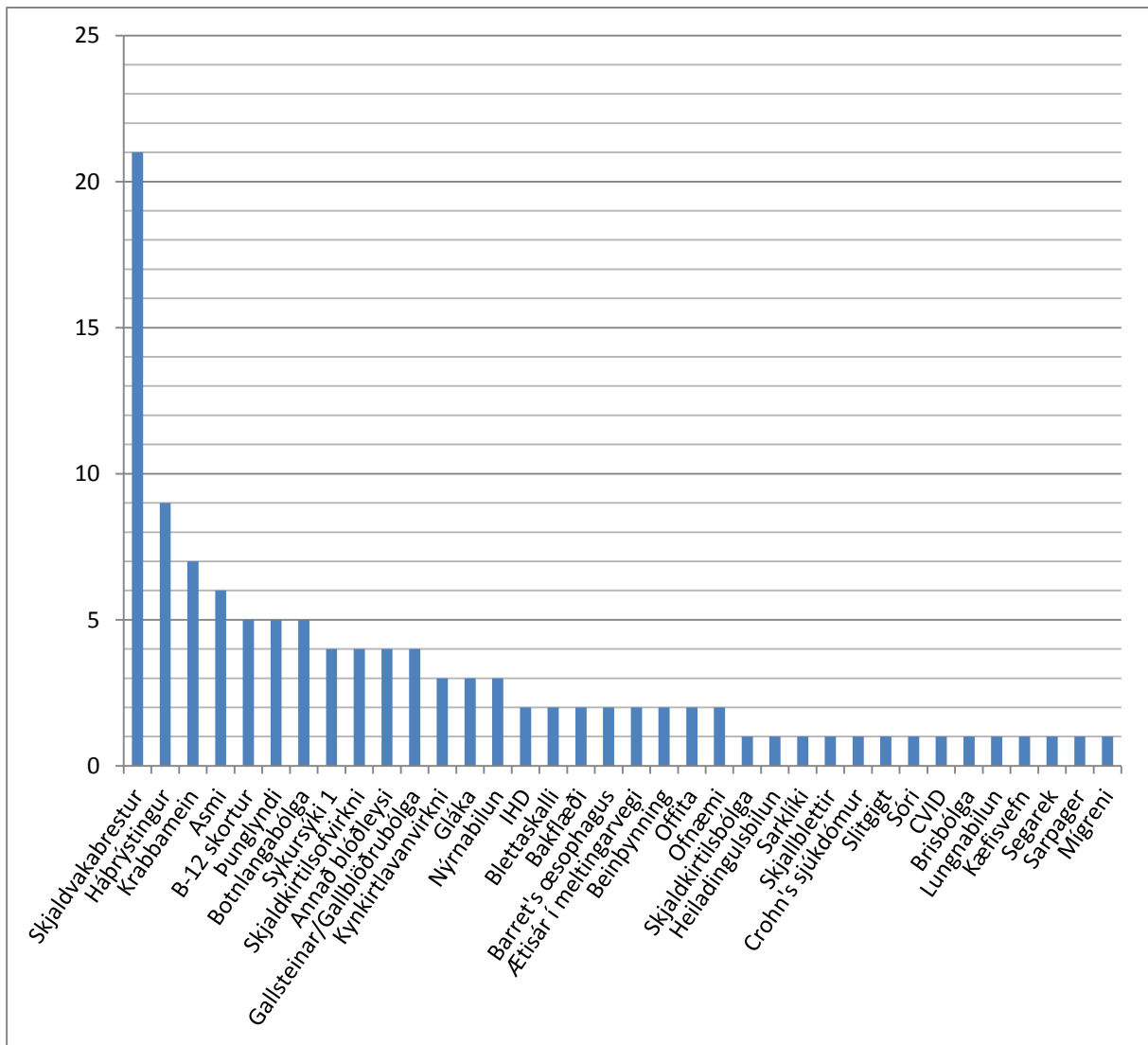
Hjarta- og æðasjúkdómar (CVD) af einhverju tagi fundust í 11 sjúklingum (20,8%), en af þeim var enginn með kransæðasjúkdóm (CHD), og aðeins tveir (3,4%) með blóðþurrðarhjartasjúkdóm (IHD), og voru þeir ekki með sykursýki. Níu sjúklingar (17,0%) höfðu háþrýsting og einn reyndist hafa segarek.

Sjúkdómur	Fjöldi
<b>Einangraður Addison</b>	<b>21</b>
<b>Skjaldvakabrestur</b>	<b>21</b>
<b>B-12 skortur</b>	<b>5</b>
<b>Sykursýki 1</b>	<b>4</b>
<b>Skjaldkirtilsofþvirkni</b>	<b>4</b>
<b>Kynkirtlavanþvirkni</b>	<b>3</b>
<b>Blettaskalli</b>	<b>2</b>
<b>Skjaldkirtilsbólga</b>	<b>1</b>
<b>Heiladingulsbilun</b>	<b>1</b>
<b>Sarklíki</b>	<b>1</b>
<b>Skjallblettir</b>	<b>1</b>
<b>Sóri</b>	<b>1</b>

Tafla I – Sjálfnáemis- og innkirtlasjúkdómar í sjúklingum sem hafa Mb. Addison á Íslandi, eldri en 18 ára



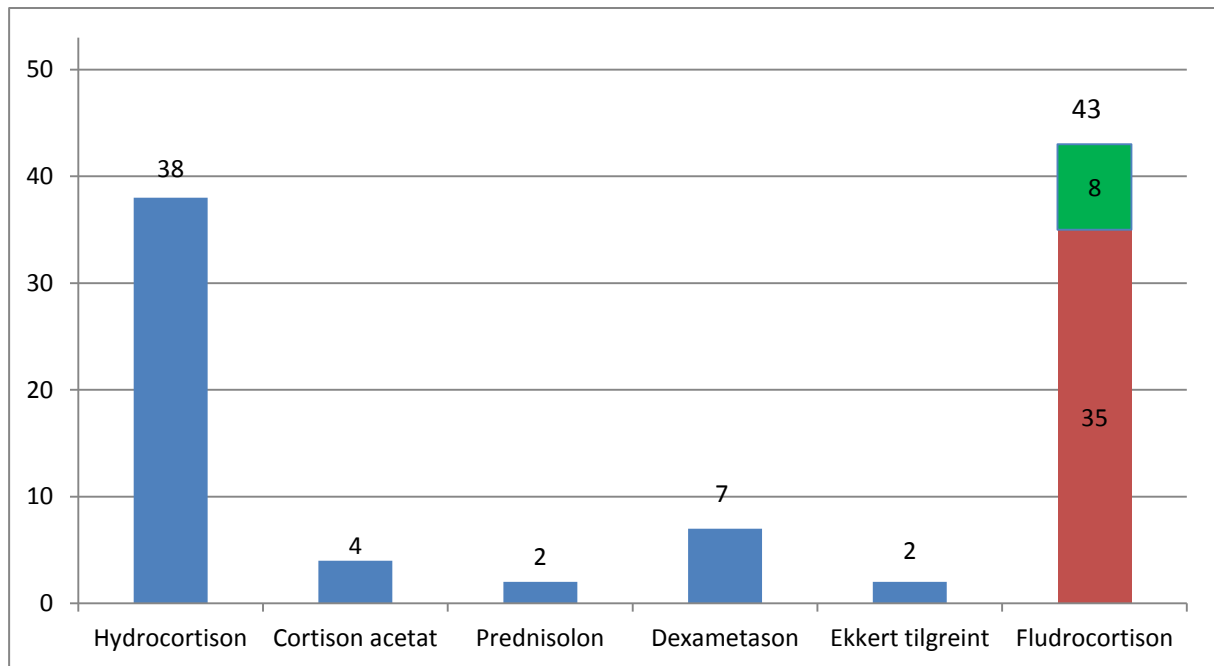
Mynd 1 – Algengustu sjúkdómar í Addison-sjúklingum á Íslandi, eldri en 18 ára, aðrir en Mb. Addison. Y-ás sýnir fjölda sjúklinga og nær upp í 25.



Mynd 2 - Aðrir sjúkdómar í Addison-sjúklingum á Íslandi, eldri en 18 ára. X-ás sýnir greinda sjúkdóma, og Y-ás sýnir fjölda sjúklinga með viðkomandi sjúkdóm

## 5.1. Lyfjameðferð

Þegar litið er á lyfjagjöf fá 42 kortisóluppbót með skammvirkum sykurbarksterum og 9 fengu langvirka sykurbarkstera (Mynd 3). Auk kortisóluppbótarmeðferðarinnar fá 43 uppbót á aldósterónskorti með meðferð með flúdrórkortisóni (Mynd 3Mynd 3). Tveir þeirra sem fá uppbót með dexamethasone fá einnig meðferð með hydrocortisone. Þeir eru taldir einu sinni, og eru í dexamethasone-hópnum. Athugað var hvort munur væri á kortisóluppbótarmeðferð meðal þeirra sem fengu aldósterónuppbót með fludrocortisone, og þeirra sem ekki fengu það, og reyndist ekki vera munur þar á. 95% öryggisbil á hlutfallsáhættu var 0,65-1,31.



Mynd 3 – Lyf sem gefin eru við nýrilbarkarbilun. Y-ás sýnir heildarfjölda sjúklinga og nær upp í 53. Bláar súlur sýna kortisól-hliðstæður, en rauða og græna súlan sýnir aldósterón-hliðstæðu. Rauði hlutinn táknar þá sem fengu skammvirkt kortison með, en græni hlutinn þá sem fengu langvirkt.

## 6. Umræður

Rannsóknin leiddi í ljós að algengi Mb. Addison á Íslandi í einstaklingum 18 ára og eldri er 221 á hverja milljón. Körlum og konum er jafnhætt við að hafa sjúkdóminn á Íslandi og 79% sjúklinganna fá uppbótarmeðferð með skammvirkum barksterum auk þess sem 74% fá uppbót á aldósterónskorti með flúdrókortisóni. Mb. Addison var eini sjálfnæmissjúkdómurinn í 40% sjúklinga, en 60% höfðu sömuleiðis aðra sjálfnæmissjúkdóma. Þar var skjaldvakabrestur algengastur, í 40% sjúklinganna.

### 6.1. Algengi

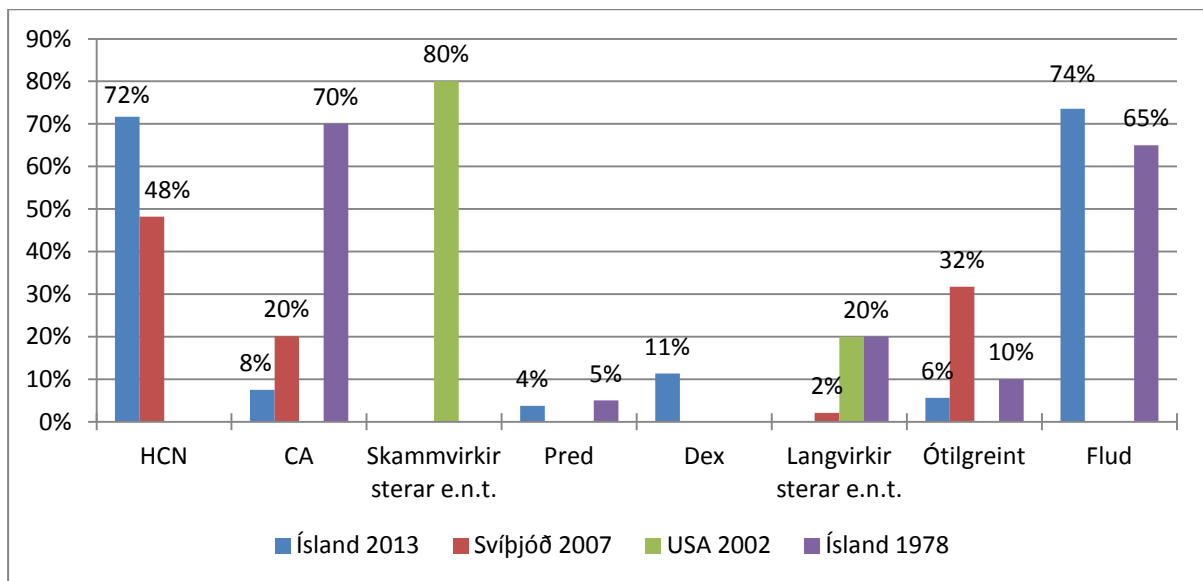
Rannsókn okkar sýnir að á Íslandi er sjúkdómurinn algengari en talið hefur verið, eins þótt miðað sé við nýrri erlendar rannsóknir (10, 13, 15, 16). Algengið reynist einnig mun meira en fram kom í rannsókn Sigurðar Þ. Guðmundssonar 1977, sem þó er töluvert þekjandi rannsókn (14). Þar sem þessar tvær rannsóknir sem gerðar hafa verið á Íslandi eru báðar þekjandi yfir landið er ljóst að algengi Mb. Addison hefur aukist á tímabilinu milli þeirra. Aukið algengi Mb. Addison er ennfremur í samræmi við nýlegar erlendar rannsóknir (10, 27). Það er hins vegar einstætt að eiga þennan samanburð á algengi í þekjandi rannsókn í heilli þjóð og þannig geta sýnt fram á aukið algengi á 40 ára tímabili. Ekki er hægt að útiloka þann möguleika að algengi Mb. Addison sé hærra erlendis en greint hefur verið frá, þar sem



rannsóknir þaðan hafa ekki verið eins þekjandi, og hugsanlegt að þær missi af einhverjum sjúklingum.

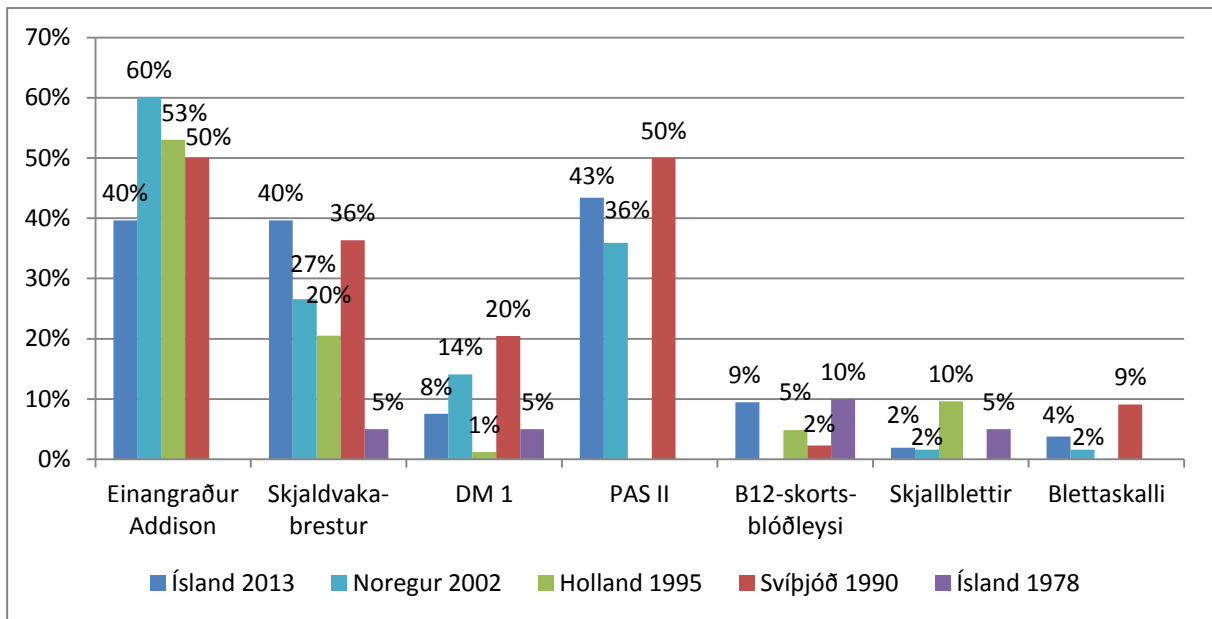
## 6.2. Lyfjagjöf

Á Íslandi er algengast að gefið sé hydrocortisone sem uppbót fyrir kortisólskortu, sem er í samræmi við meðferðarform í Svíþjóð og N-Ameríku samkvæmt nýlegum heimildum (28, 29), og samtals fengu 79% sjúklinganna uppbótarmeðferð með skammvirkum sykurbarksterum. (Mynd 4) Einnig er það í samræmi við þá þróun að í seinni tíð eru frekar gefnir skammvirkir sykurstera en langvirkir við kortisólskortu. Ástæða þess að 15% fengu langvirka stera frekar en skammvirka getur tengst öðrum undirliggjandi sjúkdómum, við hverjum sem skammvirkir sykurstera henta ekki til meðferðar. Mögulega skýrist vöntun á tilgreindri kortisóllyfjameðferð hjá þremur sjúklinganna af því að hydrocortisone og cortisone acetate hafa ekki markaðsleyfi á Íslandi og þarf því að skrifa það út á sk. undanþágulyfseðli. Slíkir lyfseðlar koma ekki fram í rafrænum kerfum og því ekki hægt að staðfesta auðveldlega hvaða meðferð sjúklingurinn er á. Ekki fundust erlendar rannsóknir sem greindu algengi aldósterónuppbótarmeðferðar með fludrocortisone.



Mynd 4 – Samanburður á lyfjaflokkum milli rannsókna. X-ás sýnir mismunandi lyfjaflokka. Y-ás sýnir hve hátt hlutfall sjúklinganna fékk hvert lyf  
 Bláar súlur: Ísland (n=53) (Þessi rannsókn)  
 Rauðar súlur: Svíþjóð (n=1725) (28)  
 Grænar súlur: USA (n= óþekkt) (29)  
 Fjólubláar súlur: Ísland 1978 (n=20) (14)

HCN=Hydrocortisone, CA=Cortisone acetate, Pred=Prednisolone, Dex=Dexamethasone, Flud=Fludrocortisone e.n.t.=ekki nánar tiltekið



Mynd 5 – Samanburður milli rannsókna á algengum sjálfnámissjúkdómum og innkirtlasjúkdómum. X-ás sýnir mismunandi sjúkdóma. Y-ás sýnir hlutfall af heildarfjölda sjúklinga.

Bláar súlur: Ísland (n=53) (Þessi rannsókn)

Ljósbláar súlur: Noregur (n=128) (10)

Grænar súlur: Holland (n=91) (30)

Rauðar súlur: Svíþjóð (n=44) (11)

Fjólubláar súlur: Ísland 1978 (n=20) (14)

DM1=Sykursýki af tegund 1, PAS II=Sjálfnámissfjökirtlabilun af gerð 2

### 6.3. Sjálfnámissjúkdómar

Algengt er að sjúklingar með Mb. Addison á Íslandi hafi fleiri sjálfnámissjúkdóma en þennan eina og var skjaldvakabrestur þar algengastur, þar sem hann fannst í 39,6% sjúklinganna. Það virðist lægri tíðni en í Noregi og Svíþjóð, en á pari við eldri íslensku rannsóknina. (Mynd 5) Næst þar á eftir var sykursýki af gerð 1 sem var til staðar í 8% sjúklinganna. Erfitt er að finna heimildir um algengi DM1 á Íslandi, en samkvæmt heimasíðu Samtaka sykursjúkra á Íslandi eru um 800 einstaklingar á Íslandi með DM1. Það gefur algengi um 25/10.000. Algengi DM1 virðist því meira meðal sjúklinga með Mb. Addison en í almennu þýði á Íslandi. Sykursýki af tegund 1 virðist þó ekki eins algengt meðal sjúklinga með Mb. Addison á Íslandi og hún er meðal sjúklinga með Mb. Addison erlendis. (Mynd 5) Þrátt fyrir víðtæka leit fundust aðeins fáar rannsóknir á algengi annarra sjálfnámissjúkdóma í sjúklingum með Mb. Addison. Í samanburði við þær má sjá að aðrir sjálfnámissjúkdómar í þessum sjúklingahópi á Íslandi virðast hafa svipað algengi, utan PAS II, sem virðist óalgengari á Íslandi en í Svíþjóð (Mynd 5). Heilkenni Schmidt virðist svipað algengt hér og í Svíþjóð (11), en virðist algengara en í Noregi, Hollandi og fyrri íslensku rannsókninni (10, 14, 30). Mynd 5 sýnir engar súlur við PAS II fyrir hollensku rannsóknina, þar sem ekki var getið

um hvort sykursjúki einstaklingurinn hafði skjaldvakabrest (30), né fyrir rannsókn Sigurðar Þ. Guðmundssonar, þar sem hún var gerð áður en PAS II var skilgreint (14).

#### **6.4. Aðrir sjúkdómar**

Ekki hefur áður verið birt rannsókn á algengi CVD í lifandi sjúklingum, heldur hafa þær rannsóknir sem birtar hafa verið beinst að dánarmeinum, og er því ekki hægt að bera það saman við þessa rannsókn (20, 31). Athygli vekur að í okkar rannsókn reyndust einungis 11 einstaklingar hafa CVD þar af aðeins tveir IHD og enginn kransæðasjúkdóm. Í ljósi fyrri rannsókna, þar sem aukin dánartíðni hjá sjúklingum með Mb. Addison skýrðist m.a. af CVD, mátti búast við fleirum með CVD í okkar þýði (20, 31). Vert er að velta fyrir sér mögulegum tengslum DM1 við hjarta- og æðasjúkdóma, þar sem sykursýki er stór áhættuþáttur fyrir CVD. Aukið algengi DM1 í Addison-sjúklingum gæti mögulega útskýrt hækkaða dánartíðni vegna CVD. Hugsanlegt er því að þetta lága hlutfall sjúklinga með CVD í okkar þýði skýrist af lágu hlutfalli sjúklinga sem reyndust hafa DM1 samfara Mb. Addison miðað við erlendar rannsóknir. Því má velta því fyrir sér hvort algengi CVD sem fram kemur í erlendum rannsóknum skýrist fremur af DM1 en Mb. Addison.

Sjö höfðu fengið krabbamein, en líkt og með CVD höfðu rannsóknir á dánarmeinum gefið til kynna aukna áhættu sjúklinga með Mb. Addison á krabbameini, án þess að það hefði verið rannsakað í lifandi einstaklingum (20, 21, 31). Miðað við gögn úr Krabbameinsskrá Íslands virðist krabbamein algengara innan sjúklingahópsins (13,2%) en í almennu þýði (3,6%), sem er í samræmi við áður nefndar heimildir (32).

Þunglyndu sjúklingarnir skáru sig ekki úr varðandi lyfjagjöf, en einn þeirra fékk langvirka stera meðan fjórir fengu skammvirka. Erfitt er að draga miklar ályktanir út frá þessu í ljósi stærðar þýðisins, 53 sjúklingum með Mb. Addison. Algengi þunglyndis í almennu þýði hefur verið áætlað um 10% (33). Niðurstöður okkar benda því ekki til aukinnar tíðni þunglyndis meðal Mb. Addison sjúklinga þrátt fyrir miklar umræður um skert lífsgæði þessa sjúklingahóps undanfarin ár, (34, 35). Áhættan er í þeim rannsóknum einkum talin aukast ef sjúklingurinn býr við fleiri en einn sjúkdóm. Það kemur ekki fram í okkar niðurstöðum,

Allir þeir 6 sjúklingar sem greinst höfðu með asma fengu kortisóluppbót með skammvirkum sykursterum. Hugsanlegt er að þeir sem fá kortisóluppbót með langvirkum sykursterum greinist síður með asma þar sem sterarnir halda niðri bólguviðbrögðum, en ekki verður lagt mat á það hér.

## 6.5. Styrkleikar og veikleikar

Styrkur þessarar rannsóknar liggur í því hve þekjandi hún er fyrir heila þjóð og upplýsingar um algengi því mögulega nákvæmari en komið hefur fram í áður birtum rannsóknum. Þar sem Mb. Addison er banvænn ómeðhöndlaður var gert ráð fyrir að allir þeir sem hafa sjúkdóminn, hafi á einhverjum tímapunkti komið til eftirlits hjá sérfræðingi í innkirtla- og efnaskiptasjúkdómum. Upplýsinga var því leitað í rafrænum kerfum LSH, FSA og Læknasetursins. Á LSH er starrækt eina innkirtladeildin fyrir landið, FSA er næst stærsta sjúkrahús landsins og þar hefur um árabil farið fram ákveðin eftirfylgni á sjúklingum með innkirtlasjúkdóma m.a. Mb. Addison. Þegar rannsóknin er framkvæmd starfar 1 sérfræðingur í innkirtla- og efnaskiptasjúkdómum sem sinnir eftirliti sjúklinga eldri en 18 ára þar. Einnig voru send bréf til allra starfandi innkirtla- og efnaskiptalækna á Íslandi, þar af 6 staðsettum á Landspítala, 5 í Læknasetrinu, einum í Domus Medica, einum í Glæsibæ og einum starfandi á Heilbrigðisstofnun Suðurnesja (HSS). Með þessu var talið að næðist til allra þeirra sem sinna eftirliti Addison-sjúklinga og þannig náðst að fá upplýsingar um alla sem eru í eftirliti vegna þessa sjúkdóms á Íslandi. Sú staðreynd að þessir þrír staðir, LSH, FSA og Læknasetrið, halda allir rafrænar sjúkraskrár eykur enn frekar líkurnar á að rannsóknin nái yfir allan sjúklingahópinn.

Mögulega veikir það styrkleika rannsóknarinnar að ekki er hægt að vera viss um að allir sjúklingar með Mb. Addison séu í raun í eftirliti hjá innkirtlalækni. Ein leið til að ná þeim sem ekki eru í eftirliti hjá sérfræðingi í innkirtla- og efnaskiptasjúkdómum væri að skoða alla sem leysa út sykurbarkstera samkvæmt lyfseðli á ákveðnu tímabili. Slíkt var ekki fýsilegt miðað við þann tímaramma sem þessi rannsókn hafði, þar sem þá hefði m.a. þurft að útiloka alla þá sem hafa fengið stera vegna annarra sjúkdóma. Annar mögulegur veikleiki er að þrátt fyrir afar umfangsmikla gagnasöfnun getum við ekki fullyrt að heimildaleitin þeki fullkomlega birtar rannsóknir um efni rannsóknarinnar. Þá skal bent á smæð þýðisins, en þó rannsóknin sé þekjandi yfir allt landið telur þjóðin ekki nema 239.724 manns eldri en 18 ára og þýði sjúklinga með Mb. Addison er enn minna. Því skyldi t.d. varast að draga miklar tölfræðilegar ályktanir út frá samtölum um einstaka sjúkdóma samfara Mb. Addison.

## 6.6. Ályktanir

Rannsókn okkar bendir til að Mb. Addison sé algengari en áður var talið og algengið hefur vaxið á 40 árum úr 68,5 í 221 per milljón íbúa á Íslandi . Á Íslandi er kortisóluppbótarmeðferð í góðu samræmi við nýlegar ráðleggingar þar sem 79% sjúklinganna fá skammvirka sykurbarkstera við sínum kortisólskorti. Sjálfnámissjúkdómar og sjúkdómar í

innkirtlakerfinu virðast vera álíka algengir á Íslandi og aðrar rannsóknir höfðu bent til innan þessa sjúklingahóps. Rannsóknin undirstrikar mikilvægi þess að sjúklingar með Mb. Addison fái eftirfylgni sem m.a. miði að því að skima og greina aðra sjúkdóma, sérstaklega sjálfnæmissjúkdóma líkt og vanstarfsemi á skjaldkirtli.

## **7. Þakkir**

Höfundur vill þakka Helgu Ágústu Sigurjónsdóttur fyrir veitta leiðsögn í gegnum verkefnið. Innkirtladeild LSH, skjalasafni FSA og Læknasetrinu eru færðar þakkir fyrir að veita aðgang að vinnuaðstöðu. Andreu Diljá Ólafsdóttur er þakkað fyrir hýsingu á meðan vinnu á Akureyri stóð. Sérfræðingum í innkirtla- og efnaskiptasjúkdómum sem starfa á Íslandi er þakkað fyrir veittan aðgang að skýrslum þeirra sjúklinga sem þeir sinna. Sérstakar þakkir fá Gunnar Valtýsson og Arna Guðmundsdóttir, sérfræðingar í innkirtla- og efnaskiptalækningum.

## 8. Heimildir

1. Anderson JR, Goudie RB, Gray KG, Timbury GC. Auto-antibodies in Addison's disease. *Lancet*. 1957;272(6979):1123-4. Epub 1957/06/01.
2. Blizzard RM, Chandler RW, Kyle MA, Hung W. Adrenal antibodies in Addison's disease. *Lancet*. 1962;2(7262):901-3. Epub 1962/11/03.
3. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. 1855 [updated 4. February 2004; cited 2012 15. December]; Available from: <http://www.grandrounds-e-med.com/articles/gr049004/addisonoriginal.pdf>.
4. Brosnan CM, Gowing NF. Addison's disease. *Bmj*. 1996;312(7038):1085-7.
5. DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 4 ed2001. p. 1665-70.
6. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 6 ed2001. p. 351-4.
7. Gurnell E, Hunt P, Curran S, Conway C, Pullenayegum E, Huppert F, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(2):400-9.
8. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. xxxv, 1116 p. p.
9. Wilson JD. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9 ed1998. p. 547-62.
10. Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clinical endocrinology*. 2002;56(6):787-91. Epub 2002/06/20.
11. Papadopoulos KI, Hallengren B. POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROME TYPE-II IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC ADDISON'S-DISEASE. *Acta Endocrinologica*. 1990;122(4):472-8.
12. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *American journal of epidemiology*. 2009;169(6):749-55.
13. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgraduate medical journal*. 1997;73(859):286-8.
14. Guðmundsson SP. Addisons veiki á Íslandi 1943-1975 : klínískt yfirlit / Sigurður Þ. Guðmundsson. Reykjavík: Læknablaðið; 1978.
15. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *The New England journal of medicine*. 1996;335(16):1206-12.
16. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the Prevalence of Addison's Disease Underestimated? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(5):1762.
17. Dunlop D. Eighty-Six Cases of Addison's Disease. *British medical journal*. 1963;2(5362):887-91.
18. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(2):473-81.
19. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-Price J, et al. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clinical endocrinology*. 2006;65(1):45-50.
20. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(12):4849-53.
21. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clinical endocrinology*. 2008;69(5):697-704.

22. Løvås K, Husebye E. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;157(1):109-12.
23. White E, Fransson A. VIROPHARMA LANCERER PLENADREN® I DANMARK (HYDROCORTISON, TABLET MED MODIFICERET UDLØSNING) TIL BEHANDLING AF ....
24. Schmidt M. Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1926.
25. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatric annals*. 1980;9(4):154-62.
26. Íslands H. Landshagir 2012: Hagstofa Íslands; 2012 2012. 460 p.
27. Meyer G, Neumann K, Badenhop K, Linder R, editors. Increasing prevalence of Addison's disease in Germany: health insurance data 2007-2011. 2013.
28. Johannsson G, Filipsson H, Bergthorsdottir R, Lennernas H, Skrtic S. Long-acting hydrocortisone for glucocorticoid replacement therapy. *Hormone research*. 2007;68 Suppl 5:182-8.
29. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(4):1059-67.
30. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *Journal of autoimmunity*. 1995;8(1):121-30.
31. Erichsen M, Løvås K, Fougner K, Svartberg J, Hauge E, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;160(2):233-7.
32. Tryggvadóttir L, Ólafsdóttir EJ, Jónasson JG. Krabbameinsskrá Íslands hjá Krabbameinsfélagi Íslands. 2010 [cited 2013 29.05.]; Available from: [http://www.krabbameinsskra.is/resources/pdf/krabbamein/krabbamein\\_a\\_islandi\\_2012-oll\\_mein.pdf](http://www.krabbameinsskra.is/resources/pdf/krabbamein/krabbamein_a_islandi_2012-oll_mein.pdf).
33. Riolo SA, Nguyen TA, Greden JF, King CA. Prevalence of Depression by Race/Ethnicity: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey III. *American Journal of Public Health*. 2005;95(6):998-1000.
34. Løvås K, Loge J, Husebye E. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clinical endocrinology*. 2002;56(5):581-8.
35. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker A-C, Quinkler M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(10):3912-22.

