

izbrana poglavja iz endokrinologije

1



Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Katedra za interno medicino
Katedra za pediatrijo

IZBRANA POGLAVJA IZ ENDOKRINOLOGIJE

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Katedra za interno medicino
Katedra za pediatrijo

IZBRANA POGLAVJA IZ ENDOKRINOLOGIJE

Uredniki: prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., izr. prof. dr. Primož Kotnik, dr. med.,
izr. prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.

Recenzenta:

Prof. dr. Tadej Battelino, dr. med.

Prof. dr. Andrej Janež, dr. med.

1/2023

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 165959171
ISBN 978-961-267-251-5 (Medicinska fakulteta, PDF)

Lektor:	Jože Faganel, Katarina Faganel
Tehnična urednika:	doc. dr. Katica Bajuk Studen, dr. med., izr. prof. dr. Primož Kotnik, dr. med.

Prelom:	Garamond d.o.o.
Založnik:	Katedra za interno medicino in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani ter Združenje endokrinologov Slovenije Prva elektronska izdaja, izdana v formatu pdf Ljubljana, september 2023

AVTORJI

Doc. dr. **Katica Bajuk Studen**, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Dr. **Nataša Bedernjak Bajuk**, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Prof. dr. **Nataša Bratina**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Doc. dr. **Klemen Dovč**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Prof. dr. **Simona Gaberšček**, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Dr. **Ana Gianini**, dipl. med. sestra, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Doc. dr. **Kristina Groti Antonić**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Rok Herman, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Tim Hropot, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Prof. dr. **Polona Jaki Mekjavić**, dr. med., Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana in Katedra za oftalmologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana

Sončka Jazbinšek, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Izr. prof. dr. **Mojca Jensterle Sever**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Asist. dr. **Simona Klemenčič**, univ. dipl. psih., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Prof. dr. **Tomaž Kocjan**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izr. prof. dr. **Primož Kotnik**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Asist. **Katarina Mlekuš Kozamernik**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. **Edvard Pirnat**, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Dr. **Daša Šfiligoj Planjšek**, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Izr. prof. dr. **Draženka Pongrac Barlovič**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Asist. dr. **Matej Rakuša**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Katarina Štajer, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Asist. dr. **Jasna Šuput Omladič**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Andreja Vendramin, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Izr. prof. dr. **Katja Zaletel**, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KAZALO

Zdravljenje z radiojodom

Katja Zaletel, Katica Bajuk Studen, Edvard Pirnat, Andreja Vendramin, Polona Jaki Mekjavić, Daša Šfiligoj Planjšek, Nataša Bedernjak Bajuk, Simona Gabersšek 7

Vloga glukagonu podobnega peptida-1 v reproduktivnem zdravju

Mojca Jensterle Sever 21

Funkcionalni hipogonadizem

Kristina Groti Antonić, Matej Rakuša 33

Kako zdravimo sindrom blagega avtonomnega izločanja kortizola

Katarina Mlekuš Kozamernik 53

Genetika nizke rasti

Katarina Štajer, Jasna Šuput Omladič, Primož Kotnik 67

Novosti pri zdravljenju ahondroplazije

Sončka Jazbinšek, Primož Kotnik 83

Kako vrednotiti uspešnost zdravljenja akromegalije

Tomaž Kocjan, Rok Herman, Mojca Jensterle Sever 97

Glikemija in kakovost življenja z uporabo zaprte zanke pri mladih

Nataša Bratina, Simona Klemenčič, Tim Hropot, Ana Gianini, Klemen Dovč 121

Sodobne tehnologije pri vodenju sladkorne bolezni tipa 1 in telesna dejavnost

Klemen Dovč, Tim Hropot, Nataša Bratina 131

Sodobne tehnologije pri zdravljenju sladkorne bolezni v nosečnosti

Draženka Pongrac Barlovič 145

ZDRAVLJENJE Z RADIOJODOM

*Katja Zaletel, Katica Bajuk Studen, Edvard Pirnat, Andreja Vendramin,
Polona Jaki Mekjavić, Daša Šfiligoj Planjšek, Nataša Bedernjak Bajuk,
Simona Gaberšček*

IZVLEČEK

Jod je sestavni del ščitničnih hormonov tiroksina (tetrajodtironina) in trijodtironina. Radioaktivni jod so za zdravljenje benignih bolezni ščitnice prvič uporabili že leta 1941, šele veliko kasneje pa so ugotovili, da prehaja v ščitnične celice s pomočjo transportne beljakovine, ki jo imenujemo natrijev-jodidni simporter. Aktivni transport joda oziroma jodida v ščitnično celico proti električnemu in kemijskemu gradientu poteka s kontransportom natrija in jodida ter porabo energije za ponovno vzpostavitev transmembranskega gradienta natrija. Ker je simporter čezmerno izražen v membrani ščitničnih celic bolnikov z basedovko in avtonomnim tkivom v ščitnici, je pri teh skupinah bolnikov zdravljenje z radiojodom zelo učinkovito. Radiojod namreč odlično prehaja v ščitnične celice ter jih neposredno in posredno okvari s svojimi delci beta. Zdravljenje z radiojodom je uspešno, če z njim odpravimo hipertirozo. Morebitno hipotirozo po radiojodu učinkovito zdravimo z levotiroksinom. V obsežnih in dolgotrajnih raziskavah pri bolnikih, zdravljenih z radiojodom, so dokazali njegovi varnost in učinkovitost. Edini pravi kontraindikaciji za zdravljenje z radiojodom sta nosečnost in dojenje. Indikacije za zdravljenje z radiojodom so se z leti razširile tudi na bolnike z evtirotično nodozno in recidivno golšo, pri katerih je cilj zdravljenja zmanjšanje volumna žleze. Izsledki raziskav so pokazali, da je zdravljenje z radiojodom kljub nekaterim pomislekom varno tudi pri bolnikih z basedovko in ščitnično orbitopatijo, seveda pa jih moramo ob zdravljenju z radiojodom ustrezno zaščititi z glukokortikoidi. Izkazalo se je, da je zdravljenje z radiojodom učinkovito in dolgoročno varno tudi pri mladostnikih z basedovko in avtonomnim tkivom v ščitnici. Na podlagi več kot 80-letnih izkušenj z radiojodnim zdravljenjem lahko zaključimo, da je tovrstno zdravljenje enostavno, učinkovito in varno.

UVOD

Radioaktivni jod ^{131}I (I-131) uporabljamo za zdravljenje benignih ščitničnih bolezni že več kot 80 let. Indikacije za zdravljenje z I-131 so se z bolnikov z različnimi vrstami hipertiroze razširile na bolnike z evtirotično nodozno in recidivno golšo, z I-131 pa zdravimo tudi bolnike z bazedovko in ščitnično orbitopatijo ter mladostnike z bazedovko in avtonomnim tkivom v ščitnici. Osem desetletij je dovolj dolgo obdobje za ugotavljanje morebitnih poznih posledic zdravljenja. V obsežnih raziskavah niso dokazali dolgoročnih škodljivih učinkov zdravljenja z I-131 .

PRIVZEM RADIOJODA

I-131 so pred več kot 80 leti prvič uspešno uporabili za zdravljenje hipertirotične bolnice z bazedovko, v zadnjih desetletjih pa se je za diagnosticiranje in zdravljenje ščitničnih bolezni v klinični praksi uveljavila uporaba različnih izotopov radioaktivnega joda (1).

Vloga Na^+/I^- simporterja

Že leta 1896 so ugotovili, da ima ščitnično tkivo sposobnost kopičenja jodida (I^-), ki je sestavni del ščitničnih hormonov. Ključna beljakovina za prenos jodida v ščitnico je Na^+/I^- simporter (NIS), ki so ga odkrili šele leta 1996. NIS je glikoprotein, ki se nahaja v bazolateralni membrani tirocitov in aktivno transportira I^- v celico proti električnemu in kemijskemu gradientu. NIS ne razlikuje med neradioaktivnim jodom in radioaktivnim jodom in poleg I^- v tirocit transportira tudi različne izotope radioaktivnega joda, kot so I-123 , I-124 , I-125 in I-131 . Zato je močno orodje pri diagnosticiranju in zdravljenju ščitničnih bolezni (2). S pomočjo NIS vstopa v tirocit tudi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetat, radioaktivni izotop, ki ga zaradi široke dostopnosti pogosto uporabljamo v nuklearnomedicinskih diagnostičnih postopkih (3).

Privzem radioaktivnega joda v ščitnico je odvisen od izražanja in aktivnosti NIS, ki se povečata ob stimulaciji receptorja za TSH (TSH-R). Pri bazedovki so za stimulacijo TSH-R odgovorna stimulirajoča protitelesa v bolnikovem serumu, pri avtonomnem tkivu v ščitnici pa je TSH-R aktiviran zaradi mutacije TSH-R . Izsledki raziskave pri slovenskih bolnikih kažejo, da se pri bolnikih z bazedovko po 20 urah v ščitnici nakopiči 69 % apliciranega I-123 , pri bolnikih z avtonomnim tkivom 29 %, pri bolnikih z evtirotično nodozno golšo pa le 19 % (4). TSH-R lahko spodbudimo tudi z rekombinantnim humanim TSH, ko želimo povečati privzem terapevtskega odmerka I-131 v tkivu ščitnice pri zdravljenju evtirotične golše ali pri ablaciji ostankov ščitničnega tkiva po operaciji raka ščitnice, s čimer povečamo učinkovitost zdravljenja (3).

Zaradi povečanja vnosa joda v telo se izražanje NIS pomembno zmanjša, zato se v tarčnem tkivu ščitnice nakopiči manj radioaktivnega joda. To opažanje so potrdili v raziskavah, v katerih so primerjali kopičenje in aplicirane terapevtske aktivnosti I-131

pred povečanjem preskrbe z jodom na določenem področju in po njem. V Sloveniji smo koncentracijo kalijevega jodida v kuhinjski soli z 10 mg/kg na 25 mg/kg povečali leta 1999. V letih po izboljšanju jodne preskrbe se je privzem radioaktivnega joda v ščitnico pri bolnikih z avtonomnim tkivom ščitnice zmanjšal za povprečno 7 % (s 45,3 % na 31,0 %), medtem ko se je potrebna terapevtska aktivnost I-131 povečala za povprečno 10 % (s 713 MBq na 791 MBq) (5). Na Poljskem so preskrbo z jodom povečali leta 1996. V letih, ki so sledila, se je pri bolnikih z bazedovko kopičenje radioaktivnega joda v ščitnici zmanjšalo za 40 %, aplicirane terapevtske aktivnosti I-131 pa so se povečale za 40 % (6). Aktivnost in izražanje NIS se lahko zmanjšata tudi ob destruktiji ščitničnega tkiva, na primer pri bolnikih s hipertirotično fazo Hashimotovega tiroiditisa ali pri bolnicah s poporodnim tiroiditisom. Aktivnost NIS zmanjšata tudi kompetitivna inhibitorja tiocianat in perklorat, zato je perklorat učinkovito zdravilo, s katerim lahko ščitnico bolnikov z bazedovko ali avtonomnim tkivom zaščitimo pred povečanim vnosom joda ob kratkotrajni obremenitvi z jodom (npr. uporaba jodnega kontrastnega sredstva pri radioloških kontrastnih preiskavah) (3).

Na⁺/I⁻ simporter v tkivih zunaj ščitnice

Številna tkiva zunaj ščitnice izražajo NIS bodisi v obliki mRNK ali v obliki beljakovine (sečni mehur, črevo, endometrij, ledvice, prostata in trebušna slinavka), prisotnost NIS v plazemski membrani pa so z imunskimi testi potrdili le v celicah žlez slinavk, želodčni sluznici in žleznih celicah dojke med dojenjem (7,8). V žlezah slinavkah (predvsem v obušesnih) in želodčni sluznici je NIS izražen v bazolateralni membrani in prispeva k prenosu I⁻ iz krvnega obtoka v svetlino prebavil, v črevesu pa je izražen v apikalni membrani ščetkastega obrobka, kar omogoča prenos I⁻ iz svetline v krvni obtok (9).

Obilno izražanje NIS v bazolateralni membrani žleznih celic doječe dojke omogoča prenos I⁻ iz krvi v mleko (kjer je prisoten v koncentraciji približno 150 µg/l). Med dojenjem izražanje NIS spodbuja več hormonov, med drugim oksitocin, prolaktin in estrogeni (10, 11). Razen bolezenskih stanj, kot je npr. hiperprolaktinemija, pa tkivo dojke zunaj laktacije ne izraža NIS in ni sposobno privzemati I⁻. NIS izražajo tudi celice posteljice, kar omogoča prenos I⁻ iz materinega v plodov krvni obtok. Prisotnost mRNK in beljakovine NIS so prepoznali tudi v tkivu človeških testisov, kar je pomembno zaradi potencialnega vpliva na plodnost pri moških, ki se zaradi raka ščitnice zdravijo z I-131 (8).

Zdravljenje ščitničnih in neščitničnih tumorjev z I-131 in pogled v prihodnost

Zdravljenje z I-131 je uveljavljeno in učinkovito pri obravnavi tistih benignih bolezni ščitnice, ki povzročajo čezmerno izražanje NIS in hipertirozo. Učinkovito je tudi za ablacijo ostankov ščitničnega tkiva po operaciji diferenciranega raka ščitnice, in sicer po predhodni stimulaciji izražanja NIS s TSH.

Pri oblikah raka ščitnice, ki se na zdravljenje z I-131 ne odzivajo več, potekajo raziskave o novih možnih terapevtskih pristopih. Tarča bi lahko bile molekularne poti, ki so odgovorne za dediferenciacijo rakavih celic (kar vodi v zmanjšano izražanje NIS). V prihodnosti se za takšne oblike raka ščitnice obeta možnost farmakološke rediferenciacije, ki ji bo sledilo zdravljenje z I-131 (12).

V obdobju, ki je sledilo uspešnemu kloniranju NIS, novim spoznanjem o molekularnih poteh transporta I^- in ugotovitvam o izražanju NIS tudi v nekaterih neščitničnih tkivih, so se nekatere raziskave usmerile v možnost zdravljenja neščitničnih malignomov z I-131, ki bi sledilo indukciji izražanja NIS (8). Za takšno zdravljenje bi bilo najprej potrebno blokirati privzem in nakopičenje I-131 v tirocitih. V raziskavah nakazujejo možnost selektivnega zmanjšanja izražanja NIS in inhibicije organifikacije I^- s kombinacijo T_3 in metimazola (13). Na predklinični ravni so dosegli napredek tudi na področju razvoja konceptov genskega zdravljenja z NIS, ki vključujejo na primer lokalno dostavljanje gena za NIS ter uporabo onkolitičnih virusov, nevirusnih polipleksov in mezenhimskih/matičnih celic s pomočjo metod genskega inženirstva (8, 14).

ZDRAVLJENJE Z RADIOJODOM

Uporabljamo I-131, ki je radioaktivni izotop joda z razpolovno dobo 8,02 dneva. Oddaja žarke gama z energijo 364 keV ter delce beta z maksimalno energijo 0,807 MeV in povprečno energijo 0,192 MeV. Delci beta imajo v tkivu povprečni doseg 0,4 mm in maksimalni doseg 3 mm. Učinek delcev beta na tkiva je neposreden (okvara DNK) ali posreden s tvorbo prostih radikalov, ki reagirajo z drugimi molekulami (15).

Radiobiološke učinke I-131 skupaj s fiziologijo ščitnice in metabolizmom joda v medicini izkoriščamo za zdravljenje nekaterih benignih in malignih bolezni ščitnice. Radiojod sta pri bolnici s hipertirozo prvič uporabila Hertz in Roberts (Massachusetts General Hospital, ZDA) 31. marca 1941. Radioaktivni jod je takrat vseboval 90 % izotopa I-130 in 10 % izotopa I-131, kasneje pa se je zaradi lažje produkcije uveljavil I-131. Leta 1946 sta v reviji JAMA hkrati izšla prva znanstvena prispevka o zdravljenju hipertiroze z radiojodom (16). Takrat so začeli raziskovati tudi morebitno dolgoročno tveganje raka in drugih neželenih učinkov po radiojodnem zdravljenju (16, 17).

Zdravljenje z radiojodom je danes uveljavljeno zdravljenje z jasnimi indikacijami in smernicami, na primer s smernicami Evropskega združenja za nuklearno medicino (*angl.* European Association of Nuclear Medicine). Natančno ga uravnava več ustanov, med drugim Evropska komisija s svojimi direktivami in Mednarodna komisija za radiološko zaščito (*angl.* International Commission on Radiological Protection, ICRP) (15, 18).

Indikacije za zdravljenje z radiojodom

Zdravljenje z radiojodom je indicirano pri bolnikih z bazedovko, pri bolnikih z lokalizirano, večžariščno ali diseminirano avtonomijo v ščitnici ter pri bolnikih z evtirotično (nodozno) ali recidivno golšo (15).

Aktivnost I-131, ki jo uporabimo za zdravljenje, opredelimo na dva načina: z oceno (ki temelji na volumnu žleze, t. i. fiksna doza) in z izračunom (ki temelji na meritvah privzema radiojoda) (15). V našem terciarnem centru za zdravljenje benignih bolezni ščitnice uporabljamo aktivnosti I-131 555–925 MBq.

Bazedovka je avtoimunska bolezen ščitnice, za katero so značilna stimulirajoča protitelesa, ki delujejo kot agonist na TSH-R v membrani tirocitov in na druga tkiva, ki izražajo TSH-R. Povzročijo hiperplazijo tirocitov ter nenadzorovano sintezo in izločanje ščitničnih hormonov. Več kot polovica bolnikov ima tudi vnetne spremembe v tkivu orbite (ščitnično orbitopatijo). Bolnike z bazedovko običajno pričnemo zdraviti s tirostatiki. Radiojodno zdravljenje je indicirano v primeru neželenih učinkov ali alergije na tirostatike, v primeru dolgotrajnega neuspešnega zdravljenja s tirostatiki, ob katerem se koncentracija protiteles proti TSH-R ni normalizirala, v primeru ponovitve bolezni po zdravljenju s tirostatiki, ob poslabšanju ščitnične orbitopatije in pri starejših bolnikih z atrijsko fibrilacijo, popuščanjem srca ali simptomi ishemije. Cilj zdravljenja je vzpostavitev evtiroze ali hipotiroze (19, 20).

Lokalizirana, večžariščna ali diseminirana avtonomija v ščitnici je rezultat žariščne ali difuzne hiperplazije tirocitov, ki sintetizirajo ščitnične hormone neodvisno od TSH (21). Avtonomno tkivo v ščitnici pogosto povzroči subklinično hipertirozo (22). Kljub normalni koncentraciji prostih ščitničnih hormonov bolniki navajajo palpitacije, nervozo, tremor ter slabo prenašanje vročine in znojenje, ki poslabšajo kakovost življenja (22, 23). Subklinična hipertiroza je povezana z večjim tveganjem atrijske fibrilacije (24) in ishemične bolezni srca (25, 26), tveganje pa se dodatno poveča pri koncentraciji TSH < 0,1 mIU/l (25). Povečano je tudi tveganje osteoporoznih zlomov pri pomenopavznih ženskah, predvsem pri koncentraciji TSH < 0,1 mIU/l (27, 28). Izsledki novejših raziskav nakazujejo tudi povečano tveganje demence pri starejših (29). Pri čezmernem vnosu joda (prehranska dopolnila, amiodaron, radiološke preiskave z jodnim kontrastnim sredstvom) se razvije manifestna hipertiroza (30, 31).

Pri odločanju o zdravljenju avtonomije v ščitnici z radiojodom upoštevamo funkcijsko stanje, starost, simptome in morebitne pridružene bolezni (31). Cilj radiojodnega zdravljenja je destrukcija avtonomnega tkiva in vzpostavitev evtiroze (21).

Veliko evtirotično (nodozno) golšo običajno zdravimo kirurško. Cilj radiojodnega zdravljenja je zmanjšanje volumna golše in pride v poštev, če je kirurški poseg zaradi pridruženih, predvsem srčno-žilnih bolezni kontraindiciran, ali ko bolnik sam želi neinvazivno obliko zdravljenja. Velika golša, ki povzroči pomembno zožitev sapnika, je indikacija za kirurški poseg (15, 32, 33).

Neželeni učinki zdravljenja z radiojodom

Pri zdravljenju z radiojodom upoštevamo načelo, da mora biti obsevanost bolnika tako nizka, kot je razumno dosegljivo (*angl.* as low as reasonably achievable, ALARA) (34, 35). Absolutni kontraindikaciji za radiojodno zdravljenje sta nosečnost in dojenje, relativni kontraindikaciji pa huda hipertiroza in aktivna ščitnična orbitopatija (15, 36). Pred zdravljenjem z radiojodom se bolnik temeljito pogovori z ustrezno izobraženim zdravnikom in seznani z navodili o varstvu pred sevanji ter podpiše ustrezna soglasja. Poskrbeti moramo, da je zdravljenje varno za bolnika pa tudi za ljudi, s katerimi prihaja v stik (18, 37).

Neželenih učinkov je relativno malo. V prvih tednih po zdravljenju z radiojodom se pri bolnikih z veliko golšo lahko prehodno poveča volumen žleze. Lahko se poslabša hipertiroza in ščitnična orbitopatija (15, 29). Pojavnost (incidenca) radiacijskega tiroiditisa po radiojodnem zdravljenju hipertiroze je približno 1 % (38). Med zgodnjimi neželenimi učinki ni prebavnih simptomov, znakov supresije kostnega mozga ali sialadenitisa, ki jih opisujejo pri večjih aktivnostih I-131 pri zdravljenju raka ščitnice (15, 29, 39).

Med najpogostejšimi poznimi neželenimi učinki je hipotiroza (pri bazedovki želen učinek), njena pojavnost pa z leti narašča. Pri 5 % bolnikov z avtonomijo v ščitnici se po zdravljenju z radiojodom razvije bazedovka (40). V raziskavah niso dokazali neugodnega vpliva radiojoda na plodnost ali teratogenih učinkov pri kasnejših nosečnostih (15, 29). V več kohortnih raziskavah na vzorcu bolnikov, ki so se zdravili z radiojodom od leta 1946, so ugotovili, da je tveganje raka majhno, in so ga zaznali le pri višjih uporabljenih aktivnostih I-131 pri zdravljenju raka ščitnice (41).

RADIOJOD PRI ŠČITNIČNI ORBITOPATIJI

Zdravljenje bazedovke z radiojodom je znan dejavnik tveganja za pojav ali poslabšanje ščitnične orbitopatije (ŠO) pri 20 % bolnikov (42), kar lahko preprečimo z glukokortikoidi. Optimalnega režima zdravljenja z glukokortikoidi zaenkrat še niso opredelili (43). Evropska skupina za ščitnično orbitopatijo (*angl.* European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO) priporoča peroralno zdravljenje z glukokortikoidi oziroma profilakso z glukokortikoidi pri bolnikih, ki se zdravijo z I-131 in imajo tveganje za nastanek ali napredovanje ŠO (kajenje, visoka raven serumskih protiteles proti TSH-R, huda hipertiroza, prisotna ŠO). Predlagani režim za bolnike z visokim tveganjem je zdravljenje z metilprednizolonom v začetnem odmerku 0,24–0,4 mg/kg telesne teže, ki ga postopno znižujemo in po treh mesecih ukinemo. Pri bolnikih z nizkim tveganjem je predlagani odmerek metilprednizolona 0,08–0,16 mg/kg telesne teže, ki ga postopno znižujemo in po šestih tednih ukinemo. Bolniki s stabilno neaktivno ŠO in brez dejavnikov tveganja za napredovanje ŠO lahko prejmejo I-131 brez glukokortikoidne profilakse (44).

Naše izkušnje

Na Kliniki za nuklearno medicino UKC Ljubljana bolnike z basedovko pogosto zdravimo z I-131. Klinična praksa je, da bolniki z blago aktivno ŠO ob I-131 preventivno prejmejo kratkotrajno zdravljenje oz. udarni odmerek oralnega metilprednizolona (96 mg prvi dan, tretji dan in peti dan). Pri bolnikih z zmerno do hudo aktivno ŠO uvedemo daljši režim oralnega metilprednizolona v trajanju treh tednov z začetnim odmerkom 96 mg vsak drugi dan in tedenskim zniževanjem odmerka za 32 mg. Pri bolnikih s hujšo obliko ŠO in dejavniki tveganja za njeno napredovanje metilprednizolon vbrizgamo intravensko v tedenskih odmerkih po 500 mg 1–2 meseca, nato sledijo tedenski odmerki po 250 mg en mesec, pri čemer je kumulativni odmerek 3000–5000 mg.

V nedavni doktorski disertaciji smo retrospektivno ocenili učinek našega režima profilakse z glukokortikoidi ob zdravljenju z I-131 za preprečevanje pojava ali poslabšanja ŠO (45). Analizirali smo tudi povezavo med trajanjem aktivnosti ŠO in zdravljenjem z I-131 ter dejavnike tveganja ŠO po zdravljenju z I-131. V raziskavo je bilo vključenih 724 bolnikov z basedovko, ki so bili zdravljeni z I-131, od katerih 75,8 % ni imelo ŠO, pri 3,8 % pa se je pojavila po zdravljenju z I-131, kar je primerljivo s podatki v literaturi (46). Bolniki z blago ŠO in bolniki s tveganjem ŠO (19,6 %) so ob I-131 profilaktično prejeli udarni odmerek metilprednizolona, pri čemer je pri 4 % prišlo do poslabšanja ŠO, kar je bilo primerljivo s kontrolno skupino. Bolniki z zmerno do hudo aktivno ŠO (4,6 %) so ob I-131 prejeli daljše režime zdravljenja z intravenskim metilprednizolonom – pri nobenem se ŠO ni poslabšala, pri večini (90,9 %) pa se je po zdravljenju z I-131 celo izboljšala. Sklepamo lahko, da je zdravljenje z I-131 ob hkratni ustrezni profilaksi z glukokortikoidi varno tudi pri bolnikih z zmerno do hudo ŠO. Če so bolniki prejeli I-131 šest mesecev od pojava basedovke ali celo prej, je bilo trajanje aktivnosti ŠO statistično pomembno krajše, kot če so ga prejeli po več kot šestih mesecih od pojava basedovke. Trajanje aktivnosti ŠO je bilo pomembno daljše pred zdravljenjem z I-131 kot po zdravljenju z I-131. Oboje govori v prid čimprejšnjemu zdravljenju z I-131 pri bolnikih s ŠO.

Glede dejavnikov tveganja za pojav ŠO po zdravljenju z I-131 smo ugotovili, da je pomembno, da basedovko uspešno pozdravimo že s prvim odmerkom I-131. ŠO se je namreč pogosteje pojavila pri bolnikih, ki so za umiritev hipertiroze potrebovali več odmerkov I-131.

Po zdravljenju z I-131 se je že prisotna ŠO poslabšala samo pri 3 % bolnikov, izboljšala pa pri kar 84 % bolnikov. ŠO se je po zdravljenju z I-131 pogosteje izboljšala pri nekadilcih, pri bolnikih, ki so ob zdravljenju z I-131 prejeli glukokortikoide, ter pri bolnikih, ki so se krajši čas zdravili s tirostatiki in so kmalu po pojavu basedovke prejeli I-131.

Čeprav je zdravljenje basedovke z I-131 dejavnik tveganja za pojav ali poslabšanje ŠO, je po naših izkušnjah tovrstno zdravljenje relativno varno, če ga opravimo pravočasno in ob hkratni ustrezni profilaksi z metilprednizolonom.

RADIOJOD PRI MLADOSTNIKIH

Mladostnike z basedovko običajno pričnemo zdraviti s tirostatiki. Če zdravljenje ni učinkovito, imamo na voljo dve možnosti – operacijo ščitnice ali zdravljenje z radiojodom. Večini mladostnikov se kirurški poseg ne zdi dobra izbira, saj je povezana z večjim tveganjem zapletov kot drugi načini zdravljenja. Avtonomno tkivo v ščitnici, ki je pri mladostnikih redka bolezen, običajno zdravimo samo z I-131.

Cilj zdravljenja

Cilj zdravljenja basedovke z I-131 pri mladostnikih je vzpostavitev hipotiroze, zelo pomemben učinek zdravljenja z I-131 pa je tudi preprečevanje rasti morebitnih karcinomov v ščitnici (47). Cilj zdravljenja avtonomnega tkiva v ščitnici z I-131 je vzpostavitev evtiroze. Pri teh bolnikih se hipotiroza pojavi kasneje, običajno pri nekaj odstotkih bolnikov na leto (17).

Odmerjanje radiojoda

Učinkovitost zdravljenja z I-131 je odvisna od odmerka. Nanjo vpliva tudi preskrba z jodom na določenem področju, zato z različnih področij poročajo o različnih odmerkih, s katerimi učinkovito odpravimo hipertirozo. Na Japonskem so z odmerki 11,1 MBq/g ščitničnega tkiva zagotovili dokaj zanesljivo ablacijo ščitničnega tkiva (47). Če je bil odmerek prenizek, so morali zdravljenje z I-131 ponoviti (48). V ZDA so bili učinkoviti odmerki I-131 pri otrocih in mladostnikih 3,7–9,25 MBq/g ščitničnega tkiva (49). Pri 117 japonskih mladostnikih so z medianim odmerkom 481 MBq (razpon: 133–1103 MBq) pri kar 91 % dosegli manifestno hipotirozo, pri 2 % subklinično hipotirozo in pri 5 % evtirozo, medtem ko je pri 2 % bolnikov subklinična hipertiroza vztrajala (50). Kot dober napovedni dejavnik hipotiroze se je izkazal ultrazvočno izmerjen volumen ščitnice tri mesece po zdravljenju z I-131. Približno 90 % mladostnikov, pri katerih se je volumen ščitnice tri mesece po zdravljenju z I-131 zmanjšal za 50 %, je v enem letu postalo hipotirotičnih (47).

Varnost zdravljenja

Pri mladostnikih z basedovko, mlajših od 20 let, ki so bili med letoma 1953 in 1973 zdravljeni z I-131, niso zaznali večjega tveganja neželenih posledic (48). V času zdravljenja so bili stari od 3 let in 7 mesecev do 19 let in 9 mesecev. Pri 107 bolnikih so ugotavljali število neželenih zapletov po 26,1 leta, pri 98 bolnikih pa celo po 36,2 leta. Pri nobenem bolniku niso ugotovili raka ščitnice ali levkemije. Tudi pri nosečnostih niso ugotovili večje pogostosti zapletov, kot so prirojene anomalije ali spontani splavi (48). V drugi raziskavi so spremljali 117 bolnikov, starih 10–18 let, ki so bili zdravljeni z medianim odmerkom 481 MBq I-131. Čas spremljanja je bil 4–226 mesecev (50). Pri devetih bolnikih so po 4–17 letih odkrili nove noduse v ščitnici. Ti bolniki so prejeli

nižje odmerke I-131 in imeli večji preostali volumen ščitnice kot bolniki, pri katerih se nodusi niso pojavili. Pri nobenem bolniku se ni razvil rak ščitnice ali rak druge v telesu (50).

Naše izkušnje

Med marcem 2013 in januarjem 2022 smo z I-131 zdravili 56 mladostnikov (46 deklet in 10 fantov), starih 14–20 let. Med njimi je 41 imelo bazedovko in 15 avtonomno tkivo v ščitnici. Pred zdravljenjem z I-131 so se s tirostatiki zdravili skoraj vsi mladostniki z bazedovko in noben mladostnik z avtonomnim tkivom v ščitnici. S prvim odmerkom I-131 smo dosegli hipotirozo pri 92,7 % mladostnikov z bazedovko, medtem ko so trije potrebovali drugi odmerek I-131. Pri mladostnikih z avtonomnim tkivom v ščitnici se je hipotiroza pojavila pri 46,7 %.

Zdravljenje z I-131 je preprosta, učinkovita in varna možnost zdravljenja mladostnikov z bazedovko in avtonomnim tkivom v ščitnici.

ZAKLJUČEK

Privzem radioaktivnega joda I-131 v ščitnico je odvisen od izražanja in aktivnosti NIS, ki je ključna beljakovina za prenos joda, tudi radioaktivnega, v ščitnično celico. I-131 uporabljamo za zdravljenje benignih bolezni ščitnice že več kot 80 let. Zdravljenje z I-131 je dostopno, varno in učinkovito. Pri bolnikih s ščitnično orbitopatijo je zdravljenje bazedovke z I-131 varno, če ga opravimo pravočasno in ob hkratnem zdravljenju z metilprednizolonom. Tudi pri mladostnikih z bazedovko ali avtonomnim tkivom v ščitnici je zdravljenje z I-131 preprost, varen in učinkovit način zdravljenja.

LITERATURA

1. Fahey FH. Celebrating eighty years of radionuclide therapy and the work of Saul Hertz. *J APPL Clin Med Phys* 2021; 22: 4–10.
2. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ Symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* 2014; 35: 106–49.
3. De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radio-iodide treatment: from molecular aspects to the clinical view. *Cancers* 2021; 13: 995.
4. Rot Ž, Zaletel, T, Krković D, Gaberšček S, Zaletel K. The incidence of radioiodine-induced Graves' disease following treatment of thyroid autonomous tissue. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: S381.
5. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 867–73.

6. Baczyk M, Junik R, Ziemicka K, Sowinski J. Iodine prophylaxis intensification. Influence on radioiodine uptake and activity of ^{131}I used in the treatment of hyperthyroid patients with Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 197–9.
7. Bruno R, Giannasio P, Ronga G, Baudin E, Travagli JP, Russo D, et al. Sodium iodide symporter expression and radioiodine distribution in extrathyroidal tissues. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 1010–4.
8. Micali S, Bulotta S, Puppini C, Territo A, Navarra M, Bianchi G, et al. Sodium iodide symporter (NIS) in extrathyroidal malignancies: focus on breast and urological cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 303–15.
9. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N. The Na^+/I^- symporter mediates active iodide intake in the intestine. *Am J Cell Physiol* 2009; 296: C654–C62.
10. Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O, Dohan O, Zuckier LS, Zhao QH, et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat Med* 2000; 6: 871–8.
11. Cho JY, Leveille R, Kao R, Rousset B, Parlow AF, Burak WEJ, et al. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na^+/I^- symporter expression in mammary glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2936.
12. Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics* 2021; 11: 6251–77.
13. Wapnir IL, Goris M, Yudd A, Dohan O, Adelman D, Nowels K, et al. The Na^+/I^- symporter mediates iodide uptake in breast cancer metastases and can be selectively down-regulated in the thyroid. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4294–302.
14. Spitzweg C, Nelson PJ, Wagner E, Bartenstein P, Weber WA, Schwaiger M, et al. The sodium iodide symporter (NIS): novel applications for radionuclide imaging and treatment. *Endocr Relat Cancer* 2021; 28: T193–T213.
15. Stokkel M, Handkiewicz-Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218–28.
16. Sawin C, Becker D. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 1997; 7: 163–76.
17. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012; 33: 920–980.
18. Beckers C. Regulations and policies on radioiodine ^{131}I therapy in Europe. *Thyroid* 1997; 7: 221–4.

19. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167–86.
20. Fanning E, Inder WJ, Mackenzie E. Radioiodine treatment for Graves' disease: a 10-year Australian cohort study. *BMC Endocr Disord* 2018;18:94.
21. Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3336–45.
22. Santos Palacios S, Pascual-Corrales E, Galofre JC. Management of subclinical hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 10: 490–6.
23. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, et. al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4701–5.
24. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838–42.
25. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 799–809.
26. Sohn SY, Lee E, Lee MK, Lee JH. The association of overt and subclinical hyperthyroidism with the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: meta-analysis and systematic review of cohort studies. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020; 35: 786–800.
27. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055–65.
28. Vendrami C, Marques-Vidal P, Gonzalez Rodriguez E, Hans D, Waeber G, Lamy O. Thyroid-stimulating hormone is associated with trabecular bone score and 5-year incident fracture risk in euthyroid postmenopausal women: the OsteoLaus cohort. *Osteoporos Int* 2022; 33: 195–204.
29. Joy Mathew C, Jose MT, Elshaikh AO, Shah L, Lee R, Cancarevic I. Is hyperthyroidism a possible etiology of early onset dementia? *Cureus* 2020; 12: e10603.
30. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 414–9.
31. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 149–63.
32. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Søre-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993; 307:828–32.
33. Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, Barentsz J, Corstens F, Kloppenborg P. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid* 1997; 7: 235–9.

34. Van Isselt JW, De Klerk JMH, Lips CJM. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1883–4.
35. Pravilnik o pogojih za uporabo virov ionizirajočih sevanj v zdravstvu (Uradni list RS, št. 111/03, 75/15, 76/17 – ZVISJV-1 in 33/18). Dosegljivo 27. 3. 2023 na URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV4561>.
36. Padda IS, Nguyen M. Radioactive Iodine Therapy. StatPearls Publishing; 2022. Dosegljivo 27. 3. 2023 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557741/>.
37. Lazarus JH. Guidelines for the use of radioiodine in the management of hyperthyroidism: a summary. Prepared by the Radioiodine Audit Subcommittee of the Royal College of Physicians Committee on Diabetes and Endocrinology, and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29: 464–9.
38. Mizokami T, Hamada K, Maruta T, Higashi K, Tajiri J. Painful radiation thyroiditis after ¹³¹I therapy for Graves' hyperthyroidism: clinical features and ultrasonographic findings in five cases. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 201–6.
39. Sánchez Barrueco A, González Galán F, Alcalá Rueda I, Santillán Coello JM, Barrio Dorado MP, Villacampa Aubá JM, et. al. Incidence and risk factors for radioactive iodine-induced sialadenitis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2020; 140: 959–62.
40. Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedüs L, Hansen JM. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ¹³¹I therapy. *Thyroid* 1999; 9: 477–81.
41. Shim SR, Kitahara CM, Cha ES, Kim S, Bang YJ, Lee WJ. Cancer risk after radioactive iodine treatment for hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2125072.
42. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 943–50.
43. Lazarus JH, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas G, Wiersinga WM. Glucocorticoid administration for Graves' hyperthyroidism treated by radioiodine. A questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 409–13.
44. 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; 185: 43–67.
45. Šfiligoj Planjšek D. Potek ščitnične orbitopatije pri bolnikih z Gravesovo boleznijo, zdravljenih z radioaktivnim jodom [PhD Thesis]. Ljubljana: D. Šfiligoj Planjšek; 2019. p. 64–109.
46. Nwatsock JF, Taieb D, Tessonier L, Mancini J, Dong-A-Zok F, Mundler O. Radioiodine thyroid ablation in Graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls. *World J Nucl Med* 2012; 11: 7–11.

47. Nakatake N, Fukata S, Tajiri J. Prediction of post-treatment hypothyroidism using changes in thyroid volume after radioactive iodine therapy in adolescent patients with Graves' disease. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2011: 14.
48. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229–33.
49. Rivkees SA, Sklar C, Freemarks M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3767–76.
50. Mizokami T, Hamada K, Maruta T, Higashi K, Tajiri J. Long-term outcomes of radioiodine therapy for juvenile Graves' disease with emphasis on subsequently detected thyroid nodules: a single institution experience from Japan. *Endocr Pract* 2020; 26: 729–37.

VLOGA GLUKAGONU PODOBNEGA PEPTIDA-1 V REPRODUKTIVNEM ZDRAVJU

Mojca Jensterle Sever

IZVLEČEK

V poglavju celovito predstavljamo vlogo glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) v reprodukciji in osvetljujemo potencialne vloge analogov glukagonu podobnega peptida 1 (*angl.* glucagon like peptide 1 receptor agonist, GLP-1 RA) pri izboljšanju reproduktivnega zdravja. Anatomska razporeditev receptorja GLP-1 (GLP-1R) vzdolž reproduktivnega sistema in opazovani učinki GLP-1 v predkliničnih in kliničnih raziskavah kažejo, da je GLP-1 pomemben signal, ki povezuje reproduktivni in presnovni sistem. Ključna mehanizma GLP-1 RA pri izboljšanju reproduktivne funkcije sta znižanje in uravnavanje telesne mase v obdobju pred zanositvijo. Izsledki raziskav kažejo, da ima GLP-1 ugodne protivnetne in protifibrozne učinke v gonadah in endometriju, ki so zaradi debelosti, sladkorne bolezni in sindroma policističnih jajčnikov (*angl.* polycystic ovary syndrome, PCOS) izpostavljeni kroničnemu sistemskemu vnetju. Pri ženskah s PCOS so GLP-1 RA v primerjavi z nefarmakološkimi ukrepi in metforminom bolj učinkovito znižali telesno maso, izboljšali morfologijo policističnih jajčnikov, znižali vrednosti serumske koncentracije moških hormonov in njihovo biološko razpoložljivost ter povečali število menstruacij in izboljšali ovulatornost ciklov. Pri ženskah z debelostjo in PCOS, ki so se pred zanositvijo zdravile z GLP-1 RA, se je povečalo število spontanih zanositev in število zanositev z biomedicinsko pomočjo. Opisano področje je torej nova raziskovalna priložnost za znanstvenike in klinične strokovnjake, ki se ukvarjajo s področjem reprodukcije.

UVOD

Presnovno ravnovesje je izjemno pomembno za reproduktivno zdravje. Z zmanjšano plodnostjo so povezani tako pomanjkanje energije kot tudi hiperkalorična stanja, ki vodijo v debelost (1–3). Kompleksnost mehanizmov, ki povezujejo presnovno ravnovesje in razmnoževanje, ni povsem pojasnjena (4). Boljše razumevanje povezav med njima bi lahko pomembno izboljšalo obravnavo reproduktivnih motenj, ki spremljajo

presnovne bolezni, kar je pomembno zlasti zaradi vse večje razširjenosti debelosti v svetu (3).

Reprodukcijski sistem vključuje hipotalamus, od koder prihajajo primarni signali, hipofizo, ki sprošča gonadotropine, in gonade – pri moških testise, v katerih potekata gametogeneza in sproščanje testosterona, pri ženskah jajčnike in t. i. prehodni sistem, ki omogoča prehod ženskih in moških gamet preko jajcevodov in materničnega vratu v receptivno okolje endometrija. Sistem uravnavajo zapletene povratne zanke, ki vključujejo nevronske, endokrine in parakrine signale. Na zmanjšanje plodnosti lahko vplivajo napake na kateri koli anatomski ravni tega sistema ali motnje na ravni mreže regulativnih signalov (3).

V uravnavanje reproduktivnega sistema posega več presnovnih signalov in hormonov, vključno z grelinom, obestatinom, inzulinom, peptidom YY3-36 (PYY), glukagonu podobnim peptidom-1 (GLP-1), od glukoze odvisnim inzulinotropnim polipeptidom (GIP), leptinom, adiponektinom, rezistinom in kortizolom (3).

Največjo pozornost pri obravnavi zmanjšane plodnosti zaradi hiperkaloričnih stanj si trenutno zasluži GLP-1, saj so analogi glukagonu podobnega peptida 1 (*angl.* glucagon like peptide 1 receptor agonist, GLP-1 RA) dobili pomembno vlogo pri zdravljenju sladkorne bolezni in debelosti zaradi delovanja na zniževanje glukoze in telesne mase. (5).

Sladkorna bolezen in debelost sta povezani s slabšim reproduktivnim zdravjem (2). Debelost zavira os hipotalamus-hipofiza-gonade (*angl.* hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG) ter zmanjšuje število ovulacij in dovzetnost endometrija za ugnezdenje zarodnih celic (2). Povzroči lahko sekundarni sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) in hkrati negativno vpliva na reproduktivni izid pri primarnih fenotipih PCOS (6). Kronično sistemsko vnetje, povezano z debelostjo in sladkorno boleznijo, se škodljivo vpleta v ključne molekularne mehanizme, ki uravnavajo normalno biološko dejavnost reproduktivnega sistema (2, 7).

GLP-1 so leta 1983 opredelili kot del genskega zaporedja, ki kodira gen za preproglukagon (Gcg), ki se izraža v celicah L v prebavilih, v celicah alfa trebušne slinavke in v možganih (5). Svoje delovanje posreduje preko receptorja GLP-1 (GLP-1R) (5), ki so ga prepoznali v številnih tkivih, pri čemer so največje izražanje zabeležili v pljučih in trebušni slinavki, manjše pa v želodcu, črevesu, ledvicah, srcu in možganih, zlasti v hipotalamusu in možganskem deblu (8). V nedavnih raziskavah so zadostno količino GLP-1 R ugotovili tudi v reproduktivnem sistemu (9,10). Kartiranje tipov celic, ki izražajo GLP-1 R, otežujejo razlike med predkliničnimi modeli in ljudmi ter pogosta uporaba neveljavnih histoloških metod za določanje GLP-1 R (8).

Glavna fiziološka funkcija GLP-1 je spodbujanje celic beta trebušne slinavke k izločanju inzulina. Dodatno GLP-1 zavira izločanje glukagona, upočasnjuje praznjenje želodca in spodbuja občutek sitosti. Izločanje GLP-1 iz črevesnih celic L spodbujajo hranila, hormoni in živčni impulzi, zavira pa ga inzulin, kar pomeni, da izločanje GLP-1 uravnava mehanizem povratne zanke (5).

Endogeni GLP-1 (7-36) se z encimom dipeptidil peptidazo-4 (DPP-4) hitro razgradi v GLP-1 (9-36), zato je razpolovni čas aktivnega peptida *in vivo* 1–2 minuti. Za premagovanje hitre razgradnje so pri razvoju učinkovitih načinov zdravljenja privzeli dve strategiji: i) zaviralci DPP-4, ki preprečujejo razgradnjo endogeno sproščenega GLP-1, in ii) razvoj GLP-1 RA za zagotavljanje suprafizioloških koncentracij ligandov, ki spodbujajo periferne in centralne GLP-1R (11).

V nadaljevanju povzemamo dosedanje ugotovitve o vlogi GLP-1 v fiziologiji in patofiziologiji razmnoževanja ter izpostavljamo potencialno terapevtsko vlogo GLP-1 RA in zaviralcev DPP-4, ki sledi iz dosedanjih spoznanj in nekaterih intervencijskih raziskav.

GLP-1 IN HIPOTALAMUS

GLP-1 vpliva na aktivnost hipotalamičnih GnRH-nevronov (1,12–14). V poskusih *in vitro* je GLP-1 povzročil od koncentracije odvisno povečanje sproščanja gonadotropine sproščajočega hormona (GnRH) iz GnRH-nevronov. V predkliničnih modelih so pokazali, da lahko GLP-1 vzdraži GnRH-nevrone preko dušikovega oksida in endokanabinoidnih poti, ki nadzorujejo presinaptično sproščanje gama-aminomaslene kisline (*angl.* gamma-aminobutyric acid, GABA) (14). Poleg tega je bil učinek GLP-1 na GnRH-nevrone posredovan tudi preko kisseptinskih 1 (Kiss1) nevronov (1, 13).

Kiss1-nevroni, ki se nahajajo v hipotalamičnem arkuatnem jedru (ARC), so bistveni za plodnost (15), saj so ključni regulatorji pulzirajočega sproščanja GnRH iz GnRH-nevronov (16). Podobno kot drugi nevroni ARC se odzivajo na različne presnovne signale in informacije o razpoložljivosti energijskega stanja organizma posredujejo GnRH-nevronom (17, 18). Kiss1-nevroni so sicer med negativnim energijskim ravnoesjem močno inhibirani (1), a se zdi, da za zaviranje sproščanja GnRH prek Kiss1-nevronov niso odgovorne zgolj nizke ravni leptina in inzulina, povezane z negativnim energijskim ravnoesjem (19). Bolj enoznačno so dokazane stimulatивne interakcije med GLP-1 in Kiss1-nevroni (1, 13). Z elektrofiziološkimi poskusi so pokazali, da je dolgodelujoči GLP-1 RA liraglutid povečal proženje akcijskih potencialov in povzročil neposredno membransko depolarizacijo celic ARC Kiss1 v možganskih rezinah. Nasprotno pa pri živalih, ki so jih stradali, aktiviranje signalizacije GLP-1R z liraglutidom ni zadostovalo za povečanje izločanja GnRH in s tem luteinizirajočega hormona (LH), ki ga je zavrlo negativno energijsko ravnoesje (1). Nezmožnost liraglutida, da bi povečal sproščanje LH med stradanjem, morda pomeni, da gre za hkratno uravnoteženo aktivacijo več zaviralnih poti, ki blokirajo sproščanje GnRH, vključno z grelinom, kortikosteronom in FGF 21 (10, 20). GLP-1 RA torej med stradanjem ni v zadostni meri preglasil vseh zaviralnih poti na izločanje GnRH in LH (1).

Zanimivo je, da se hipotalamično izražanje GLP-1R pri živalskih modelih med različnimi fazami menstrualnega cikla spreminja časovno in tkivospecifično. Največje

izražanje mRNK GLP-1R v hipotalamusu so v živalskih modelih zaznali v fazi cikla (13), v kateri lahko pride do spočetja, poročali pa so tudi o cikličnem spreminjanju plazemskih koncentracij GLP-1, ki so bile najvišje v isti fazi cikla (21).

Predklinični modeli torej kažejo, da se ciklično v času morebitnega spočetja poveča plazemska raven GLP-1 skupaj s povečano hipotalamično odzivnostjo na GLP-1, ki se kaže z značilno povečanim izražanjem mRNK GLP-1R. To zagotavlja permisivnost presnovnega signala za podporo plodnosti, ko je presnovna homeostaza ustrezna in je hkrati na voljo dovolj energijske zaloge, ne pa pri prehranskem in masnem primanjkljaju. Stimulacija GnRH-nevronov z GLP-1 je posredovana preko presinaptičnih GABA-ergičnih signalov in preko Kiss1-nevronov. Za popolno razumevanje pomena signalizacije GLP-1R pri aktivaciji GnRH-nevronov bodo potrebne nadaljnje raziskave, v katerih bodo preučevali več presnovnih signalov med negativnim in pozitivnim energijskim ravnovesjem.

GLP-1 IN HIPOFIZA

Za razliko od nespornih neposrednih vplivov GLP-1 na hipotalamične nevrone je neposredni učinek GLP-1 na sproščanje LH v hipofizi manj verjeten. V primerjavi s hipotalamičnim izražanjem mRNK GLP-1R je bilo izražanje mRNK GLP-1R v hipofizi bistveno šibkejšo (13). Mutirane miši brez GLP-1R, t. i. knockout (GLP-1R^{-/-}) miši, so imele v sprednjem delu hipofize pri obeh spolih povsem normalno število in razporeditev gonadotropnih celic (22).

V večini funkcionalnih raziskav je GLP-1 povzročil povečanje koncentracije LH (1, 12, 13), z GLP-1 povezano povečanje GnRH v hipotalamusu pa je glavni mehanizem za spodbujanje izločanja LH iz hipofize. Intracerebroventrikularno vbrizganje enkratnega odmerka GLP-1 v tretji ventrikel je namreč pri samcih podgan povzročilo takojšnje povečanje koncentracije LH v plazmi (12). Kot odgovor na stradanje se je vsebnost GLP-1 v hipotalamusu in LH pomembno zmanjšala. Ponovno hranjenje je povzročilo povečanje GLP-1, kar je pripomoglo k ponovni vzpostavitvi višjih koncentracij LH (12). Poleg tega je akutno centralno dajanje GLP-1 samicam podgan med proestrsko fazo podvojilo amplitudo predovulacijskega vala LH. Te spremembe so vplivale na raven estradiola in raven progesterona ter sprožile pomembno povečanje števila zrelih Graafijevih foliklov in rumenih telesc (*lat. corpora lutea*), števila implantiranih plodov in števila rojenih potomcev (13). Periferno dajanje GLP-1 odraslim podganam v proestrski fazi je privedlo do večjih odzivov na izločanje LH kot centralno vbrizganje (13).

Poročajo, da šesturna neprekinjena infuzija GLP-1 pri devetih zdravih moških ni spremenila vzorca izločanja LH, a je zmanjšala pulzirajočo komponento izločanja testosterona, pri čemer se povprečna raven testosterona ni spremenila (23). Periferno akutno dajanje GLP-1 bi v tem primeru lahko pretežno aktiviralo nevrone, ki izločajo kateholamine, kar bi imelo določen zaviralni učinek na izločanje testosterona, neodvisno od sprememb LH (24). Nasprotno so v klinični raziskavi, v kateri so preučevali vpliv GLP-1 RA na gonadno os pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom in

debelostjo, ugotovili, da je večmesečno zdravljenje z liraglutidom po 16 tednih intervencije povzročilo znatno povečanje LH in skupnega testosterona ter privedlo do izboljšanja spolne funkcije (25).

GLP-1 torej na ravni hipofize vpliva pretežno posredno preko hipotalamusa in sproščanja GnRH, v predkliničnih modelih pa je GLP-1 dosledno povzročil povečanje LH. V eni od kliničnih raziskav akutno dajanje GLP-1 ni vplivalo na vzorec sproščanja LH (23), medtem ko so v drugi klinični raziskavi ugotovili, da se je LH ob kronični izpostavljenosti GLP-1 RA pomembno povečal (25).

GLP-1 IN GONADE

GLP-1R se izraža v jajčnikih in testisih (9,10). Učinke GLP-1 na gonade so opazovali v predkliničnih opazovalnih in kliničnih intervencijskih raziskavah z GLP-1, GLP-1 RA in zaviralci DPP4.

GLP-1 in jajčniki

Pri samicah miši brez GLP-1R (GLP-1R^{-/-}) je bilo število foliklov na jajčnikih malenkostno zmanjšano. Ugotavljali so tudi blago zakasnitev začetka pubertete, ki so ji po nastopu prvega reproduktivnega cikla sledili normalni cikli. Razlik v serumskih vrednostih estradiola, progesterona in testosterona v primerjavi s kontrolno skupino niso ugotovili. Tudi plodnost je bila pri GLP-1R^{-/-} miših ohranjena (22).

Za raziskovanje funkcionalne vloge GLP-1 v steroidogenezi jajčnikov so uporabili kulturo granuloznih celic jajčnikov podgan (9). GIP in GLP-1 sta ob prisotnosti FSH pomembno vplivala na sintezo progesterona, na sintezo estrogena v teh celicah pa ne (9).

V kliničnih intervencijskih raziskavah in metaanalizah (26–34) so obravnavali spremembo androgenov in globulina, ki veže spolne hormone (SHBG) pri ženskah s PCOS, zdravljenih z GLP-1 RA. Vrednosti skupnega testosterona in indeksa prostih androgenov (FAI) sta se s kratkododelujočim GLP-1 RA eksenatidom pomembno zmanjšali, vrednost SHBG pa se je ugodno pomembno povečala (26). Dolgodelujoči GLP-1 RA liraglutid je pri naivnih bolnicah s PCOS povzročil znižanje vrednosti androstenediona (29, 31) in prostega testosterona ter povečanje SHBG (31, 32). Rezultati metaanalize so pokazali, da se je po zdravljenju z liraglutidom vrednost skupnega testosterona pomembno zmanjšala (33).

V raziskavah so preučevali tudi vpliv GLP-1 RA na morfološke spremembe v jajčnikih (7, 35, 36). Na živalskih modelih PCOS so z dajanjem kratkododelujočega GLP-1 RA eksenatida povzročili povečano število plasti granuloznih celic, tanjšo plast celic teka, več rumenih teles in manj razširjenih foliklov, kar pomeni, da je eksenatid morda dejansko izboljšal morfologijo PCO (35). V drugi raziskavi so pri podganah s sladkorno boleznijo preučevali vpliv eksenatida na poškodbe jajčnikov zaradi toksičnosti glukoze (7) in ugotovili, da je sladkorna bolezen kot pri drugih živalskih

modelih povzročila povečano degeneracijo strome in foliklov jajčnikov (7, 37, 38). Sladkorna bolezen je povzročila tudi znižanje serumske ravni anti-Müllerjevega hormona (AMH), kar odraža zmanjšanje ovarijske rezerve jajčnikov (7). Zdravljenje z eksekatidom je zmanjšalo histološko degeneracijo in stromalno fibrozo v jajčnikih hkrati z znižanjem vrednosti označevalcev vnetja in oksidativnega stresa ter s povečanjem serumske ravni AMH (7). Pri tretjem modelu so jajčniki podgan s PCOS vključevali številne subkapsularne ciste z zelo tanko ali odsotno granulozno plastjo (36). Rumena telesca so bila popolnoma odsotna, kar kaže na anovulacijo. Z dajanjem zaviralca DPP-4 linagliptina so ciste izginile, pojavili pa so se zdravi folikli in rumena telesca. Linagliptin je tudi znatno zmanjšal infiltracijo vnetnih celic in izražanje tkivnih koncentracij TGF-beta1, TNF-alfa in IL-10 ter znatno povečal izražanje antioksidativnih encimov (36).

GLP-1 in testisi

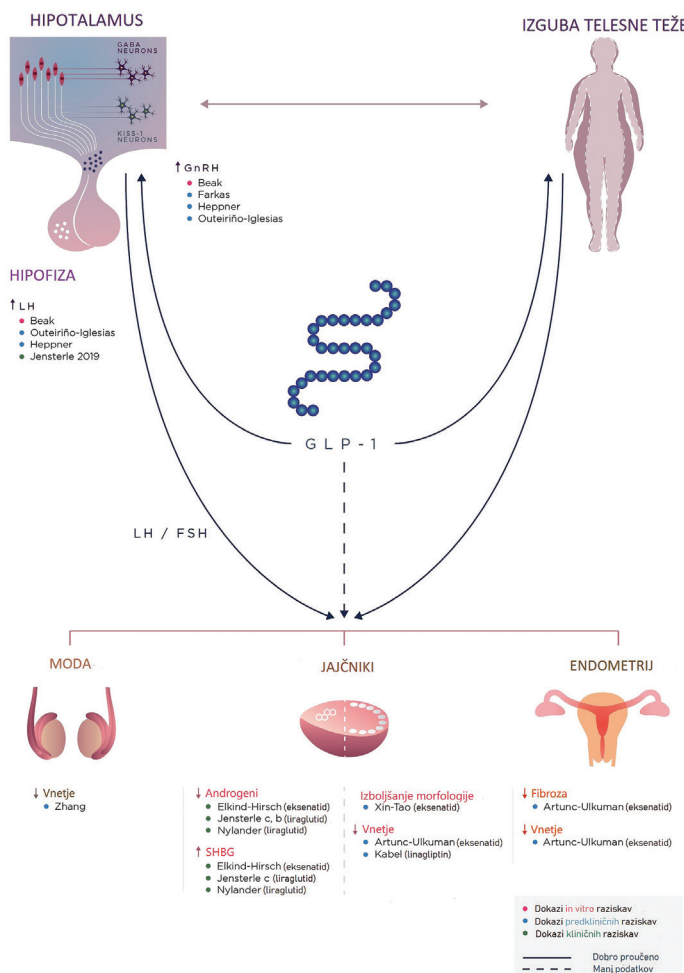
Modeli glodalcev, pri katerih so z genetsko manipulacijo preprečili izražanje GLP-1 receptorja (GLP-1R/-), imajo zmanjšano maso gonad, a v primerjavi s kontrolno skupino razlik v proizvodnji testosterona niso ugotovili (22).

Vpliv GLP-1 RA na testise so ocenili na modelu miši z debelostjo. Debelost je pri miših povzročila znižanje ravni testosterona v serumu, poslabšanje kakovosti sperme in povečanje vnetnih procesov v testisih. Nenormalna fiziologija se je z zdravljenjem z GLP-1 RA eksenatidom delno obnovila. Eksenatid je namreč zmanjšal telesno maso živali in izražanje provnetnih citokinov ter izboljšal kakovost sperme, vključno z gibljivostjo spermijev. Boljša kakovost sperme je bila povezana z izboljšanim mitohondrijskim membranskim potencialom in zmanjšanjem vnetja v testikularnem tkivu po zdravljenju z eksenatidom. Zdravljenje z eksenatidom je pri debelih živalih zmanjšalo poškodbe DNK v spermijih na raven kontrolnih živali z normalno telesno maso (10).

GLP-1 in endometrij

Odpornost na inzulin in sladkorna bolezen sta pri živalskih modelih povezani s spremembami v strukturi in delovanju endometrija, ki lahko povzročijo neuspešno implantacijo, izgubo nosečnosti in pomanjkljivo placentacijo (37). Garris in sodelavci so pri podganah s sladkorno boleznijo v epitelnih in stromalnih plasteh endometrija opazili inducirano celično toksičnost (37). Pri nekaterih ženskah s PCOS je prisotnih več nepravilnosti endometrija, ki lahko povzročijo neuspešno in okvarjeno implantacijo (39). Večina označevalcev endometrijske disfunkcije pri PCOS je povezana z delovanjem steroidnih hormonov, odpornostjo na inzulin in s kroničnim sistemskim vnetjem (39). Pri podganah s sladkorno boleznijo je eksenatid zmanjšal histološko degeneracijo in fibrozo v endometriju predvsem z zmanjšanjem vnetja in oksidativnega stresa (7). Ker zmanjšana fibroza in zmanjšano vnetje verjetno predstavljata bolj dovzetno endometrijsko okolje za nosečnost in lahko povečata receptivnost (7), bo vpliv GLP-1 RA na endometrij pri kliničnih stanjih, kot so sladkorna bolezen tipa 2, debelost in PCOS, potrebno dodatno raziskati.

Učinki GLP-1 na reproduktivno os v predkliničnih in kliničnih raziskavah predstavljamo na Sliki 1.



Slika 1: Učinki GLP-1 na reproduktivno os (povzeto po (44)).

GLP-1 in GLP-1 RA zavirajo centre za apetit v osrednjem živčnem sistemu. Izguba telesne mase vodi v normalizacijo pulzatilnosti GnRH in večje izločanje LH. GLP-1 dodatno neposredno vpliva na os hipotalamus-hipofiza-gonade, tako centralno kot periferno. V raziskavah ugotavljajo spodbujevalne učinke GLP-1 na sproščanje GnRH in LH, ki so verjetno posredovani preko GnRH-nevronov z modulacijo presinaptičnih ekscitatornih nevronov gama-aminomaslene kisline in Kiss1-nevronov. GLP-1 vplivajo na povečano izločanje LH predvsem posredno preko GnRH, medtem ko imajo GLP-1 in GLP-1 RA v gonadah in endometriju neposredne protivnetne in protifibrozne učinke.

Opomba: Polne puščice – dobro opredeljene povezave; lomljena puščica – povezava, ki zahteva dodatno ovrednotenje Vrsta raziskave je označena z barvo pike pred referenco.

Legenda: GLP-1 – glukagonu podoben peptid-1; GnRH – gonadotropine sproščajoči hormon; LH – luteinizirajoči hormon; FSH – folitropin; SHBG – globulin, ki veže spolne hormone; PCO – policistični jajčniki.

VLOGA GLP-1 RA PRI IZBOLJŠANJU REPRODUKTIVNEGA ZDRAVJA

Vpliv GLP-1 RA na vzpostavitev menstruacijskih ciklov

Vpliv GLP-1 RA na menstruacijski cikel ni dovolj sistematično raziskan, saj so ga v intervencijskih raziskavah redko opredelili kot primarni opazovani dogodek (26–32).

V randomizirani, s placebom nadzorovani raziskavi, v kateri so prvenstveno preučevali učinek liraglutida na menstruacijo pri 72 ženskah s PCOS po 26-tedenskem zdravljenju z liraglutidom v odmerku 1,8 mg/dan v primerjavi s placebom, je liraglutid pomembno povečal število menstrualnih krvavitev. Ugotavljali so tudi ugoden trend zmanjšanja strome in volumna jajčnikov, ki se je z liraglutidom v primerjavi s placebom zmanjšal za 1,6 ml. Pri opisani populaciji so enake učinke dokazali tudi z višjim odmerkom liraglutida (3,0 mg) (32).

Vpliv GLP-1 RA na zanositev

Čeprav predklinični podatki kažejo, da peptidi, pridobljeni iz proglukagona, vključno z GLP-1, niso potrebni za spočetje in razmnoževanje, so imele samice, pri katerih so z genetsko manipulacijo preprečili izražanje vseh peptidov, ki izhajajo iz proglukagona, manjšo stopnjo zanositve, manjšo velikost legla in manjšo sposobnost razmnoževanja. Ker iz proglukagona nastaja več bioaktivnih peptidov, vključno z glukagonom in GLP-1, vloge posameznih peptidov niso uspeli selektivno opredeliti (40).

Morebitna vloga GLP-1 RA v obdobju pred zanositvijo pri ženskah z reproduktivnimi motnjami še ni dovolj raziskana. V nekaterih randomiziranih raziskavah poročajo o višji stopnji spontanih nosečnosti in s fertilizacijo *in vitro* (IVF) induciranih nosečnosti po predhodnem zdravljenju z GLP-1 RA (41, 42). Pri ženskah s PCOS s čezmerno telesno težo in debelostjo je intervencija z eksenatidom pred zanositvijo omogočila pomembno večje število spontanih zanositev kot v skupini, zdravljeni z metforminom (41). Izsledki pilotne raziskave, v kateri so pri bolnicah s PCOS in debelostjo primerjali kratkotrajno intervencijo z metforminom v primerjavi z nizkim odmerkom liraglutida v kombinaciji z metforminom, so pokazali, da je kombinacija metformina in liraglutida povzročila bistveno večjo stopnjo zanositev IVF kot samo metformin (42). Vzrok ni le zmanjšanje telesne mase, ki je bilo med obema skupinama primerljivo, pač pa predvsem izboljšanje lastnosti endometrijske sluznice za ugnezdenje zarodka (42).

Vpliv GLP-1 RA na število živorojenih otrok

V nosečnosti so GLP-1 RA kontraindicirani, saj podatkov o njihovi varnosti v nosečnosti ni. Zdravljenje z GLP-1 RA liraglutidom moramo prekiniti vsaj mesec dni pred načrtovano zanositvijo, zdravljenje z GLP-1 RA semaglutidom pa vsaj dva meseca prej. V literaturi in klinični praksi poročajo o posameznih primerih nemotenih nosečnosti in rojstev zdravega otroka tudi pri ženskah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene GLP-1 RA (43).

ZAKLJUČEK

V poglavju smo obravnavali večplasten vpliv GLP-1 in GLP-1 RA na reproduktivno os. Anatomska porazdelitev GLP-1R po celotnem reproduktivnem sistemu in opazovani učinki GLP-1 in GLP-1 RA v predkliničnih in kliničnih raziskavah kažejo, da je GLP-1 pomemben signal, ki povezuje reproduktivni sistem in presnovni sistem.

Predklinični rezultati kažejo, da GLP-1 deluje spodbujevalno na os hipotalamus-hipofiza-gonade in da lahko v stanjih presnovnega neravnovesja s stimulacijo GLP-1R z zdravili zmanjšamo funkcionalno zavoro gonadotropinov. V bioloških sistemih so končni učinki GLP-1 na gonadno os odvisni od kompleksnih medsebojnih vplivov z drugimi presnovnimi in nevroendokrinimi signali. Zdi se, da imajo GLP-1 in GLP-1 RA v jajčnikih, endometriju in testisih, ki so pri debelosti, sladkorni bolezni in PCOS poškodovani zaradi kroničnega vnetja, poleg nevroendokrinih tudi protivnetne in antifibrotične učinke.

Zdravljenje z GLP-1 RA pred zanositvijo lahko omogoča vzpostavitev novih strategij pri obravnavanju zmanjšane plodnosti zaradi debelosti, sladkorne bolezni in PCOS, a bo zato potrebnih več kakovostnih kliničnih raziskav. Opisano področje pa je nedvomno nova raziskovalna priložnost za znanstvenike in strokovnjake, ki se ukvarjajo z reprodukcijo (44).

LITERATURA

1. Heppner KM, Baquero AF, Bennett CM, Lindsley SR, Kirigiti MA, Bennett B, et al. GLP-1R Signaling Directly Activates Arcuate Nucleus Kisspeptin Action in Brain Slices but Does not Rescue Luteinizing Hormone Inhibition in Ovariectomized Mice During Negative Energy Balance. *eNeuro* 2017; 4: ENEURO.0198–1
2. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 22.
3. Comninou AN, Jayasena CN, Dhillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 153–74.
4. Izzi-Engbeaya C, Comninou AN, Clarke SA, Jomard A, Yang L, Jones S, et al. The effects of kisspeptin on β -cell function, serum metabolites and appetite in humans. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20:2800–10.
5. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018; 1: 5–21.
6. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 687–708.

7. Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, Yavasoglu A, Yigitturk G, Erbas O. Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 196–201.
8. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155: 1280–90.
9. Nishiyama Y, Hasegawa T, Fujita S, Iwata N, Nagao S, Hosoya T et al. Incretins modulate progesterone biosynthesis by regulating bone morphogenetic protein activity in rat granulosa cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 178: 82–8.
10. Zhang E, Xu F, Liang H, Yan J, Xu H, Li Z, et al. GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Attenuates the Detrimental Effects of Obesity on Inflammatory Profile in Testis and Sperm Quality in Mice. *Am J Reprod Immunol* 2015; 74: 457–66.
11. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15–30.
12. Beak SA, Heath MM, Small CJ, Morgan DG, Ghatei MA, Taylor AD, et al. Glucagon-like peptide-1 stimulates luteinizing hormone-releasing hormone secretion in a rodent hypothalamic neuronal cell line. *J Clin Invest* 1998; 101: 1334–41.
13. Outeiriño-Iglesias V, Romani-Pérez M, González-Matías LC, Vigo E, Mallo F. GLP-1 Increases Preovulatory LH Source and the Number of Mature Follicles, As Well As Synchronizing the Onset of Puberty in Female Rats. *Endocrinology* 2015; 156: 4226–37.
14. Farkas I, Vastagh C, Farkas E, Bálint F, Skrapits K, Hrabovszky E, et al. Z. Glucagon-Like Peptide-1 Excites Firing and Increases GABAergic Miniature Postsynaptic Currents (mPSCs) in Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons of the Male Mice via Activation of Nitric Oxide (NO) and Suppression of Endocannabinoid Signaling Pathways. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 214.
15. Gianetti E, Seminara S. Kisspeptin and KISS1R: a critical pathway in the reproductive system. *Reproduction* 2008; 136: 295–301.
16. Han SY, McLennan T, Czielesky K, Herbison AE. Selective optogenetic activation of arcuate kisspeptin neurons generates pulsatile luteinizing hormone secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 13109–14.
17. Frazao R, Dungan Lemko HM, da Silva RP, Ratra DV, Lee CE, Williams KW, et al. Estradiol modulates Kiss1 neuronal response to ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E606–14.
18. Nestor CC, Kelly MJ, Rønnekleiv OK. Cross-talk between reproduction and energy homeostasis: central impact of estrogens, leptin and kisspeptin signaling. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 17: 109–28.
19. Xu J, Kirigiti MA, Grove KL, Smith MS. Regulation of food intake and gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone during lactation: role of insulin and leptin. *Endocrinology* 2009; 150: 4231–40.

20. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407: 908–13.
21. Johnson ML, Saffrey MJ, Taylor VJ. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) increases in plasma and colon tissue prior to estrus and circulating levels change with increasing age in reproductively competent Wistar rats. *Peptides* 2017; 90: 55–62.
22. MacLusky NJ, Cook S, Scrocchi L, Shin J, Kim J, Vaccarino F, et al. Neuroendocrine function and response to stress in mice with complete disruption of glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Endocrinology* 2000; 141: 752–62.
23. Jeibmann A, Zahedi S, Simoni M, Nieschlag E, Byrne MM. Glucagon-like peptide-1 reduces the pulsatile component of testosterone secretion in healthy males. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 565–72.
24. Selva DJ, Rivier C. Importance of the paraventricular nucleus of the hypothalamus as a component of a neural pathway between the brain and the testes that modulates testosterone secretion independently of the pituitary. *Endocrinology* 2003; 144: 594–8.
25. Jensterle M, Podbregar A, Gorican K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect* 2019; 8: 195–202.
26. Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2670–8.
27. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 451–9.
28. Jensterle M, Kocjan T, Kravos NA, Pfeifer M, Janez A. Short-term intervention with liraglutide improved eating behavior in obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Res* 2015; 40: 133–8.
29. Jensterle M, Kravos NA, Pfeifer M, Kocjan T, Janez A. A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2015; 14: 81–90.
30. Kahal H, Aburima A, Ungvari T, Rigby AS, Coady AM, Vince RV et al. The effects of treatment with liraglutide on atherothrombotic risk in obese young women with polycystic ovary syndrome and controls. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 14.
31. Jensterle M, Salamun V, Kocjan T, Vrtacnik Bokal E, Janez A. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study. *J Ovarian Res* 2015; 8: 32.

32. Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online* 2017; 35: 121–7.
33. Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, Nader N. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 509–15.
34. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 401–8.
35. Tao X, Zhang X, Ge SQ, Zhang EH, Zhang B. Expression of SIRT1 in the ovaries of rats with polycystic ovary syndrome before and after therapeutic intervention with exenatide. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8276–83.
36. Kabel AM, Al-Shehri AH, Al-Talhi RA, Abd Elmaaboud MA. The promising effect of linagliptin and/or indole-3-carbinol on experimentally-induced polycystic ovarian syndrome. *Chem Biol Interact* 2017; 273: 190–9.
37. Garriss DR. Diabetes (db/db) mutation-induced endometrial epithelial lipoapoptosis: ultrastructural and cytochemical analysis of reproductive tract atrophy. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 15.
38. Foreman D, Kolettis E, Garriss D. Diabetes prevents the normal responses of the ovary to FSH. *Endocr Res* 1993; 19: 187–205.
39. Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 37: 66–79.
40. Sugiyama C, Yamamoto M, Kotani T, Kikkawa F, Murata Y, Hayashi Y. Fertility and pregnancy-associated β -cell proliferation in mice deficient in proglucagon-derived peptides. *PLoS One* 2012; 7: e43745.
41. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, Lin R, Xie YJ, Chen H, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 767–74.
42. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: 1–11.
43. Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32: e29–30.
44. Jensterle M, Janez A, Fliers E, DeVries JH, Vrtacnik-Bokal E, Siegelar SE. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 504–17.

FUNKCIONALNI HIPOGONADIZEM

Kristina Groti Antonić, Matej Rakuša

IZVLEČEK

Funkcionalni hipogonadizem je motnja v delovanju hipotalamo-hipofizno-testikularne osi in je najpogostejši vzrok pomanjkanja testosterona pri moških. V nasprotju z organskim hipogonadizmom je funkcionalni hipogonadizem potencialno popravljivo stanje, če opredelimo osnovni vzrok in ga ustrezno zdravimo.

Na pojavnost funkcionalnega hipogonadizma vplivajo staranje in pridružene bolezni, predvsem debelost, sladkorna bolezen tipa 2 (SB2) in srčno-žilne bolezni. Približno 50 % moških s SB2 in/ali debelostjo ima znižano raven celokupnega testosterona. Prehodno izločanje testosterona zavrejo tudi dolgotrajni napor, prebolevanje akutne bolezni, zloraba alkohola in drog, zdravljenje z opiodi in glukokortikoidi ter druge kronične bolezni, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen, astma, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, revmatoidni artritis in stanja s kronično bolečino.

Pomembno je, da vedno hkrati zdravimo tudi bolezni in stanja, ki so etiološko povezana s funkcionalnim hipogonadizmom. Zdravljenje funkcionalnega hipogonadizma zaradi SB2 in/ali debelosti pričnemo s spremembo življenjskega sloga. Zmanjšanje telesne mase z različnimi dietami in povečanjem telesne dejavnosti ima ugodne hormonske in presnovne učinke. Analogi glukagonu podobnega peptida-1 zmanjšajo telesno maso še bistveno bolj učinkovito in na voljo je tudi vse več podatkov o njihovi učinkovitosti pri zdravljenju funkcionalnega hipogonadizma. Najbolj učinkovito dolgotrajno zdravljenje debelosti je metabolna kirurgija, a ni povsem brez zapletov. Za izbrane bolnike brez kontraindikacij je indicirana uvedba zdravljenja s testosteronom, ki ima poleg hitre normalizacije ravni testosterona v krvi tudi številne ugodne učinke na vrednosti presnovnih parametreov, glikemijo, endotelno funkcijo, telesno sestavo, anemijo, spolno funkcijo, mineralno kostno gostoto, depresivne simptome in kognitivno delovanje.

UVOD

Hipogonadizem pri moških je bolezensko stanje, pri katerem moda ne izločajo dovolj testosterona in/ali ne tvorijo dovolj semenčic, zato imajo moški značilne težave, predvsem na spolnem področju, lahko pa so tudi neplodni.

Hipogonadizem pri moških je lahko organske naravei (klasični) in je posledica prirojene ali pridobljene strukturne okvare organov hipotalamo-hipofizno-testikularne (HHT) osi, pogostejše pa gre za funkcionalni hipogonadizem, ki ga opisujemo v nadaljevanju (1).

DEFINICIJA

Funkcionalni hipogonadizem je klinično in biokemijsko stanje, za katerega so značilni simptomi hipogonadizma s področja spolnosti (erektilna disfunkcija, zmanjšan libido in odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij) in znižana raven testosterona ob odsotnosti intrinzične strukturne bolezni osi HHT (1). Diagnozo funkcionalni hipogonadizem potrdimo šele po izključitvi organskih vzrokov (2). Če opredelimo osnovni vzrok in ga ustrezno zdravimo, je funkcionalni hipogonadizem potencialno popravljivo stanje. Na pojavnost funkcionalnega hipogonadizma vplivajo staranje in pridružene bolezni. Patofiziologijo funkcionalnega hipogonadizma zapletejo predvsem debelost, sladkorna bolezen tipa 2 (SB2) in srčno-žilne bolezni, ki pospešijo zniževanje ravni testosterona. Simptomi in znaki so nespecifični in jih težko razlikujemo od staranja, zato funkcionalnega hipogonadizma pogosto ne prepoznamo (3).

RAZŠIRJENOST IN POJAVNOST

Razširjenost (prevalenca) funkcionalnega hipogonadizma pri moških po 40. letu starosti je 2,1–12,3 % (1). Približno polovica moških s SB2 in/ali debelostjo ima znižano raven celokupnega testosterona (4). Pri bolnikih s kroničnimi boleznimi srca, arterijsko hipertenzijo, astmo ali kroničnim bronhitisom, boleznimi prostate, rakavo boleznijo ali prebolelo možgansko kapjo je tveganje funkcionalnega hipogonadizma višje. Pojavnost (incidenca) funkcionalnega hipogonadizma je ob prisotnosti ene kronične bolezni 2,5 %, ob prisotnostih dveh ali več kroničnih bolezni pa 5,2 % (5). Pri moških se po 40. letu starosti povprečna raven celokupnega testosterona v plazmi postopno zmanjšuje za 1,6 % na leto, raven prostega in biorazpoložljivega testosterona pa za 2–3 % na leto (6). V multicentrični evropski raziskavi EMAS (*angl.* European Male Aging Study), ki je vključevala 3369 moških, je bila pojavnost znižane ravni celokupnega testosterona v starosti 40–49 let 0,1 %, v starosti 50–59 let 0,6 %, v starosti 60–69 let 3,2 % in v starosti 70–79 let 5,1 % (7). Najpomembnejši dejavnik tveganja za funkcionalni hipogonadizem je debelost (indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). V raziskavi EMAS so ugotovili, da debelost poviša tveganje funkcionalnega hipogonadizma za kar 13-krat, tveganje pridruženih bolezni pa za 9-krat. Spoznali so tudi, da je funkcionalni hipogonadizem

pri vitkih preiskovancih in pri zdravih preiskovancih redek pojav (0,4 % oz. 0,6 %) (5). V metaanalizi 68 raziskav na vzorcu 20.000 debelih moških so ugotovili, da ima 42,8 % preiskovancev vrednost celokupnega testosterona $< 10,4$ nmol/l (8).

ETIOPATOGENEZA

Pod fiziološkimi pogoji os HHT uravnava kisspeptin, ki spodbudi izločanje gonadotropine sproščajočega hormona (GnRH) iz hipotalamusa. GnRH povzroči, da se iz hipofize izloča več luteinizirajočega hormona (LH) in folitropina (FSH), ki delujeta na moda ter spodbujata izločanje testosterona in spermatogenezo.

Pri debelih je več potencialnih mehanizmov, ki vplivajo na razvoj hipogonadizma. Maščobno tkivo samo po sebi znižuje testosteron, saj je testosteron molekula, topna v maščobi, in se dokazano bolj kopiči v maščevju debelih moških (9). Dodatni mehanizem je povečano izražanje encima aromataza, ki testosteron pretvarja v estrogen in zvišuje koncentracijo estrogena v telesu. Estrogen zmanjša pulzatilno izločanje LH in spodbudi adipogenezo. V maščevju se izločajo citokini, ki jih imenujemo adipokini, med njimi je najbolj pomemben leptin, ki se bolj izloča pri debelih ljudeh, in deluje na različnih ravneh. Testosteron se znižuje posredno preko zniževanja kisspeptina in neposredno v testisih z zaviranjem steroidogeneze (10). Debelost je stanje kroničnega vnetja s povečano tvorbo citokinov in oksidativnega stresa. Reaktivne kisikove spojine neposredno neugodno vplivajo na steroidogenezo v modih. Citokini IL-6, IL-1 β in TNF- α zavirajo izločanje LH z zaviranjem translacijskih mehanizmov in delovanja GnRH na hipofizo (11). TNF- α z aktivacijo Ikbeta kinazne (IKK-beta)/NF-kB poti povzroči odpornost na kisspeptin (12).

Drugi vzroki

Funkcionalni hipogonadizem lahko povzročajo tudi stanja, ki preko vpliva na različne ravni osi HHT prehodno zavrejo izločanje testosterona, npr. dolgotrajen napor, prebolevanje akutne bolezni, zloraba alkohola in drog, zdravljenje z opiodi in glukokortikoidi ter druge kronične bolezni, neodvisno od staranja in debelosti, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), astma, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, osteoporoza in revmatoidni artritis, pojavlja pa se tudi pri bolnikih s kronično bolečino (13).

DIAGNOSTICIRANJE

Pri diagnosticiranju uporabljamo smernice Evropske akademije za andrologijo, ki jih podpira Evropsko združenje endokrinologov. Diagnozo funkcionalni hipogonadizem potrdimo šele po izključitvi organskih vzrokov (14). Razlike med organsko obliko hipogonadizma in funkcionalno obliko hipogonadizma predstavljamo v Tabeli 1.

Tabela 1. Organski hipogonadizem in funkcionalni hipogonadizem – značilnosti. Prirejeno po (2, 3).

	Organski hipogonadizem	Funkcionalni hipogonadizem
Etiologija	organska okvara osi HHT	funkcionalna zavora delovanja osi HHT
		izključitvena diagnoza
	v večini nepopravljivo	potencialno popravljivo
Simptomi/znaki	specifični: – evnuhoidni habitus	manj specifični: – erektilna disfunkcija
	bolj specifični/objektivni: – znižan libido – zmanjšana moda – zmanjšanje poraščenosti – ginekomastija	– pomanjkanje energije – razpoloženska nihanja
Raven serumskega testosterona	večinoma prepričljivo nizka	pogosto mejno znižana
Raven gonadotropinov	hipergonadotropni hipogonadizem:	FSH, LH znižana/normalna
	FSH, LH povišana hipogonadotropni hipogonadizem: FSH, LH znižana/normalna	
Zdravljenje		poskus odprave popravljivih (reverzibilnih) vzrokov (npr. znižanje telesne mase, ukinitve motečih zdravil)
	nadomeščanje testosterona	nadomeščanje testosterona
Učinki zdravljenja	pomembna simptomatski in somatski odziv (razen neplodnosti)	manj očitna simptomatski in somatski odziv

Legenda: HHT – hipotalamus-hipofiza-testisi; FSH – folitropin, LH – luteinizirajoči hormon.

Diagnostična merila za funkcionalni hipogonadizem vključujejo hkratno prisotnost znižanega serumskega testosterona (celokupni testosteron < 11 nmol/l, prosti testosteron < 220 pmol/l) in treh spolnih simptomov (erektilna disfunkcija, zmanjšan libido in odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij), ki so specifični za diagnozo hipogonadizem (3, 14, 15).

Anamneza in klinični pregled

Vse bolnike usmerjeno vprašamo o motnjah spolne funkcije (libido, erektilna disfunkcija, odsotnost jutranjih erekcij). Zmanjšanje pogostosti jutranjih erekcij je prisotno pri vrednosti celokupnega testosterona < 11 nmol/l, erektilna disfunkcija je bolj pogosta pri vrednosti testosterona $< 8,5$ nmol/l, zmanjšanje libida pa pri vrednosti testosterona < 8 nmol/l (5). Simptomi z manj jasno povezavo s funkcionalnim hipogonadizmom so pomanjkanje energije, zmanjšana mišična moč, pomanjkanje motivacije, slabše razpoloženje, slabše pomnjenje in oblivi. Znaki, ki so bolj povezani z organskim hipogonadizmom in manj s funkcionalnim hipogonadizmom, so manjša poraščenost po obrazu in telesu, zmanjšana prostornina mod, povečana količina maščevja in centralna debelost, zmanjšana mišična masa ter znižana mineralna kostna gostota (MKG) z zlomi vretenc in poudarjeno torakalno kifoza (14).

Ker so motnje spolnih funkcij od vseh skupin simptomov najbolj specifične, so tudi ključna klinična diagnostična merila funkcionalnega hipogonadizma. Simptome lahko semikvantitativno opredelimo z vprašalnikom AMS (*angl.* Aging Male Symptoms), ki je izhodišče za oceno učinkov nadomestnega zdravljenja s testosteronom. Zaradi nizke specifičnosti ga pri postavitvi diagnoze funkcionalni hipogonadizem ne uporabljamo (13).

Klinični pregled vključuje antropometrične meritve z opredelitvijo indeksa telesne mase (ITM) in obsega pasu, oceno poraščenosti, pregled dojk, pregled spolovila z oceno velikosti testisov in penisa ter pregled hrbtenice (poudarjena torakalna kifoza).

Laboratorijske preiskave

Določimo vrednost celokupnega testosterona v serumu. Ker se testosteron sprošča v značilnem dnevno-nočnem ritmu in je pod vplivom presnovnih hormonov, kri vedno odvzamemo med 7. in 11. uro zjutraj na tešče. Prosti testosteron v serumu izmerimo samo, če imamo na voljo masno spektrometrijo, ki kot edina metoda omogoča natančne meritve prostega testosterona. Ob prisotnosti stanj, ki vplivajo na raven spolne hormone vežočega globulina (*angl.* sex hormone-binding globulin, SHBG), npr. metabolični sindrom, SB2, hipotiroza, HIV, ciroza jeter, zdravljenje z atorvastatinom, glukokortikoidi ali androgeni, določamo tudi SHBG (Tabela 2).

Tabela 2: Dejavniki, ki vplivajo na raven SHBG. Povzeto po (14).

Nižja vrednost SHBG	Višja vrednost SHBG
debelost	staranje
zdravljenje z glukokortikoidi	okužba s HIV/AIDS
uporaba androgenov in gestagenov	ciroza jeter in hepatitis
nefrotski sindrom	hipertiroidizem
hipotiroidizem	zdravljenje z antiepileptiki
akromegalija	zdravljenje z estrogeni
polimorfizmi gena SHBG	polimorfizmi gena SHBG

Legenda: SHBG – spolne hormone vežeči globulin (angl. sex hormone-binding globulin); HIV – virus humane imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus); AIDS – sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (angl. acquired immunodeficiency syndrome).

Če so vrednosti celokupnega testosterona mejno znižane, izračunamo raven biorazpoložljivega testosterona in raven prostega testosterona, ki bolj natančno odražata raven bioaktivnega testosterona kot vrednost celokupnega testosterona v serumu. V serumu je vezanega približno 98 % testosterona, od tega 50–60 % na SHBG in 40–50 % na albumin, le 2–3 % testosterona pa je prostega in aktivnega. Frakcija testosterona, vezana na SHBG, je zaradi visoke afinitete vezave biološko neaktivna. Zanesljiva metoda za oceno ravni biorazpoložljivega testosterona in prostega testosterona temelji na Vermeulenovih formulah, po katerih vrednosti izračunamo na podlagi ravni celokupnega testosterona, SHBG in albuminov. Uporabimo lahko kalkulator, ki je na voljo na spletu (16).

Opredelitev reproduktivne funkcije

Če bolnika skrbi plodnost, ga napotimo k andrologu. Potrebni sta vsaj dve analizi semena v nekajtedenskem razmiku na vzorcih, ki jih analiziramo najkasneje eno uro po ejakulaciji po vsaj 48 urah abstinence (3).

Dodatne hormonske preiskave

Za bolj natančno opredelitev hipogonadizma določimo serumske koncentraciji FSH in LH. Če sta zvišani, gre za okvaro mod (hipergonadotropni ali primarni hipogonadizem). Nasprotno sta pri centralnem hipotalamično-hipofiznem vzroku serumske koncentraciji FSH in LH znižani ali neustrezno normalni (hipogonadotropni ali sekundarni hipogonadizem). Pri sumu na organski sekundarni hipogonadizem moramo obvezno določiti tudi koncentracijo prolaktina in opredeliti druge hipofizno-periferne osi, ki jim sledi magnetnoresonančno slikanje (MRI) področja hipotalamus-hipofiza

(3, 14). Ob sumu na genetski vzrok hipogonadizma opravimo tudi genetsko testiranje (npr. sum na Kallmannov ali Klinefelterjev sindrom) (3). Nekaterih potencialno reverzibilnih ali ozdravljivih vzrokov funkcionalnega hipogonadizma pri moških ne moremo prepoznati, zato tudi vseh organskih vzrokov ni mogoče vedno zanesljivo izključiti (3).

ZDRAVLJENJE

Prvi korak je zdravljenje bolezni in stanj, ki so etiološko povezani s funkcionalnim hipogonadizmom. Najpogostejše gre za debelost in/ali sladkorno bolezen tipa 2 (SB2), pri katerih so ključni nefarmakološki ukrepi za uspešno hujšanje, ki jim po potrebi dodamo zdravljenje z zdravili ali s testosteronom, lahko pa bolnika celo napotimo na metabolični kirurški poseg.

Dieta in telesna vadba

Temeljni ukrep za znižanje telesne mase je dieta z omejenim vnosom kalorij. V metaanalizi 22 raziskav na vzorcu 567 debelih bolnikov s funkcionalnim hipogonadizmom, ki so hujšali z dieto, so pokazali, da se za vsakih 5 kg znižanja telesne mase vrednost celokupnega testosterona poveča za 1 nmol/l (14). V raziskavi na vzorcu 886 bolnikov z moteno toleranco na glukozo in povprečno vrednostjo ITM 32 kg/m² so dokazali, da je hujšanje bolj učinkovito od zdravljenja z metforminom. V skupini, v kateri so s intenzivnimi spremembami življenjskih navad telesno maso zmanjšali za 7,87 kg, se je koncentracija testosterona povešala, medtem ko v skupini, zdravljeni metforminom, ob izgubi zgolj 2,73 kg sprememb v ravni testosterona ni bilo (17).

Uspešno hujšanje z ugodnimi hormonskimi in presnovnimi učinki lahko dosežemo z različnimi dietami. Tako so bolniki učinkovito shujšali z dieto z zelo nizkim vnosom kalorij (do 800 kcal dnevno) ali z dieto z nizkim vnosom kalorij (do 1200 kcal dnevno). Ob tem so se pomembno povešale koncentracije celokupnega testosterona in prostega testosterona ter SHBG, odpornost na inzulin se je zmanjšala (18, 19), znižala pa se je tudi koncentracija leptina (19). Z visokobeljakovinsko dieto in za 600 kcal nižjim dnevnim energijskim vnosom so dokazali zmanjšanje vnetja z zmanjšanjem vrednosti CRP in IL-6 (20). Izboljšali sta se tudi endotelna (20) in spolna funkcija (18–20).

Pri zdravljenju funkcionalnega hipogonadizma niso učinkovite samo diete s strogo omejitvijo kalorij. Z mediteransko dieto in za 170–250 kcal nižjim dnevnim energijskim vnosom v kombinaciji z zmerno telesno vadbo 150 minut tedensko so izboljšali telesno sestavo in pomembno povešali koncentracijo celokupnega testosterona (21). Na povešanje koncentracije testosterona vpliva tudi telesna vadba, kar so dokazali na vzorcu debelih moških, ki so bili enkrat do trikrat na teden vključeni v 12-tedenski program 90-minutne vodene aerobne vadbe (22). Hujšanje in telesna aktivnost nista bila učinkovita pri starejših in telesno krhkih debelih bolnikih. Tovrsten pristop zdravljenja hipogonadizma zato pri njih odsvetujemo (23).

Zdravila za debelost

Z uvedbo analogov glukagonu podobnega peptida 1 (*angl.* glucagon like peptide 1 receptor agonist), ki omogočajo učinkovito hujšanje, je na voljo vse več podatkov o njihovi vlogi pri zdravljenju funkcionalnega hipogonadizma. GLP-1 RA so skupina inkretinskih zdravil, ki so jih sprva uporabljali za zdravljenje SB2, vendar delujejo tudi neposredno na hipotalamus, kar zavira tek, in upočasnijo praznjenje želodca, kar poveča občutek sitosti. Najpogostejši neželeni učinki so prebavni in se običajno pojavijo ob uvedbi zdravila ali povečanju odmerka. Slabost se pojavi v 25 %, bruhanje in driska pa v 10 %. Neželeni učinki zahtevajo ukinitve zdravila samo pri 5–10 % bolnikov. Resni neželeni učinki, npr. vnetje žolčnika ali trebušne slinavke, so redki (0,47 %), povezave med karcinomom trebušne slinavke in uporabo GLP-1 RA pa niso potrdili (24). Tudi o večji pojavnosti karcinoma ščitnice in drugih ščitničnih bolezni ni jasnih dokazov (25). Hujšanje izboljša delovanje osi HHT, kar so dokazali v retrospektivni analizi bolnikov s SB2 z erektilno disfunkcijo, opredeljeno z vprašalnikom IIEF (*angl.* International Index of Erectile Function), in hipogonadizmom, ki je nastal po puberteti. Bolnike so zdravili z intramuskularnimi injekcijami testosterona undekanoata v odmerku 1000 mg 12 tednov in z metforminom v odmerku 2000–3000 mg/dan vsaj 12 mesecev. V primeru slabega odziva na zdravljenje so dodatno uvedli zdravljenje s podkožnimi injekcijami GLP-1 RA liraglutida. Pri teh bolnikih sta se do 24. meseca zdravljenja zmanjšala telesna masa in ITM, normalizirala se je vrednost testosterona, izboljšali pa sta se tudi erektilna disfunkcija in glikemična urejenost. Bolniki, ki niso bili zdravljeni z liraglutidom, so imeli na kontrolnem pregledu po 24 mesecih večjo telesno maso, slabšo glikemično urejenost in slabšo oceno po vprašalniku IIEF (26).

Hujšanje z GLP-1 RA je primerljivo zdravljenju s testosteronom. V 16-tedensko randomizirano raziskavo je bilo vključenih 30 moških s potrjenim funkcionalnim hipogonadizmom. Skupina 15 moških je prejela podkožne injekcije liraglutida v odmerku 3,0 mg dnevno, druga skupina pa 50 mg 1 % testosteronskega gela dnevno. Moški, ki so prejeli liraglutid, so shujšali bolj kot preiskovanci, ki so se zdravili s testosteronom (za $7,9 \pm 3,8$ kg oz. $0,9 \pm 4,5$ kg; $p < 0,001$). Vrednost celokupnega testosterona se je statistično pomembno povečala v obeh skupinah ($2,6 \pm 3,5$ nmol/l vs. $5,9 \pm 7,2$ nmol/l), vrednosti LH in FSH sta se povišali v skupini, ki je prejela liraglutid, znižali pa v skupini, ki je uporabljala testosteronski gel (27). Na povišanje testosterona v primeru hipogonadizma lahko vpliva že majhno znižanje telesne mase, ki ga dosežemo s pomočjo zdravil. Na to kažejo tudi rezultati retrospektivne raziskave na vzorcu 51 bolnikov s SB2, ki so se 6 mesecev zdravili z GLP-1 RA eksenatidom, in v času zdravljenja v povprečju shujšali za 2,27 kg. Ob tem se povprečna koncentracija testosterona pri vseh bolnikih ni pomembno povišala, a so izsledki dodatne analize pokazali, da so se koncentracije celokupnega in prostega testosterona v skupini bolnikov z izhodiščno nižjimi vrednostmi celokupnega testosterona povišale ($< 11,1$ nmol/l) (28).

Ker izboljšano delovanje osi HHT ob zdravljenju z liraglutidom vpliva na boljšo plodnost, ima prednost pred zdravljenjem s testosteronom. V prospektivni 4-mesečni raziskavi na vzorcu 110 debelih bolnikov s funkcionalnim hipogonadizmom so primer-

jali zdravljenje z injekcijami humanega horionskega gonadotropina v odmerku 2.000 IE dvakrat tedensko, z injekcijami liraglutida v odmerku 3 mg dnevno in s transdermalnim testosteronom v odmerku 60 mg dnevno. V skupini bolnikov, zdravljenih z liraglutidom, se je telesna masa zmanjšala za 10,3 %, ITM za 16,7 %, obseg trebuha pa za 8,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z liraglutidom, se je koncentracija testosterona povečala bolj kot v drugih dveh skupinah, dosegli pa so tudi najboljšo oceno erektilne disfunkcije po vprašalniku IIEF. Povišali sta se tudi koncentraciji LH in FSH. Izboljšala se je kakovost semenskega izliva, saj so ugotovili višjo koncentracijo, več normalnih oblik in boljšo gibljivost semenčic (29).

Metabolična kirurgija

Najbolj učinkovito dolgotrajno zdravljenje debelosti je metabolična kirurgija, najpogostejša posega pa sta laparoskopska delna odstranitev želodca in obvod želodca Roux-en-Y (*angl.* Roux-en-Y Gastric Bypass, RYGB). Glede na tip posega lahko bolniki izgubijo tudi več kot 25 % izhodiščne telesne mase in nato znižano telesno maso v večini ohranijo več kot 10 let (30).

Izsledki metaanalize 45 raziskav so pokazali, da je bil funkcionalni hipogonadizem prisoten pri 64 % bolnikov z morbidno debelostjo, po kirurškem posegu pa je kar 87 % bolnikov doseglo ozdravitev funkcionalnega hipogonadizma. Koncentracija celokupnega testosterona se je v povprečju povečala za 8,1 nmol/l, SHBG za 22 pmol/l, koncentracija estradiola pa se je znižala za 22 pmol/l (31). V raziskavah na vzorcu 29–33 debelih bolnikov s funkcionalnim hipogonadizmom se je v 6–18 mesecih po različnih metaboličnih operacijah vrednost ITM zmanjšala za 9,1–18,8 kg/m² (32, 33). Pri vseh bolnikih so izmerili tudi povišane koncentracije celokupnega testosterona in prostega testosterona, SHBG in enega ali obeh gonadotropinov ter znižane vrednosti estrogena (32, 33).

Zdravljenje funkcionalnega hipogonadizma z metabolično kirurgijo je tudi dolgoročno uspešno. Po kirurškem posegu so 34 debelih mladostnikov s hipogonadizmom spremljali 5 let. Najbolj so shujšali do drugega leta po operaciji. Vrednost ITM se je v povprečju zmanjšala za 18,6 kg/m², nato pa se je telesna masa ponovno postopno povečala. Ob zmanjšanju telesne mase so se povečale koncentracije celokupnega testosterona (10,9 nmol/l) in prostega testosterona (170 pmol/l) ter SHBG (19,3 nmol/l). Največji hormonski porast so ugotovili po dveh letih. Porast telesne mase je bil povezan z znižanjem vrednosti hormonskih parametrov. Kljub delnemu povišanju telesne mase je delež bolnikov s hipogonadizmom po petih letih ostal nizek (22 %) (34).

Od spolnih simptomov so poročali o izboljšanju erektilne disfunkcije ter povečanju libida in zadovoljstva s spolnim odnosom. Ugotovili so tudi izboljšanje duševnih in somatskih simptomov (33). Po metabolični kirurgiji se je izboljšala tudi plodnost. V analizi šestih raziskav so ugotovili izboljšanje morfologije in gibljivosti semenčic ter volumna semenskega izliva (35).

Testosteron

Obstaja veliko dokazov, da nadomestno zdravljenje s testosteronom izboljša spolne simptome in presnovne parametre pri moških s hipogonadizmom z metaboličnim sindromom in/ali SB2. Po veljavnih smernicah lahko pri moških, pri katerih po nefarmakoloških ukrepih ne pride do izboljšanja simptomov, poskusimo z najmanj šestmesečnim zdravljenjem s testosteronom. Po tem obdobju ocenimo klinično korist zdravljenja in ob odsotnosti kliničnega izboljšanja ponovno poiščemo vzroke hipogonadizma, zamenjamo pripravek testosterona ali zdravljenje prekinemo.

Indikacija za zdravljenje s testosteronom je potrjeni hipogonadizem. Zdravimo moške, pri katerih so hkrati prisotni specifični klinični simptomi in znaki hipogonadizma s spolnega področja ter znižana koncentracija testosterona (3, 14).

KORISTI ZDRAVLJENJA

Rezultati klinične raziskave Testosterone Trials so bili podlaga za objavo priporočil Evropskega androloškega združenja (*angl.* European academy of andrology, EAA) pri obravnavi moških s funkcionalnim hipogonadizmom. Gre za največjo analizo randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih raziskav do leta 2018 (7 raziskav, 788 moških), v kateri so pri starejših moških (povprečna starost 72 let) s funkcionalnim hipogonadizmom preučevali vpliv testosterona na spolno funkcijo, vitalnost, anemijo, kostno gostoto, duševne funkcije in podajnost žil. Ugotovili so, da po enem letu zdravljenja s testosteronom pride do izboljšanja libida in erektilne funkcije, razpoloženja, depresivnih simptomov, MKG, telesne sestave in anemije ter zmanjšanja togosti arterij, pri čemer morebitnih neželenih učinkov, povezanih s srčno-žilnimi dogodki ali karcinomom prostate, niso zaznali (36).

V delu omenjene raziskave (The Bone Trial) so pri 211 moških s funkcionalnim hipogonadizmom po enem letu zdravljenja s testosteronom ugotavljali povečanje volumetrične MKG trabekularne kosti in povečanje ocenjene trdnosti kosti (36). Izhodišče raziskave je bilo dejstvo, da pri mladih moških s hipogonadizmom zdravljenje s testosteronom preprečuje nadaljnjo izgubo kostnine in zagotavlja doseganje genetsko določene maksimalne kostne mase (37). Vpliv testosterona na povečanje MKG je zelo pomemben v kontekstu vpliva hujšanja na MKG pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom. V opazovalnih raziskavah so pri preiskovancih po bariatričnem posegu namreč pokazali pomembno zmanjšanje MKG v prvem letu po posegu zaradi hitre izgube telesne mase, pri čemer se je zmanjšanje MKG nadaljevalo tudi po stabilizaciji telesne mase. Gre predvsem za zmanjšanje MKG kortikalne kostnine, kar pomeni višje tveganje nevretenčnih zlomov. Zmanjšanje MKG ter debeline in površine kortikalne kosti, ocenjenih nad golenico z računalniško tomografijo (CT) z visoko ločljivostjo, so bile bolj izrazite po želodčnem obvodu RYGB (38). Metabolna kirurgija ni kozmetični poseg, ampak kirurški poseg, ki v anatomskem in fiziološkem smislu spremeni prebavno cev, zato je tveganje zapletov relativno visoko (30). Nastopijo lahko tudi spremembe v motilnosti prebavne cevi in prebavi hranil, hipoglikemija, malabsorpcija in disbiota (39).

Obstajajo številni dokazi večjih randomiziranih kliničnih raziskav, da zdravljenje s testosteronom izboljša urejenost glikemije, posamezne parametre presnovnega sindroma in spolne simptome pri moških s hipogonadizmom z metabolnim sindromom in/ali SB2 (40, 41). Izboljšanje je posledica neposrednega vpliva testosterona na zmanjšanje inzulinske odpornosti preko povečanja mišične mase ali preko znižanja vrednosti ITM in zmanjšanja visceralne debelosti (42). Testosteron privede do povečanje deleža puste telesne mase, česar z antidiabetičnimi zdravili ali z zdravili za zdravljenje debelosti ne moremo doseči (43). V nekaterih raziskavah so opazili nevtralen učinek zdravljenja s testosteronom na določene parametre, kot sta glikirani hemoglobin (HbA1c) in lipidogram, ter na endotelno funkcijo (44, 45). Razlike v omenjenih rezultatih so lahko posledica različne zasnove raziskav, števila in izbire preiskovancev, uporabe različnih oblik in odmerkov testosterona ter različnega trajanja. V raziskavah s parenteralno obliko testosterona (testosteron undekanoat), so ugotavljali skoraj 100-odstotno konkordanco, pri transdermalni obliki pa je bila vsaj 80-odstotna (40, 46).

Spodbudni so tudi rezultati dolgoletnega zdravljenja s testosteronom pri moških z moteno toleranco za glukozo (MTG) in mejno znižano vrednostjo testosterona. Pri 316 moških so po 8 letih zdravljenja ugotavljali, da zdravljenje s testosteronom prepreči nastanek SB2, normalizira glikemijo (glukozo na tešče in HbA1c) ter znatno zniža tveganje srčno-žilnih dogodkov in umrljivosti v primerjavi z moškimi, ki ne prejemajo testosterona. Za izboljšanje simptomov spolne funkcije in drugih simptomov hipogonadizma je ključna normalizacija ravni testosterona, do katere pride praktično že po prvem vbizganju testosterona. V skupini, ki je prejela parenteralno obliko testosterona, je povprečna vrednost celokupnega testosterona znašala 16,8 nmol/l (41). V isti raziskavi so v skupini, ki ni bila zdravljena s testosteronom, po 8 letih opazili napredovanje MTG v SB2 pri 40,2 % moških. Poleg tega je zdravljenje s testosteronom privedlo do statistično značilne izgube telesne mase za 8,6 % (9,2 kg), medtem ko se je v skupini nezdravljenih moških povečala za 9 % (8 kg).

Še daljše, 11-letno zdravljenje s testosteronom pri 823 moških s hipogonadizmom (med katerimi je bilo 57,6 % debelih, 34,7 % čezmerno prehranjenih in 7,7 % z normalno telesno maso), je privedlo do zmanjšanja telesne mase, obsega pasu in ITM, medtem ko se je v skupini nezdravljenih telesna masa povečala. Zanimivo je tudi, da je v skupini debelih moških prišlo do izgube telesne mase za 20 %, kar je primerljivo z učinki bariatrične kirurgije. Opazili so tudi statistično značilno povečanje ravni testosterona (za $8,5 \pm 0,2$ nmol/l) (44).

Primerjali so tudi učinkovitost zdravljenja s testosteronom in spremembe življenjskega sloga. V majhni randomizirani raziskavi, v katero je bilo vključenih 16 preiskovancev z novoodkriti SB2 in metabolnim sindromom, so ugotovili, da kombinacija zdravljenja s testosteronom in spremembe življenjskega sloga po 52 tednih zdravljenja privede do večjih terapevtskih izboljšav v nadzoru glikemije in vrednosti parametrov metabolnega sindroma v primerjavi z zgolj spremembami življenjskega sloga (47).

V multicentrični avstralski raziskavi (T4DM), v katero so bili vključeni moški z debelostjo brez hipogonadizma (celokupni testosteron > 12 mmol/l) in z visokim tvega-

njem SB2, so primerjali vpliv sprememb življenjskega sloga in dodatnega zdravljenja s testosteronom. Preučevali so, ali zdravljenje s testosteronom izboljša koristi sprememb življenjskega sloga v smislu preprečevanja ali remisije SB2. Po dveh letih je bila v skupini, ki je prejela testosteron, razširjenost SB2 statistično značilno nižja v primerjavi s skupino, ki testosterona ni prejela. Analiza podskupin je pokazala, da je v skupini moških z MTG, torej pri tistih, ki so imeli na začetku raziskave visoko tveganje napredovanja v SB2, zdravljenje s testosteronom zniža tveganje za razvoj SB2 za 50 %, medtem ko je v skupini z izhodiščno novoodkrito SB2 zdravljenje s testosteronom privedlo do regresije SB2. V omenjeni raziskavi so v primerjavi s skupino, ki je bila zdravljena samo s spremembami življenjskega sloga, po dveh letih opazili izboljšanje telesne sestave, izgubo visceralnega maščevja in povečanje mišične mase ter izboljšanje vrednosti spolnih parametrov, ocenjeno z vprašalniki za oceno erektilne funkcije. V skupini, ki ni prejela testosterona, so opazili zmanjšanje mišične mase in povečanje visceralne maščobe. Ker preiskovanci niso imeli hipogonadizma, je učinek zdravljenja s testosteronom za preprečevanje SB2 verjetno neodvisen od izhodiščne koncentracije testosterona v serumu (48). Rezultati raziskave T4Bone, dela širše raziskave T4DM, v kateri so pri 1007 moških, starih 54–74, dve leti preučevali učinke testosterona na mikroarhitekturo kosti, so v skupini moških, ki je poleg sprememb življenjskega sloga dodatno prejela testosteron, pokazali izboljšanje kortikalne in celokupne MKG (49).

Druge koristi zdravljenja s testosteronom vključujejo zmanjšanje inzulinske odpornosti in debeline intime-medije, izboljšanje endotelne funkcije in maščobne infiltracije jeter ter boljše subjektivno počutje (42, 50). Obstajajo dokazi, da zdravljenje s testosteronom vpliva tudi na izboljšanje lipidnega profila (41), vitalnosti, depresivnega razpoloženja (36) in kognitivne funkcije (51), kar je dodatna prednost pri zdravljenju simptomov pomanjkanja testosterona. Nizke vrednosti testosterona lahko prispevajo k slabši motiviranosti za zdrav načina življenja. V nekaterih raziskavah so pokazali, da lahko zdravljenje s testosteronom poveča motivacijo za prehrano in telesno vadbo (1).

TVEGANJA ZDRAVLJENJA

Nedavno objavljeni rezultati najobsežnejše metaanalize, ki je vključevala 35 s placebom kontroliranih raziskav (skupaj 5601 moških), niso pokazali, da bi pri moških s hipogonadizmom zdravljenje s testosteronom povečalo kratkoročno in srednjeročno srčno-žilno tveganje. Med skupinama ni bilo razlike v pojavnosti srčno-žilnih dogodkov (52), prav tako tudi ni dokazov, da zdravljenje s testosteronom povzroča karcinom prostate. Če okultnega oziroma latentnega karcinoma prostate ne odkrijemo pred začetkom zdravljenja, lahko tumor razkrijemo z zdravljenjem s testosteronom, kar omogoča zgodnje diagnosticiranje. V retrospektivnih raziskavah pri moških po radikalnem kirurškem posegu zaradi karcinoma prostate po 12 letih spremljanja niso pokazali biokemijske ali klinične ponovitve karcinoma (53).

Izzivi pri zdravljenju hipogonadizma

Pri nekaterih moških je lahko zdravljenje funkcionalnega hipogonadizma ne-uspešno zato, ker določeni ukrepi niso izvedljivi (npr. prenehanje jemanja opioidov pri kronični bolečini ali protiretrovirusnega zdravljenja pri HIV) ali ker niso doseženi oziroma vzdrževani (npr. trajna izguba telesne mase pri osebah z debelostjo). Tudi če so uspešni, morda ne zadoščajo za lajšanje simptomov in normaliziranje ravni testosterona. Pri teh moških lahko zdravljenje s testosteronom začnemo hkrati ali odloženo, ko začetni ukrepi niso bili uspešni. Testosteron predpišemo poskusno za najmanj šest mesecev in nato ocenimo klinično korist zdravljenja. Rezultati raziskave Testosterone Trials so v treh mesecih po uvedbi zdravljenja s testosteronom jasno pokazali izboljšanje večine simptomov hipogonadizma in normalizacijo ravni testosterona. Če po šestih mesecih zdravljenja s testosteronom ne dosežemo kliničnega izboljšanja, razmislimo o dodatnih vzrokih simptomov hipogonadizma, zamenjamo pripravek testosterona (parenteralno oziroma lokalno dajanje) ali zdravljenje s testosteronom prekinemo.

Pred uvedbo zdravljenja s testosteronom najprej izključimo morebitne kontraindikacije (13). Kontraindikacije, povzete po smernicah Evropskega združenja endokrinologov (3), prikazujemo v Tabeli 3.

Tabela 3: Kontraindikacije za zdravljenje s testosteronom. Prirejeno po (14, 52).

Relativne kontraindikacije	Absolutne kontraindikacije
PSA > 4 ng/ml	nezdravljen karcinom prostate ali zdravljen karcinom prostate z visokim tveganjem ponovitve
PSA > 3 ng/ml in povišano tveganje karcinoma prostate	karcinom dojke
neopredeljen nodus prostate	miokardni infarkt v zadnjih 6 mesecih
uspešno zdravljen karcinom prostate*	sindrom angine pectoris v zadnjih 6 mesecih
IPSS > 19	revaskularizacija koronarnih arterij v zadnjih 6 mesecih
Ht > 0,48–0,50	Ht > 0,54
pomembna hipervolemija (srce, jetra, ledvica)	trombofilija
srčno popuščanje NYHA III–IV	
ishemična bolezen srca pri moških > 65 let*	
nezdravljen sindrom prekinitev dihanja v spanju	

Legenda: PSA – za prostato specifični antigen (angl. prostate-specific antigen); Ht – hematokrit; IPSS – mednarodni vprašalnik za točkovno vrednotenje simptomov benigne hiperplazije prostate (angl. International Prostate Symptoms Score); NYHA – Njujorško združenje za srce (angl. New York Heart Association); *individualni pristop.

Bolnika moramo pred uvedbo zdravljenja s testosteronom natančno seznaniti z možnimi tveganji in ga nato skrbno spremljati v skladu s priporočili (Tabela 4). Med nadomeščanjem naj bo koncentracija celokupnega testosterona v sredini normalnega območja (3, 14).

Tabela 4: Spremljanje bolnikov med zdravljenjem s testosteronom. Prilagojeno po (3, 14).

	Ob uvedbi	Čez 3 mesece	Letno
Klinični odgovor		✓	✓
Neželeni učinki		✓	✓
Celokupni testosteron	✓	✓	✓
Hematokrit	✓	✓	✓
MKG	✓		✓*
DRP**	✓	✓	✓
PSA	✓	✓	✓

*Legenda: MKG – mineralna kostna gostota; DRP – digitalni rektalni pregled; PSA – za prostato specifični antigen (angl. prostate-specific antigen); *na eno do dve leti; **pri bolnikih v starosti 55–69 let in pri bolnikih v starosti 40–54 let s povišanim tveganjem karcinoma prostate (opravi urolog).*

Če vrednost hematokrita preseže 0,54, prekinemo nadomestno zdravljenje ali zmanjšamo odmerek. Svetujemo tudi diagnosticiranje za opredelitev morebitnega drugega vzroka eritrocitoze (primarna policitemija, kronična obstruktivna pljučna bolezen, prekinitev dihanja med spanjem). Če se vrednost PSA poveča nad 4,0 ng/ml ali če ugotovimo povečanje PSA za več kot 1,4 ng/ml glede na vrednost pri predhodnem letnem pregledu, svetujemo pregled pri urologu (3, 14).

ZAKLJUČEK

Diagnozo funkcionalni hipogonadizem postavimo šele po izključitvi organskega hipogonadizma na podlagi kliničnih simptomov in potrjene znižane ravni testosterona. Najbolj specifični simptomi so spolne težave, kot sta nizek libido in erektilna disfunkcija. Funkcionalni hipogonadizem je pogosto povezan s čezmerno telesno maso, metaboličnim sindromom in/ali SB2.

Zdravljenje funkcionalnega hipogonadizma pri moških s čezmerno telesno maso in debelostjo vedno pričnemo z nefarmakološkimi ukrepi, kot je sprememba življenjskega sloga. Cilj je zmanjšanje telesne mase, da bi zmanjšali simptome hipogonadizma in izboljšali vrednosti hormonskih parametrov, presnovnih parametrov in plodnost. Če začetni ukrepi ne zadoščajo, lahko debelost zdravimo z GLP-1 RA ali bolnika celo napotimo na metabolični kirurški poseg.

Pred tem lahko pri izbranih bolnikih brez kontraindikacij v podporo nefarmakološkim ukrepom predpišemo poskusno zdravljenje s testosteronom, ki praviloma traja vsaj šest mesecev. Po tem obdobju ocenimo klinične koristi zdravljenja in ob odsotnosti kliničnega izboljšanja zdravljenje prekinemo.

LITERATURA

1. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(3): 1067–75.
2. Grossmann M, Jones TH. Functional hypogonadism in middle-aged and older men: testosterone treatment or not? *Eur J Endocrinol* 2021; 185(3): D1–9.
3. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(5): 1715–44.
4. Calderón B, Gómez-Martín JM, Vega-Piñero B, Martín-Hidalgo A, Galindo J, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology* 2016; 4(1): 62–7.
5. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med* 2010; 363(2): 123–35.
6. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 724–31.
7. Lee DM, O'Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, Pendleton Neil, et al. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. *Int J Androl* 2009; 32(1): 11–24.
8. van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Ledoux S, Monteiro MP, et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2020; 182(1): 11–21.
9. Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, Rocca MS, Dall'Acqua S, Azzena B, et al. Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *Int J Obes* 2020; 44(7): 1617–25.
10. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15).
11. Russell SH, Small CJ, Dakin CL, Abbott CR, Morgan DG, Ghatei MA, et al. The central effects of orexin-A in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in vivo and in vitro in male rats. *J Neuroendocrinol* 2001; 13(6): 561–6.

12. Sarchielli E, Comeglio P, Squecco R, Ballerini L, Mello T, Guarnieri G, et al. Tumor Necrosis Factor- α Impairs Kisspeptin Signaling in Human Gonadotropin-Releasing Hormone Primary Neurons. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(1): 46–56.
13. Groti Antič Kristina, Jensterle Sever Mojca. Pozno nastali hipogonadizem. *Farm Vestn* 2020; 71(4): 286–93.
14. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020(5): 970–87.
15. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009; 12(1): 5–12.
16. Free & Bioavailable Testosterone calculator [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Dostopno na: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.
17. Kim C, Barrett-Connor E, Aroda VR, Mather KJ, Christophi CA, Horton ES, et al. Testosterone and depressive symptoms among men in the Diabetes Prevention Program. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 72: 63–71.
18. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes* 2010; 34(9): 1396–403.
19. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex Hormones and Sexual Function in Obese Men Losing Weight. *Obes Res* 2003; 11(6): 689–94.
20. Khoo J, Piantadosi C, Duncan R, Worthley SG, Jenkins A, Noakes M, et al. Comparing Effects of a Low-energy Diet and a High-protein Low-fat Diet on Sexual and Endothelial Function, Urinary Tract Symptoms, and Inflammation in Obese Diabetic Men. *J Sex Med* 2011; 8(10): 2868–75.
21. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* 2017; 8(5): 8947–79.
22. Kumagai H, Yoshikawa T, Zempo-Miyaki A, Myoenzono K, Tsujimoto T, Tanaka K, et al. Vigorous Physical Activity is Associated with Regular Aerobic Exercise-Induced Increased Serum Testosterone Levels in Overweight/Obese Men. *Horm Metab Res* 2018; 50(1): 73–9.
23. Armamento-Villareal R, Aguirre LE, Qualls C, Villareal DT. Effect of lifestyle intervention on the hormonal profile of frail, obese older men. *J Nutr Health Aging* 2016; 20(3): 334–40.
24. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 101102.

25. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 927859.
26. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, Licchelli B, De Pergola G, Sabbà C, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* 2015; 3(6): 1094–103.
27. Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect* 2019; 8(3): 195–202.
28. Graybill S, Hatfield J, Kravchenko M, Beckman D, Tate J, Beauvais A, et al. Neutral effect of exenatide on serum testosterone in men with type 2 diabetes mellitus: A prospective cohort. *Andrology* 2021; 9(3): 792–800.
29. La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Aversa A. Sexual and Reproductive Outcomes in Obese Fertile Men with Functional Hypogonadism after Treatment with Liraglutide: Preliminary Results. *J Clin Med* 2023; 12(2): 672.
30. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. *JAMA* 2020; 324(9): 879.
31. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23(4): 390–408.
32. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A, Martínez E, Granada ML, Balibrea JM, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obes Surg* 2012; 22(12): 1835–42.
33. Machado FP, Rhoden EL, Pioner SR, Halmenschlager G, de Souza LVB, Lisot BC, et al. Weight Loss Through Bariatric Surgery in Men Presents Beneficial Effects on Sexual Function, Symptoms of Testosterone Deficiency, and Hormonal Profile. *Sex Med* 2021; 9(4): 100400.
34. Dhindsa S, Ghanim H, Jenkins T, Inge TH, Harmon CM, Ghoshal A, et al. High prevalence of subnormal testosterone in obese adolescent males: reversal with bariatric surgery. *Eur J Endocrinol* 2022; 186(3): 319–27.
35. Al Qurashi AA, Qadri SH, Lund S, Ansari US, Arif A, Durdana AR, et al. The effects of bariatric surgery on male and female fertility: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg* 2022; 80: 103881.
36. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Lessons from the testosterone trials. *Endocr Rev* 2018; 39(3): 369–86.

37. Laitinen EM, Hero M, Vaaralahti K, Tommiska J, Raivio T. Bone mineral density, body composition and bone turnover in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Androl* 2012; 35(4): 534–40.
38. Liu C, Wu D, Zhang JF, Xu D, Xu WF, Chen Y, et al. Changes in Bone Metabolism in Morbidly Obese Patients After Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Obes Surg* 2016; 26(1): 91–7.
39. Lupoli R, Lembo E, Saldalamacchia G, Avola CK, Angrisani L, Capaldo B. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World J Diabetes* 2017; 8(11): 464–74.
40. Saad F, Doros G, Haider KS, Haider A. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes* 2020; 44(6): 1264–78.
41. Yassin A, Haider A, Haider KS, Caliber M, Doros G, Saad F, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care* 2019; 42(6): 1104–11.
42. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(1): 82–91.
43. Yassin A, Almeahmadi Y, Saad F, Doros G, Gooren LJ. The author's reply: changing testosterone had no direct effect on HbA1c or weight in diabetic men when TRT was interrupted and then resumed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85(3): 500–1.
44. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003; 6(1): 1–7.
45. Corrales JJ, García-Berrocal B. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism* 2004; 53(5): 666–72.
46. Grabner M, Hepp Z, Raval A, Tian F, Khera M. Topical Testosterone Therapy Adherence and Outcomes Among Men With Primary or Secondary Hypogonadism. *J Sex Med* 2018; 15(2): 148–58.
47. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2013; 30(6): 726–33.
48. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1): 32–45.

49. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Bracken K, Handelsman DJ, Inder WJ, Stuckey BGA, et al. Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(8): e3143–58.
50. Groti Antičič K, Antičič B, Žuran I, Pfeifer M. Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial). *Aging Male* 2020; 23(5): 1442–54.
51. Corona G, Guaraldi F, Rastrelli G, Sforza A, Maggi M. Testosterone Deficiency and Risk of Cognitive Disorders in Aging Males. *World J Mens Health* 2021; 39(1): 9–18.
52. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Aceves-Martins M, Gillies K, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2022; 3(6): e381–93.
53. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 172(3): 920–2.

KAKO ZDRAVIMO SINDROM BLAGEGA AVTONOMNEGA IZLOČANJA KORTIZOLA

Katarina Mlekuš Kozamernik

IZVLEČEK

Sindrom blagega avtonomnega izločanja kortizola (*angl.* mild autonomous cortisol secretion, MACS) je biokemijsko potrjeno čezmerno izločanje kortizola pri ljudeh, ki imajo z morfološkimi preiskavami naključno ugotovljeno tumorsko spremembo (incidentalom) v eni ali obeh nadledvičnih žlezah in nimajo klasičnih kliničnih manifestacij Cushingovega sindroma. Blag presežek kortizola je povezan z večjo pojavnostjo sladkorne bolezni tipa 2, hipertenzije, hiperlipidemije, osteoporoze, srčno-žilnih zapletov in depresije ter s povečano umrljivostjo.

Razširjenost (prevalenco) MACS v splošni populaciji ocenjujejo na 1–2 %, pri ljudeh z adenomi nadledvičnih žlez pa znaša 20–50 %. Diagnozo postavimo z 1-miligramskim deksametazonskim testom, s katerim ocenjujemo raven kortizola po testu. Odločitev o načinu zdravljenja MACS ni vedno enostavna. Na voljo sta kirurško zdravljenje, torej adrenalektomija, in konzervativno zdravljenje, predvsem zdravljenje zapletov presežka kortizola. Odločanje o načinu zdravljenja je timsko. Upoštevamo starost, spol, splošno stanje in želje bolnika, število zapletov, povezanih z avtonomnim izločanjem kortizola, enostransko ali obojestransko prisotnost sprememb v nadledvičnih žlezah in stopnjo tveganja kirurškega posega. Pri izbranih bolnikih s težko obvladljivimi zapleti presežka kortizola, pri katerih splošno stanje ne dopušča kirurškega zdravljenja, uvedemo poskusno zdravljenje z zaviralci steroidogeneze (metirapon, ketokonazol, levoketokonazol in osilodrostat) ali z antagonisti glukokortikoidnih receptorjev (mifepriston in relakorilant).

UVOD

Sindrom blagega avtonomnega izločanja kortizola (*angl.* mild autonomous cortisol secretion, MACS) srečamo pri bolnikih z incidentalomi nadledvičnih žlez in biokemijsko potrjenim čezmernim izločanjem kortizola, ki nimajo klasičnih kliničnih manifestacij Cushingovega sindroma (zlasti brez katabolnih značilnosti, npr. proksimalne mišične šibkosti, strij, hitrega nastanka modric itd.) (1, 2). Nekateri MACS imenujejo tudi »subklinični Cushingov sindrom« ali »subklinični hiperkortizolizem«, vendar je izraz »subklinični« zavajajoč, saj imajo bolniki z MACS bolj pogosto sladkorno bolezen tipa 2, hipertenzijo, hiperlipidemijo, osteoporozo, srčno-žilne zaplete, depresijo in povečano umrljivost kot vrstniki brez MACS (3, 4). V literaturi zasledimo tudi izraz »predklinični Cushingov sindrom«, a je tudi izraz »predklinični« zavajajoč, saj bolniki z MACS skoraj nikoli ne razvijejo Cushingovega sindroma (< 1 %). Zato MACS obravnavamo kot samostojno kronično bolezen (4–6). Najnovejši predlog je poimenovanje »sindrom avtonomnega izločanja kortizola z metabolnimi posledicami« (*angl.* metabolic autonomous cortisol secretion, MACS), ki poudarja pogoste presnovne zaplete sindroma. Če gre za presežek kortizola samo biokemijsko in brez kliničnih zapletov, stanje imenujemo »tiho avtonomno izločanje kortizola« (*angl.* silent autonomous cortisol secretion, SACS) ali »skriti hiperkortizolizem« (*angl.* hidden hypercortisolism, HidHyCo) (7).

DIAGNOSTICIRANJE

Za opredelitev izločanja kortizola iz nadledvičnih žlez uporabljamo supresijski 1-miligramski deksametazonski test (*angl.* dexamethasone suppression test, DST), pri katerem preiskovanec ob 23. uri zaužije 1 mg deksametazona, naslednji dan ob 8. uri zjutraj pa sledi odvzem krvi za določitev vrednosti kortizola.

Ker je izločanje kortizola iz sprememb v nadledvičnih žlezah biološki kontinuum, težko jasno opredelimo mejno raven kortizola po DST, nad katero je tveganje dolgoročnih zapletov povečano. Evropske smernice iz leta 2016 opredeljujejo avtonomno izločanje kortizola kot raven kortizola (po DST) > 138 nmol/l (> 5,0 µg/dl), »možno« avtonomno izločanje kortizola kot raven kortizola 51–138 nmol/l (1,9–5,0 µg/dl) in normalno raven kortizola kot raven kortizola ≤ 50 nmol/l (≤ 1,8 µg/dl) (8). Glede na trenutno dostopne podatke, ki bodo upoštevani tudi v posodobljenih evropskih smernicah, lahko z gotovostjo izključimo avtonomno izločanje kortizola, če je raven kortizola po DST ≤ 50 nmol/l (≤ 1,8 µg/dl) (9).

Kot vsako testiranje lahko tudi DST vodi do lažno pozitivnih rezultatov ali lažno negativnih rezultatov (Tabela 1 in Tabela 2).

Tabela 1: Razlogi za lažne izvide deksametazonskega testa. Prirejeno po (10).

Lažno pozitivni izvidi (lažno neustrezna supresija kortizola)
hiperkortizolemija, ki ni povezana s Cushingovim sindromom:
– debelost
– stres
– alkoholizem
– psihiatrične bolezni (depresija, anoreksija nervoza, manija)
– povišana raven kortizol vežočega globulina (<i>angl.</i> cortisol-binding globulin, CBG): terapija z estrogenom, nosečnost, hipertiroza)
– odpornost na glukokortikoide
laboratorijske napake, interferenca
prenizka raven deksametazona v obtoku:
– slabo sodelovanje bolnika
– slaba absorpcija deksametazona
– pospešena razgradnja deksametazona (induktorji jetrnih encimov, npr. karbamazepin)
Lažno negativni rezultati (lažno ustrezna supresija kortizola)
kronična ledvična bolezen (očistek kreatinina < 15 ml/min)
upočasnjena razgradnja deksametazona

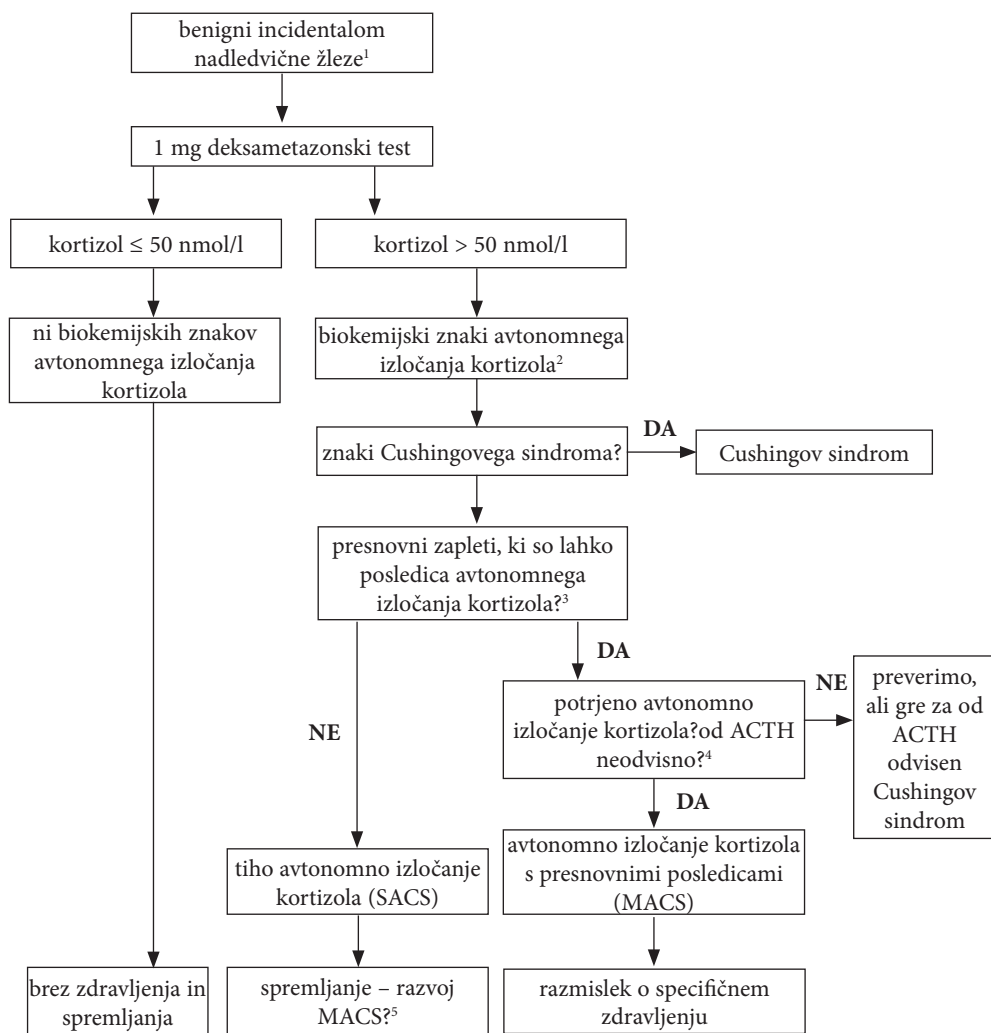
Tabela 2: Zdravila, ki vplivajo na rezultate 1-miligramskega deksametazonskega testa. Prirejeno po (11).

Zdravila, ki pospešijo razgradnjo deksametazona z indukcijo CYP 3A4
fenobarbital
fenitoin
karbamazepin
primidon
rifampin
rifapentin
etosuksimid
pioglitazon
Zdravila, ki upočasnijo razgradnjo deksametazona z zavoro CYP 3A4
aprepitant
itrakonazol
ritonavir
fluoksetin
diltiazem
cimetidin
Zdravila, ki povišajo CBG in s tem raven celokupnega kortizola v serumu
estrogeni
mitotan
Zdravila, ki povzročajo lažno visoko vrednost UFC
karbamazepin
fenofibrat
nekateri sintetični glukokortikoidi
učinkovine, ki zavirajo 11 β -HSD2 (sladki koren, karbenoksolon)

Legenda: CBG – kortizol vežoč globulin (angl. cortisol-binding globulin), UFC – prosti kortizol v 24-urnem urinu (angl. urinary free cortisol), 11 β -HSD2 – 11 β -hidroksisteroidna dehidrogenaza tipa 2.

Pri bolnikih, ki imajo raven kortizola po DST > 50 nmol/l ($> 1,8$ µg/dl), za dokaz MACS preiskavo ponovimo, nato pa določimo vrednost adrenokortikotropina (ACTH) za potrditev, da je izločanje kortizola neodvisno od ACTH. Če pri bolniku z incidentalomom nadledvične žleze potrdimo avtonomno izločanje kortizola, lahko namreč zmotno zaključimo, da je izvor kortizola sprememba v nadledvični žlezi, čeprav gre v resnici za izločanje kortizola, odvisno od ACTH (najpogostejše Cushingova bolezen, tj. avtonomno izločanje ACTH iz tumorja hipofize). Točne mejne vrednosti ACTH, ki bi zanesljivo nakazovale od ACTH odvisno izločanje kortizola in od ACTH neodvisno avtonomno izločanje kortizola, niso znane. Ko je raven ACTH zavrta pod mejo detekcije laboratorijske metode, smo lahko prepričani, da gre za izločanje kortizola, ki je neodvisno od ACTH. Nekateri avtorji menijo, da to velja za vse vrednosti $< 2,2$ pmol/l (10 pg/ml) (3). Vrednosti ACTH $> 4,4$ pmol/l (20 pg/ml) nakazujejo od ACTH odvisno avtonomno izločanje kortizola (12). Pri vrednostih v sivem območju, tj. 2,2–4,4 pmol/l (10–20 pg/ml), predlagajo stimulacijski test CRH (*angl.* corticotropin-releasing hormone) (3). Test CRH poteka tako, da odvzamemo kri za določanje vrednosti ACTH in kortizola pri –15 minutah in 0 minutah, nato vbrizgamo CRH v odmerku 1 mg/kg kot intravenski bolus ter na koncu odvzamemo kri za določanje kortizola in ACTH čez 15 minut, 30 minut, 60 minut, 90 minut in 120 minut. Povečanje vrednosti ACTH za vsaj 35–50 % in povečanje vrednosti kortizola za vsaj 20 % kažeta na hipofizni izvor hiperkortizolemije (13, 14), medtem ko na podlagi vrednosti ACTH po testu CRH $< 6,6$ pmol/l (30 pg/ml) izključimo od ACTH odvisno hiperkortizolemijo (15).

Kot pomoč pri razlikovanju med ACTH-odvisnim in ACTH-neodvisnim avtonomnim izločanjem kortizola nekateri predlagajo tudi določanje vrednosti DHEA-S v kombinaciji z ACTH, saj ACTH spodbudi izločanje DHEA-S. Pri avtonomnem izločanju kortizola iz nadledvičnih žlez pričakujemo nizke ali zavrte vrednosti ACTH, zato so tudi vrednosti DHEA-S načelno nizke, a moramo upoštevati starosti in spolu prilagojene referenčne vrednosti DHEA-S (16). Diagnostični algoritem MACS prikazujemo na Sliki 1.



Slika 1: Sindrom blagega avtonomnega izločanja kortizola – diagnostični algoritem.
 Prirejeno po (17).

Opombe: ¹benigna sprememba glede na morfološke značilnosti; ²obvezno preverimo verjetnost lažno pozitivnih rezultatov; ³sladkorna bolezen, hipertenzija, dislipidemija in osteoporoza; ⁴nizka ali zavrta jutranja raven ACTH; ⁵letni pregled za oceno presnovnih zapletov, ki so lahko posledica avtonomnega izločanja kortizola.

RAZŠIRJENOST

Razširjenost (prevalenco) MACS v splošni populaciji ocenjujejo na 1–2 % (17). Pri starejših od 60 let je prevalenca ocenjena na 2 % in je pri bolnikih s slabo urejeno arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in osteoporozo še višja (7, 18). Od 20 % do 50 % adenomov nadledvičnih žlez v določeni meri avtonomno izloča kortizol (19). Presežek kortizola je bolj pogost (22–42 %) pri bolnikih z obojestranskimi adenomi nadledvičnih žlez in pri tumorjih, ki so večji od 2,4 cm (17, 20).

ZAPLETI

Bolniki z MACS imajo pogostejše povišano odpornost tkiv na inzulin, sladkorno bolezen tipa 2, dislipidemijo, povečan delež maščobnega tkiva, manj mišične mase, hipertenzijo in povečan levi ventrikel, prav tako osteoporozo in nizkopražne zlome (4, 21). Ugotovili so tudi povezavo med MACS ter višjo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov in višjo umrljivostjo (21, 22).

Nekateri podatki kažejo, da obseg zapletov pri MACS ni odvisen le od ravni izločanja kortizola, ampak tudi od periferne aktivacije kortizona v kortizol preko encima 11 β -hidroksisteroidne dehidrogenaze (11 β -HSD) in od občutljivosti celičnih glukokortikoidnih receptorjev (23, 24).

ZDRAVLJENJE

Podatkov o učinkovitosti zdravljenja MACS je relativno malo. Mnenja glede kirurškega zdravljenja (adrenalektomija) in konzervativnega zdravljenja so različna. Bistveno je, da prepoznamo tiste bolnike, pri katerih je kirurško zdravljenje relativno netvegano in hkrati omogoča ozdravitev (ali vsaj bistveno boljše urejenost) kroničnih bolezni, ki so posledica MACS.

Evropske smernice iz leta 2016 priporočajo adrenalektomijo pri bolnikih z MACS (kortizol po DST > 138 nmol/l ali 5,0 μ g/dl), ki imajo vsaj dve pridruženi bolezni oz. vsaj dva zapleta, ki sta potencialno povezana s presežkom kortizola (npr. sladkorna bolezen tipa 2, hipertenzija, debelost, osteoporozo), pri čemer je vsaj en zaplet slabo urejen (8).

Pričakujemo, da bo v posodobljenih evropskih smernicah mejna raven kortizola po DST, pri kateri utemeljeno razmišljamo o kirurškem zdravljenju, > 50 nmol/l (> 1,8 μ g/dl). Pri odločanju glede adrenalektomije moramo upoštevati zaplete, ki so povezani z MACS, tj. njihovo število, progresivnost in urejenost, ter okvare tarčnih organov.

Pri določenih bolnikih z obojestranskimi spremembami in MACS smernice iz leta 2016 priporočajo enostransko adrenalektomijo dominantne spremembe, o čemer presodimo glede na bolnikovo starost, stopnjo presežka kortizola, splošno bolnikovo stanje, pridružene bolezni in bolnikove preference (8). V raziskavi, v kateri so primerjali stopnjo preživetja med skupino oseb z neaktivnimi adenomi nadledvičnih žlez, skupino z možnim avtonomnim izločanjem kortizola in skupino s prepričljivim avtonomnim izločanjem kortizola, so pokazali, da so razlike bolj izrazite pri ženskah, zlasti pri mlajših od 65 let, pri katerih je preživetje z MACS bistveno slabše kot sicer (6). Podatki dokazujejo, da moramo pri presoji glede kirurškega zdravljenja upoštevati tudi starost in spol.

Kirurško zdravljenje (adrenalektomija)

Adrenalektomijo lahko opravimo laparoskopsko, endoskopsko s posteriornim pristopom ali kot odprt poseg. Laparoskopska adrenalektomija je v primerjavi z odprto adrenalektomijo povezana z manj bolečinami, krajšim trajanjem bolnišničnega zdravljenja, manjšo izgubo krvi in hitrejšim okrevanjem (25). Ker po kirurškem zdravljenju pričakujemo odpoved druge nadledvične žleze, že med posegom in po njem nadomeščamo glukokortikoide, s čimer želimo preprečiti razvoj adrenalne krize. Po posegu bolniki potrebujejo redne preglede pri endokrinologu do vzpostavitve normalnega delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvične žleze, kar potrdimo z dovolj visoko bazalno vrednostjo kortizola oz. z ustreznim povečanjem vrednosti kortizola ob hitrem ACTH testu.

Pri bolnikih z MACS se po adrenalektomiji izboljšata vrednost krvnega tlaka in presnovna urejenost pa tudi tveganje srčno-žilnih bolezni je nižje kot pri bolnikih, ki so zdravljeni konzervativno (26). S kirurškim posegom izboljšamo tudi kakovost kosti, zmanjšamo tveganje zlomov vretenc, in sicer ne glede na starost, spol, izhodiščno mineralno kostno gostoto in morebitne predhodne zlome (27).

Pri bolnikih z MACS so ugotovili nižje ravni sklerostina, ki odraža slabše delovanje in manjše število osteocitov, in je dober napovednik nizke mineralne kostne gostote pri MACS. Po adrenalektomiji porastejo vrednosti označevalcev kostne prenove, kar kaže na izboljšanje kostnega metabolizma (28).

Tveganje zapletov med posegom in po njem je višje pri starejših bolnikih z več pridruženimi boleznimi. Bolniki z visokim indeksom telesne mase in z večjimi tumorji imajo višje tveganje zapletov med posegom, po posegu pa ne (29).

Konzervativno zdravljenje

Konzervativno zdravljenje svetujemo večini bolnikov z MACS in obojestranskimi spremembami v nadledvičnih žlezah, saj je adrenalektomija dominantne spremembe povezana z velikim številom relapsov presežka kortizola (1). Konzervativni pristop je na mestu tudi pri bolnikih, ki zavračajo kirurški poseg, in pri bolnikih, pri katerih izvedba posega zaradi različnih dejavnikov (npr. starosti, visokega tveganja kirurških zapletov)

ni varna. V večini priporočamo zgolj skrbno zdravljenje zapletov MACS (hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, dislipidemija in osteoporoza) v skladu z veljavnimi priporočili pod nadzorom izbranega zdravnika in z rednimi kontrolnimi pregledi enkrat na leto.

Izbrani zdravnik po presoji opravi 24-urno merjenje krvnega tlaka (ali vsaj pregleda dnevnik meritev krvnega tlaka v domačem okolju) in OGTT ter določi vrednosti HbA1c in lipidogram. Bolnika napoti tudi na merjenje mineralne kostne gostote z denzitometrijo (*angl.* dual-energy x-ray absorptiometry, DXA) in v primeru zmanjšanja telesne višine za več kot 4 cm od mladosti še na rentgensko slikanje (RTG) prsne in ledvene hrbtenice. Svetujemo tudi oceno tveganja za zlome z uporabo orodja FRAX (*angl.* fracture risk assessment tool). Če izbrani zdravnik ugotovi, da je prišlo do klinično pomembnih sprememb, ki bi jih lahko povezali z MACS, bolnika, ki je kandidat za kirurško zdravljenje ali usmerjeno zdravljenje z zdravili, za znižanje učinkov kortizola ponovno napoti k endokrinologu.

Ker je na voljo le nekaj manjših raziskav, v katerih so analizirali vpliv zaviralcev steroidogeneze na vrednost biokemijskih parametrov in klinično sliko bolnikov z MACS (30, 31), jih za zdaj uporabljamo izjemoma. V osnovi gre za nenamensko uporabo zdravil, saj so uradno registrirana za zdravljenje Cushingovega sindroma. Najpomembnejše so učinkovine, ki zavirajo 11 β -hidroksilazo, preko katere se 11-deoksikortizol pretvarja v kortizol (npr. metirapon, ketokonazol, levoketokonazol in osilodrostat).

Pri uporabi zaviralcev steroidogeneze moramo biti pozorni na tveganje odpovedi nadledvičnih žlez, ki se klinično kaže s hudo utrujenostjo, anoreksijo, slabostjo, bruhanjem, hipotenzijo, hiperkalemijo, hiponatremijo in hipoglikemijo (32). Neželeni učinki metirapona so podaljšanje intervala QTc, hipertenzija kot posledica čezmernega izločanja deoksikortikosterona ter hirsutizem in akne zaradi presežka prekursorjev androgenov (33). Ketokonazol je lahko hepatotoksičen, in sicer neodvisno od odmerka in trajanja zdravljenja, včasih pa povzroči tudi bistvene spremembe v koncentraciji zdravil, ki se presnavljajo preko CYP3A4. Zavira tudi gonadno steroidogenezo, kar povzroči hipogonadizem (34). Danes imamo na voljo tudi osilodrostat, potenten zaviralec 11 β -hidroksilaze, ki ga uporabljamo predvsem za zdravljenje Cushingove bolezni, vendar podatkov o zdravljenju MACS zaenkrat še nimamo (35).

Pri odločanju o vrsti konzervativnega zdravljenja MACS moramo upoštevati morebitne neželene učinke. Pri ženskah tako raje uporabimo ketokonazol, ker se po metiraponu lahko poslabša hirsutizem, medtem ko je pri moških metirapon boljše izbira, saj ketokonazol povzroči hipogonadizem. Ketokonazolu se izogibamo tudi pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki se presnavljajo preko CYP3A4 P450. Če imajo bolniki ob zdravljenju s ketokonazolom povišane vrednosti jetrnih encimov, raje uporabimo metirapon (36).

Na voljo sta tudi antagonista glukokortikoidnih receptorjev (GR) mifepriston in relakorilant, a pri nas še nista v rutinski klinični rabi. Mifepriston je neselektivni GR-antagonist, ki so ga prvič preučevali pri šestih bolnikih z MACS v obdobju štirih tednov. Pri dveh bolnikih so ugotovili pomembno zmanjšanje odpornosti tkiv

na inzulin in zmanjšanje srčno-žilnega tveganja (37). Pri bolnikih, ki prejemajo blokatorje GR, lahko učinkovitost in varnost zdravljenja nadzorujemo samo klinično, saj določanje vrednosti biokemijskih kazalnikov, kot je raven kortizola, niso v pomoč. Ko se razvije odpoved nadledvičnih žlez, zdravljenje z mifepristonom ukinemo in zaradi blokade GR nadomeščamo glukokortikoide v visokih odmerkih (38).

ZAKLJUČEK

MACS ni predstopnja Cushingovega sindroma, ampak samostojna entiteta, ki pri bolnikih lahko vodi do razvoja več kroničnih bolezni in zapletov, kot so visoka odpornost na inzulin, sladkorna bolezen tipa 2, hipertenzija, hiperlipidemija, osteoporoza, srčno-žilni zapleti in depresija. Diagnosticiranje je lahko zelo zahtevno. Zlasti pred morebitnim kirurškim zdravljenjem moramo potrditi, da je avtonomno izločanje kortizola neodvisno od ACTH. Pri ustrezno izbranih bolnikih je adenalektomija varen in učinkovit način zdravljenja, saj lahko bistveno izboljša urejenost kroničnih bolezni ali jih celo ozdravi.

Zaradi velike razširjenosti MACS kirurško zdravljenje ni izvedljivo pri vseh bolnikih, pri nekaterih bolnikih pa je povezano s previsokim tveganjem, ki ne odtehta pričakovanih koristi. V teh primerih je učinkovito konzervativno zdravljenje kroničnih zapletov. To je zaenkrat večinoma enako kot pri osebah brez MACS, a bo v prihodnosti verjetno bolj pogosto vključevalo usmerjeno zdravljenje blagega presežka kortizola z zaviralci steroidogeneze in antagonisti glukokortikoidnih receptorjev.

LITERATURA

1. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A, Gaudio A, Gennari L, Scillitani A, et al. Management and Medical Therapy of Mild Hypercortisolism. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11521.
2. Araujo-Castro M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine* 2019; 64(1): 1–13.
3. Chiodini I. Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1223–36.
4. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5): 396–405.
5. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al. Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171(2): 107–16.

6. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, Bancos I, Patrova J, Vassiliadi DA, et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(7): 499–508.
7. Giovanelli L, Aresta C, Favero V, Bonomi M, Cangiano B, Eller-Vainicher C, et al. Hidden hypercortisolism: a too frequently neglected clinical condition. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(8): 1581–96.
8. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(2): G1–34.
9. Kjellbom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, Löndahl M, Olsen H. Association Between Mortality and Levels of Autonomous Cortisol Secretion by Adrenal Incidentalomas : A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2021; 174(8): 1041–9.
10. Gilbert R, Lim EM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Biochem Rev* 2008; 29(3): 103–6.
11. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1526–40.
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5593–602.
13. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(5): 1308–12.
14. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(6): 718–24.
15. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138(12): 980–91.
16. Carafone LE, Zhang CD, Li D, Lazik N, Hamidi O, Hurtado MD, et al. Diagnostic Accuracy of Dehydroepiandrosterone Sulfate and Corticotropin in Autonomous Cortisol Secretion. *Biomedicines* 2021; 9(7): 741.
17. Delivanis DA, Athimulam S, Bancos I. Modern Management of Mild Autonomous Cortisol Secretion. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106(6): 1209–21.

18. Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma – follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(3): 419–23.
19. Singh S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, LeBrasseur N, Bancos I. Frailty in Patients With Mild Autonomous Cortisol Secretion is Higher Than in Patients with Nonfunctioning Adrenal Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(9): e3307–15.
20. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(1): 37–45.
21. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 827–34.
22. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4462–70.
23. Morgan SA, Hassan-Smith ZK, Lavery GG. Mechanisms in endocrinology: Tissue-specific activation of cortisol in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(2): R83–89.
24. Motavalli R, Majidi T, Pourlak T, Abediazar S, Shoja MM, Zununi Vahed S, et al. The clinical significance of the glucocorticoid receptors: Genetics and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021; 213: 105952.
25. Elfenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, Scheri RP. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons-National Surgery Quality Improvement Project. *J Surg Res* 2013; 184(1): 216–20.
26. Morelli V, Frigerio S, Aresta C, Passeri E, Pugliese F, Copetti M, et al. Adrenalectomy Improves Blood Pressure and Metabolic Control in Patients With Possible Autonomous Cortisol Secretion: Results of a RCT. *Front Endocrinol* 2022; 13: 898084.
27. Salcuni AS, Morelli V, Eller Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, Spada A, et al. Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(3): 261–9.
28. Athimulam S, Delivanis D, Thomas M, Young WF, Khosla S, Drake MT, et al. The Impact of Mild Autonomous Cortisol Secretion on Bone Turnover Markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(5): 1469–77.
29. Srougi V, Barbosa JAB, Massaud I, Cavalcante IP, Tanno FY, Almeida MQ, et al. Predictors of complication after adrenalectomy. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol* 45(3): 514–22.

30. Debono M, Harrison RF, Chadarevian R, Gueroult C, Abitbol JL, Newell-Price J. Resetting the Abnormal Circadian Cortisol Rhythm in Adrenal Incidentaloma Patients With Mild Autonomous Cortisol Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3461–9.
31. Comte-Perret S, Zanchi A, Gomez F. Long-term low-dose ketoconazole treatment in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014; 140083.
32. Castinetti F, Nieman LK, Reincke M, Newell-Price J. Approach to the Patient Treated with Steroidogenesis Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(7): 2114–23.
33. Al-Salama ZT. Metyrapone in Cushing's syndrome: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect* 2021; 37(9): 393–406.
34. How best to monitor the specific side effects of medical treatments of Cushing's disease - ScienceDirect [Internet]. [cited 2023 May 23]. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X22001051>
35. Perosevic M, Tritos NA. Clinical Utility of Osilodrostat in Cushing's Disease: Review of Currently Available Literature. *Drug Des Devel Ther* 2023; 17: 1303–12.
36. Daniel E, Newell-Price JDC. Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(6): R263–80.
37. Debono M, Chadarevian R, Eastell R, Ross RJ, Newell-Price J. Mifepristone reduces insulin resistance in patient volunteers with adrenal incidentalomas that secrete low levels of cortisol: a pilot study. *PloS One* 2013; 8(4): e60984.
38. Sai K, Lal A, Lakshmi Maradana J, Velamala PR, Nitin T. Hypokalemia associated with mifepristone use in the treatment of Cushing's syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019; 2019: 19–0064.

GENETIKA NIZKE RASTI

Katarina Štajer, Jasna Šuput Omladič, Primož Kotnik

IZVLEČEK

Najbolj preučevana hormonska os, ki vpliva na rast, je os rastni hormon–inzulinu podoben rastni dejavnik 1. Motnje v uravnavanju, izločanju, transportu ali delovanju rastnega hormona ali inzulinu podobnega rastnega dejavnika so med pogostejšimi vzroki nizke rasti. Proces endohondralne osifikacije in senescence, ki potekata v rastni plošči, sta vodilna mehanizma linearne rasti pri človeku. Pri njunem uravnavanju poleg osi rastni hormon–inzulinu podoben rastni dejavnik 1 sodelujejo številni parakrini in znotrajcelični dejavniki, ki pomembno vplivajo na linearno rast.

Z razvojem molekularnogenetskih metod, ki so bolj natančne, hitreje in cenejše, se je močno povečala dostopnost genetske analize vzrokov nizke rasti. Opredelitev točno določenega vzroka, ki pri posamezniku vodi v nizko rast, omogoča bolj personalizirano zdravljenje s humanim rekombinantnim rastnim hormonom kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Na ta način povečamo varnost in učinkovitost zdravljenja. Opredelitev točnega vzroka omogoča tudi zgodnjo prepoznavo in natančno obravnavo morebitnih pridruženih bolezni. Po drugi strani pa z opredelitvijo vzroka, pri katerem zdravljenje sploh ne bi bilo učinkovito, tega niti ne pričnemo izvajati.

UVOD

Linearno rast pri ljudeh uravnavajo različni dejavniki – od obdobja embrionalnega razvoja, otroštva in mladostništva do končne telesne višine, ki jo dosežemo v zgodnji odraslosti. V obdobju embrionalnega razvoja na rast vplivajo inzulin in rastni dejavniki, pomembno vlogo pa imajo tudi zdravstveno stanje matere, prehrana matere in delovanje posteljice. V zgodnjem otroštvu postane os rastni hormon–inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (*angl.* insulin-like growth factor 1, RH-IGF-1) glavni pogon za linearno rast. V obdobju pubertete imajo pri pospešeni rasti pomembno vlogo spolni hormoni in hkrati vplivajo na zapiranje rastnih špranj, kar zaznamuje konec linearne rasti.

Na linearno rast vplivajo tudi številni genetski dejavniki, ki niso neposredno povezani z osjo RH-IGF-1. V novejših raziskavah so v primerih kostne displazije in t. i. idiopatske nizke rasti (*angl.* idiopathic short stature, ISS) ugotavljali pomembno vlogo lokalnih dejavnikov v rastni coni (1–3).

Telesna višina je poligenetska značilnost. Čeprav na linearno rast pomembno vpliva okolje, ocenjujejo, da genetski vzroki pojasnjujejo približno 60 % variabilnosti v telesni višini. Z asociacijskimi raziskavami na celotnem genomu so opredelili več sto lokusov, ki so pri ljudeh povezani s telesno višino, v novejših raziskavah pa so zaradi vse lažje dostopnosti genetskih preiskav odkrili številne nove monogenetske vzroke nizke rasti. Ugotavljanje genetskih vzrokov nizke rasti ni pomembno le z raziskovalnega vidika, ampak tudi pri postavitvi diagnoze in odločanju o uvedbi zdravljenja, dolgoročnem vodenju bolnikov in opredelitvi napovedi izida bolezni (1, 2). V Tabeli 1 navajamo povzetek genetskih vzrokov nizke rasti s pridruženimi kliničnimi in biokemijskimi značilnostmi.

Molekularnogenetska analiza je vse bolj pomembno diagnostično orodje pri obravnavi otrok z nizko rastjo. Kandidati, pri katerih opravimo diagnosticiranje, so predvsem tisti z izrazito nizko rastjo (telesna višina $< -2,5$ SD) in z bližnjimi družinskimi člani, ki so prav tako nizke rasti (dominantni vzorec dedovanja) in imajo dodatne klinične značilnosti, skladne z genetskimi vzroki nizke rasti (predvsem disproportionalno rast). Nova spoznanja na tem področju nas napeljujejo, da nabor otrok z nizko rastjo, pri katerih izvajamo genetsko analizo, vse bolj širimo.

MOTNJE V OSI RH-IGF-1

Na rast lahko vplivajo spremembe na različnih ravneh osi RH-IGF-1. Genetske spremembe lahko povzročijo motnje v embrionalnem razvoju hipofize, zato so anatomske spremembe pogosto vzrok hkratnih motenj v več hormonskih oseh. Spremembe v osi hipotalamus-hipofiza lahko povzročajo tudi motnje v sintezi in sproščanju RH. Motnje se lahko pojavijo na ravni receptorjev v tarčnih tkivih, kar je vzrok odpornosti na rastni hormon (RH) ali inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (*angl.* insulin-like growth factor 1) in se pogosto kaže kot zastoj rasti že v maternici (intrauterino) (2).

Pomanjkanje RH

V sklopu pomanjkanja RH razlikujemo izolirano pomanjkanje RH in kombinirano pomanjkanje hormonov hipofize (KPHH). Monogenetski vzroki so prisotni pri 10 % posameznikov s pomanjkanjem RH, njihov delež pa je še večji, če gre za pomanjkanje več hormonov hipofize. Opredeljevanje genetskih vzrokov pomanjkanja RH je pomembno zaradi napovedi izida bolezni in uvajanja zdravljenja – posamezniki z opredeljenimi patogenimi spremembami v genih, ki so povezani s pomanjkanjem RH, so imeli ob uvedbi zdravljenja z rekombinantnim humanim RH (rh-RH) v povprečju nižjo telesno višino, a so pri njih opažali boljši odziv na zdravljenje (4).

Tabela 1: Genetske motnje, povezane z nizko rastjo.

Motnja/sindrom	Gen	Dedovanje	Laboratorijske vrednosti hormonov v serumu						Druge značilnosti
			RH	IGF-1	TSH	LH in FSH	ACTH	prolaktin	
izolirano pomanjkanje RH	<i>GHI</i>	AR, AD	↓	↓	-	-	-	-	
	<i>BTk</i>	XR	↓	↓	-	-	-	-	agamaglobulinemija
	<i>GHRHR</i>	AR	↓	↓	-	-	-	-	
	<i>RNPC3</i>	AR	↓	↓	↓/-	↑/-	NP	↓/-	hipoplazija sprednjega režnja hipofize
izolirano parcialno pomanjkanje RH	<i>GHSR</i>	AR, AD	variabilno	variabilno	-	-	-	-	debelost
biološka neaktivnost RH (Kowarskijev sindrom)	<i>GHI</i>	AD	↑/-	↓	-	-	-	-	nizke vrednosti IGFBP-3 in ALS
sindromska stanja s pomanjkanjem RH	<i>ALMS</i>	AR	↓/-	↓/-	↓/-	↑/-	-	-	Alströmov sindrom – pomanjkanje RH v 50 %, visoka vrednost IGFBP-2, nizka vrednost ALS
	<i>IFT172</i>	AR	-	↓	NP	NP	NP	NP	Jeune in Mainzer-Saldinov sindrom (cilio-patije) – retinopatija, metafizna displazija, hipertenzija, motnje v delovanju ledvic in jeter
	<i>POU1F1</i>	AR, AD	↓	↓	↓/-	↓/-	-	↓	motnja pubične poraščenosti
kombinirano pomanjkanje hormonov hipofize	<i>PROP1</i>	AR	↓	↓	↓	↓/-	↓/-	↓/-	hiperplazija hipofize
	<i>LHX3</i>	AR	↓	↓	↓	↓	-	↓	senzorinevralna naglušnost, motnje v cervikalnem predelu hrbtenice, kratak tog vrat
	<i>LHX4</i>	AD, AR	↓	↓	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	variabilne anatomske motnje možganov
	<i>HESX1</i>	AR, AD	↓	↓	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	hipoplazija vidnega živca, hipoplazija hipofize, nepravilnosti v srednjih strukturah možganov, odsotnost korpus kalozuma in septum pelucidum
	<i>OTX2</i>	AR, AD	↓	↓	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	razvojni zaostanek, malformacije oči – distrofija retine, hipoplazija optičnega živca, kolobom, mikroftalmija
	<i>PITX2</i>	AD	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	-	↓/-	Axenfeld-Riegerjev sindrom – kolobom, glavkom; hipoplazija sklenine, izbočen popek, anomalije možganov

Motnja/sindrom	Gen	Dedovanje	Laboratorijske vrednosti hormonov v serumu						Druge značilnosti
			RH	IGF-1	TSH	LH in FSH	ACTH	prolaktin	
kombinirano pomanjkanje hormonov hipofize	SOX2	AR	↓/-	↓/-	-	↓	-	-	malformacije oči – mikrofalmija, anoftalmija, kolobom; razvojni zaostanek, anomalije možganov, atrezija požiralnika, senzorična naglušnost, kognitivne okvare, tumorji hipofize
	SOX3 dup	XR	↓	↓	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	razvojni zaostanek
	SPR	AR	↓/-	↓/-	↓/-	-	-	-	aksialna hipotonija, distonija, spastičnost, parkinsonizem, kognitivne motnje
	GLI2	AD	↓	↓	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	holoprocencefalija, kraniofacialne ne-normalnosti, polidaktilijo, delno agenezo korpusa kalozuma, solitarni zgornji sekalec
	GLI3	AD	↓	↓	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	Pallister-Hallov sindrom – polidaktilija, asimptomatski bifidni epiglotis, hipotalamični hamartom, laringotrahealna špranja, lahko smrtna v neonatalnem obdobju zaradi adrenalne insuficience
	IGSF1	XR	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	najpogostejši genetski vzrok centralnega hipotiroidizma, makroorhidizem
	SPINK5	AR	↓/-	↓/-	NP	NP	NP	↓/-	Nethertonov sindrom – kongenitalna ihtioziforma eritrodermija, motnje las, imunska disregulacija
	FGF8	AR	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	holoprocencefalija, septooptična displazija, Moebiusov sindrom
	FGFR1	AD	↓/-	↓/-	↓/-	↓	↓/-	↓/-	hipoplazija hipofize in korpus kalozuma, okvare oči
	PROKR2	AD	↓	↓	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	septooptična displazija
	HMG2	AD	↓/-	↓/-	NP	NP	NP	NP	ektopični zadnji režnji hipofize
	GPR161	AR	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	↓/-	sindrom prekinjenega hipofiznega pečlja, razvojni zaostanek, redka poraščenost v sprednjem delu lasišča, hipotelorizem, širok koren nosu, zadebeljeni nosni krili, hipoplazija nohtov, kratak 5. prst, sindaktilija 2-3 prstov nog

Motnja/sindrom	Gen	Dedovanje	Laboratorijske vrednosti hormonov v serumu					Druge značilnosti
			RH	IGF-1	TSH	LH in FSH	ACTH	prolaktin
Rezistenca na RH	GHR	AR (AD)	↑	↓	-	-	-	-
	STAT5B	AR	↑	↓	-	-	-	↑
	STAT3	AD	↑	↓	-	-	-	-
	IL2RG	XR	-	↓	-	-	-	-
	IGF1	AR	↑	↓	-	-	-	-
	IGF2	AD, AR	variabilno	-	-	-	-	-
	IGFALS	AR	↑/-	↓	-	-	-	-
	PAPP-A2	AR	↑	↑	-	-	-	-
	IKKB	AR, AD	NP	↓	-	-	-	-
	IGFIR	AD, AR	↑/-	↑/-	-	-	-	-
Rezistenca na IGF-1								

Legenda: AR – avtosomno recesivno dedovanje; AD – avtosomno dominantno dedovanje; XR – X-vezano recesivno dedovanje; ↓ – znižana koncentracija; ↑ – višja koncentracija; – normalna koncentracija; NP – ni podatka; rh-RH, rekombinantni humani rastni hormon; SGA – majhen za gestacijsko starost (angl. small for gestational age).

Opomba*: pod dvojno črto navedeni sindromi v sklopu kombiniranega pomanjkanja hormonov hipofize s prevladujočimi nevrološkimi simptomi.

Izolirano pomanjkanje RH

Pomanjkanje RH je pomemben vzrok upočasnjene rasti in končne nizke rasti. Genetski vzroki, povezani s pomanjkanjem RH, so mutacije v genu za RH (*GH1*) ali za RH-sproščujoči hormonski receptor (*angl.* growth hormone-releasing hormone receptor, *GHRHR*) (4,5). Tovrstne mutacije povzročajo t. i. klasično pomanjkanje RH ali pomanjkanje njegovega učinka zaradi biološko neaktivnega RH (2).

Spremembe v *GH1* in *GHRHR* se dedujejo avtosomno dominantno ali recesivno. Homozigotne delecije *GH1* se izrazijo kot zelo nizke koncentracije RH v serumu, ob uvedbi zdravljenja z rh-RH pa se razvijejo protitelesa proti RH (4,5). Določene druge mutacije v *GH1* in *GHRHR* vodijo v blažje oblike izoliranega pomanjkanja RH, medtem ko mutacije v *BTK* povzročajo X-vezano recesivno izolirano pomanjkanje RH (6). Nizke koncentracije tako RH kot tudi IGF-1 in IGFBP-3 so opisovali v primerih izolirane nizke rasti s hipoplazijo sprednjega režnja hipofize pri družini s heterozigotno spremembo v *RNPC3* (7). V poročilu opisujejo bolnike s patološko spremembo v istem genu, pri katerih je prišlo do okvare v več hormonskih oseh, pri ženskah pa so opažali primarno insuficienco jajčnikov (8).

V primerih izolirane nizke rasti zaradi biološko neaktivnega RH, kot je Kowarskijev sindrom (mutacija v *GH1*), je koncentracija RH v serumu normalna ali celo nekoliko višja, vrednosti IGF-1 pa so nizke (6). Pomanjkanje aktivnega RH in s tem nizka rast se pojavljata tudi v sklopu sindromskih stanj, kot so ciliopatije, npr. Alströmov sindrom, ki je povzročen z mutacijo gena *ALMS1* (9), in sindrom nizke rasti s prikrajšavo reber, ki je posledica mutacije v genu *IFT172* (10).

Kombinirano pomanjkanje hormonov hipofize

Genetske spremembe, ki povzročijo KPHH, so bolj kompleksne od tistih, ki povzročijo izolirano pomanjkanje RH, njihova pogostost pa se med svetovnimi populacijami izrazito razlikuje (2). Najpogostejši genetski vzrok KPHH so mutacije v genih za transkripcijske dejavnike, ki so vključeni v razvoj hipofize – *PROP1*, *POU1F1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *GLI2* in *SOX3*. Pri bolnikih z izoliranim pomanjkanjem RH so v 5–45 % opisovali razvoj KPHH pozneje med spremljanjem (11,12). Slednje potrjuje pomen sledenja bolnikov z izoliranim pomanjkanjem RH ob prisotnosti ene izmed mutacij, ki povzročajo KPHH (13).

Pozna transkripcijska dejavnika *PROP1* in *POU1F1*

Transkripcijska dejavnika *PROP1* in *POU1F1* sta t. i. pozna transkripcijska dejavnika in povzročata klinične znake, specifične za okvaro hipofize z okvarami več hipofiznih hormonskih osi (14).

Najpogostejši genetski vzrok KPHH je mutacija v genu *PROP1*, ki ima vlogo pri diferenciaciji pluripotentnih celic sprednjega režnja hipofize in povzroča motnjo v delovanju predvsem somatotropnih, laktotropnih in tireotropnih celic, medtem ko je

okvara gonadotropnih in kortikotropnih celic bolj variabilna (15). Bolniki z mutacijo v *PROP1* imajo pogosto hiperplazijo hipofize (na račun povečanega intermediarnega režnja), ki je izrazita do obdobja mladostništva, v odraslosti pa večinoma pride do regresije (16). Korelacije med velikostjo hipofize in kliničnim stanjem niso ugotavljali, določanje genetskega vzroka pa je bilo v preteklosti izrednega pomena v izogib nepotrebnim nevrokirurškim posegom (16).

Med pogostejšimi genetskimi vzroki KPHH so tudi mutacije v *POU1F1*, ki povzročijo izrazito pomanjkanje RH in prolaktina ter variabilno pomanjkanje TSH. Klinično se motnja kaže v izraziti proporcionalni nizki rasti, pri nekaterih pa opisujejo tudi dismorfne znake, težave s hranjenjem v obdobju dojenčka, pozen razvoj pubarhe in manjšo popubertetno pubično poraščenost z nizkimi vrednostmi DHEAS ob normalnem delovanju osi ACTH–kortizol (13,14).

Zgodnji transkripcijski dejavniki

Zgodnji transkripcijski dejavniki delujejo prej v procesu diferenciacije celic in mutacije v genih, ki nosijo zapis za njih ter povzročajo poleg okvar hipofiznih osi tudi zunajhipofizne klinične znake (14).

HESX1 je eden najbolj zgodnjih dejavnikov, vključenih v organogenezo hipofize, in zato povzroča raznoliko klinično sliko kot tudi vzorce dedovanja in penetrance. Mutacije v *HESX1* se lahko izrazijo kot Kallmanov sindrom, izolirano pomanjkanje RH ali panhipopituizarizem z anatomskimi anomalijami prednjih možganov in oči ali brez njih – v 1 % je mutacija v *HESX1* vzrok sepptooptične disoplazije (17).

Transkripcijska dejavnika *LHX4* in *LHX3* sta ključnega pomena v razvoju Rathkejeve vreče. *LHX4* aktivira promotor *POU1F1*, stimulira pa tudi RH- in prolaktin-regulirajoče promotorje (18). Izsledki raziskav kažejo, da številnih tarč *LHX4* še niso odkrili (19). Pri večini bolnikov z mutacijo v genu *LHX4* so ugotavljali pomanjkanje RH, medtem ko so bile okvare drugih hormonskih osi hipofize, MRI najdbe v področju hipofize in zunajhipofizne spremembe variabilne tudi pri bolnikih z enako mutacijo (20). *LHX4* je eden izmed genov, ki omogočajo aktivacijo *LHX3* (tudi *FGF8*, *PITX1*, *PITX2*, *SOX2*). Mutacije v *LHX3* povzročajo KPHH brez okvare kortikotropne osi. Med zunajhipofiznimi znaki se pojavlja togost vratne hrbtenice z motnjo v rotaciji vratu. MRI najdbe v področju hipofize so variabilne, opisujejo pa tudi različne motnje v neonatalnem obdobju (podaljšana zlatenica, dihalna stiska, hipoglikemija) in blago do zmerno okvaro sluha (20). Ker se okvare v hormonskih oseh lahko razvijejo šele kasneje, je pomembno sledenje.

Transkripcijski dejavnik *OTX2* je vključen v razvoj hipotalamusa, peclja in zadnjega režnja hipofize. Bolniki z mutacijo v *OTX2* imajo različne fenotipske značilnosti tudi znotraj družin z enakimi mutacijami na račun variabilne penetrance in haploinsuficience (21). Pri posameznikih lahko pride do izoliranega pomanjkanja RH ali KPHH s pogostim razvojnim zaostankom, različnimi vrstami malformacij oči – distrofijo mrežnice, hipoplazijo optičnega živca, kolobomom, mikroftalmijo ipd. (21, 22).

Mutacije *PITX2* so eden vzrokov Axenfeld-Riegerjevega sindroma, ki se kaže z anomalijami sprednjega segmenta očesa, hipoplazijo sklenine, izbočenim popkom, razvojnim zaostankom in različnimi motnjami hipofize (23).

SOX2 se med embrionalnim razvojem izraža v hipotalamusu in Rathkejevi vreči. Mutacije v genu *SOX2* vodijo v hipoplazijo hipofize s hipogonadotropnim hipogonadizmom in v nekaterih primerih s pomanjkanjem RH, prisotne pa so tudi hude anomalije oči (anoftalmija, mikroftalmija, kolobom) (24). V možganih se lahko pojavijo druge anatomske anomalije (hipoplazija kaloznega korpusa, hamartom hipotalamusa, malformacija hipokampusa), poleg tega pa tudi atrezija požiralnika, senzorinevralna naglušnost, tumorji hipofize in kognitivne okvare (24). Genetske spremembe v *SOX3* so večinoma duplikacije in delecije, dedujejo pa se X-vezano recesivno (25), medtem ko se mutacije *SOX2* dedujejo avtosomno recesivno (2). V klinični sliki sta v ospredju izolirano pomanjkanje RH ali KPHH in razvojni zaostanek (2,25).

Mutacije v genu *SPR* povzročajo pomanjkanje sepiapterin reduktaze, redko dedno nevrološko motnjo v sintezi tetrahidrobiopterina. V ospredju so nevrološke motnje – aksialna hipotonija, distonija, spastičnost, parkinsonizem, kognitivne motnje, pojavljata pa se tudi pomanjkanje RH in pomanjkanje TSH (26).

Transkripcijski dejavniki, vključeni v razvoj hipofize, pri katerih so v ospredju nevrološki simptomi

Spremembe v doslej navedenih genih za transkripcijske dejavnike povzročajo klinično sliko z nizko rastjo kot prevladujočo značilnostjo, medtem ko spremembe v nekaterih drugih povzročajo bolj kompleksna sindromska stanja z manj značilnima pomanjkanjem RH in nizko rastjo (v tabeli pod dvojno črto) (2). Spremembe v genu *GLI2* povzročajo holoprozencefalijo, kraniofacialne nenormalnosti, polidaktilijo, delno agenezo kaloznega korpusa, zgolj en zgornji sekalec in v nekaterih primerih izolirano pomanjkanje RH ali KPHH (27). Pallister-Hallov sindrom je posledica mutacije v *GLI3* in se izraža s širokim spektrom fenotipov – polidaktilijo, brezsimptomnim razcepljenim epiglotisom, hipotalamičnim hamartomom, laringotrahealno špranjo idr. Prisotno je lahko izolirano pomanjkanje RH ali KPHH, v primeru pozno postavljene diagnoze pa je motnja lahko zaradi adrenalne insuficience smrtna že v neonatalnem obdobju (28). Mutacija v genu *IGSF1* je vzrok sindroma pomanjkanja IGSF1, ki vključuje centralni hipotiroidizem, variabilno pomanjkanje prolaktina, pozen porast testosterona ob začetku pubertete, odrasli makroorhidizem in občasno prehodno delno pomanjkanje RH (29). Nethertonov sindrom je redka večstemska bolezen zaradi mutacij v genu *SPINK5*, pri kateri so v ospredju dermatološke in imunske motnje, v nekaterih primerih tudi pomanjkanje RH in prolaktina (30). Mutacije v genu *FGF8* so povezane s holoprozencefalijo, septooptično displazijo in Moebiusovim sindromom (31). Mutacije v genu *FGFR1* so eden vzrokov hipogonadotropnega hipogonadotropizma z normozmijo ali Kallmanovega sindroma, v nekaterih primerih pa spremembe v tem genu ugotavljajo tudi pri bolnikih s KPHH, vključno s pomanjkanjem RH. Pri bolnikih so ugotavljali

tudi hipoplazijo hipofize (32). Gen *PROKR1* je vpleten v različne fenotipske variante hipopituitarizma, njegova vloga pa še ni popolnoma pojasnjena (33). Spremembe v genu *HMGA2* prispevajo k večfaktorskim oblikam ISS (34). Gen *GPR161* je eden vzrokov sindroma prekinitve hipofiznega peclja, ob tem pa se v klinični sliki pojavljajo razvojni zaostanek, dismorfni znaki in hipopituitarizem (2, 35).

Odpornost na RH in IGF-1

Pomanjkanje RH ne vpliva pomembno na intrauterino rast, medtem ko je odpornost na RH povezana z intrauterinim zaostankom v rasti, novorojenci pa se v tem primeru rodijo majhni za gestacijsko starost. Odpornost na RH in pomanjkanje IGF-1 predstavljata spekter genetskih, fenotipskih in biokemijskih odstopanj (36) ter preko sprememb na vezalnih proteinih vplivata tako na koncentracije celotnega IGF-1 kot tudi prostega IGF-1 (2). Pri diagnosticiranju moramo upoštevati tudi, da imajo bolniki z enako genetsko spremembo lahko v laboratorijskih preiskavah različne vrednosti RH in rastnih dejavnikov (2). Poleg genetskih sprememb, ki povzročajo t. i. primarno pomanjkanje IGF, lahko odpornost na RH povzročajo tudi nekatere kronične bolezni (36).

Odpornost na RH

Klasična oblika odpornosti na RH je povezana z mutacijami v receptorju RH (*angl.* growth hormone receptor, GHR) – t. i. Laronov sindrom. Mutacije v *GHR*, ki povzročajo klasično obliko odpornosti na RH, se dedujejo avtosomno recesivno. Klinična slika je posledica delecij ali točkovnih mutacij, bolniki pa so homozigoti ali sestavljeni heterozigoti (6, 36). Laronov sindrom se klinično kaže z izrazito nizko rastjo z izredno nizkimi vrednostmi IGF-1 in IGFBP-3 ob višjih vrednostih RH v serumu ter hipoplazijo srednjega dela obraza (2). V novejših raziskavah so ugotovili, da nekatere dominantno-negativne heterozigotne spremembe *GHR* povzročajo blažje oblike nizke rasti (4). Polimorfizmi v *GHR* imajo pomembno vlogo pri učinkovitosti zdravljenja z rh-RH (6).

RH z vezavo na GHR deluje preko STAT5B (*angl.* signal transducer and activator of transcription 5B) na dejavnike za spodbujanje rasti, STAT5B pa ima tudi pomembno vlogo v delovanju imunskega sistema (37). Spremembe v genu *STAT5B* so povezane z nizko rastjo, nizkimi vrednostmi IGF-1 in normalnimi vrednostmi RH, poleg vpliva na rast pa se pri mutacijah *STAT5B* včasih pojavljajo tudi resne pomanjkljivosti imunskega sistema in pjučna fibroza (2, 4, 36).

IGFALS je gen, ki nosi zapis za ALS (*angl.* acid-labile subunit), ki skupaj z IGF-1 (ali IGF-2) ter IGFBP-3 (ali 5) tvori ternarni kompleks v krvnem obtoku (4). Mutacije v *IGFALS* in s tem pomanjkanje ALS vodita v blag postnatalni zaostanek v rasti in pozno puberteto. Koncentracije ALS, IGF-1 in IGFBP-3 v serumu so ob tem nizke, občasno pa pri bolnikih ugotavljamo tudi osteopenijo in hiperinzulinizem (38). Pri otrocih s

pomanjkanjem v ALS ne ugotavljamo intrauterinega zaostanka v rasti, zdravljenje z rh-RH pa je manj učinkovito (39).

PAPP-A2 je v novejših raziskavah opredeljen gen, ki nosi zapis za z nosečnostjo povezan plazemski protein A2 (*angl.* pregnancy-associated plasma protein-A2, PAPP-A2) in pomembno vpliva na postnatalni napredujoč zaostanek v rasti. Pri bolnikih opisujejo tudi mikrocefalijo, manjšo kostno gostoto in tanjše dolge kosti (2, 40). Pri mutacijah v *PAPP-A2* so koncentracije IGF-1, IGF-2, IGFBP-3 in ALS v serumu povišane, medtem ko so vrednosti prostega IGF-1 in bioaktivnega IGF-1 znižane (40). Ob zdravljenju z rekombinantnim IGF-1 (rh-IGF-1) se letni prirastek telesne višine višini poveča, ugoden pa je tudi učinek na kostno gostoto (41).

Med nekoliko redkejšimi dejavniki nizke rasti so tudi mutacije v genih *IGF1* in *IGF2*. Pri mutacijah *IGF1* so homozigotna stanja povezana s izredno nizko rastjo in senzorinevralno naglušnostjo, mikrocefalijo ter razvojnim zaostankom, medtem ko so heterozigotna stanja opredeljena tudi v sklopu ISS (2). Spremembe *IGF2* so povezane s sindromoma Silver-Russellovim in Templovim sindromom (42). Točkovnik za Silver-Russellov sindrom pomaga opredeliti tiste bolnike, pri katerih je smiselna analiza metilacije, zdravljenje z rh-RH pa je učinkovito tako pri izboljšanju linearne rasti kot tudi telesne sestave (2).

Zdravljenje z rh-IGF-1 ugodno vpliva na hitrost rasti pri posameznikih s hudim primarnim pomanjkanjem IGF-1 kot monoterapija ali v kombinaciji z rh-RH (43, 44). Tudi zdravljenje s kombinacijo rh-RH in rh-IGF-1 se je v primeru dominantno-negativnih heterozigotnih sprememb v *GHR* izkazalo kot učinkovito, a trenutno še ni uradna indikacija za uvedbo kombiniranega zdravljenja (45). Začetek zdravljenja pri bolnikih, rojenih majhnih za gestacijsko starost, brez nadomestne rasti je indiciran pri starosti štiri leta ali več, a izsledki raziskav kažejo, da ima začetek zdravljenja pred 4. letom starosti boljše učinke na rast (46).

Odpornost na IGF-1

Mutacije v genu *IGF1R* lahko povzročajo odpornost na IGF-1. Klinična slika poleg intrauterine in postnatalne nizke rasti obsega tudi druge klinične znake, najpogosteje mikrocefalijo in psihomotorni razvojni zaostanek, pojavljajo pa se tudi primeri s pridruženo motnjo tolerance za glukozo, dismorfni znaki in srčnimi napakami (2). Otrokom z odpornostjo na RH koristi zdravljenje z rh-IGF-1 kot monoterapija ali v kombinaciji z rh-RH (39). Serumske koncentracije IGF-1 so med zdravljenjem visoke in nad zgornjo mejo referenčnega območja, kar je v tem primeru sprejemljivo glede na zmanjšano občutljivost na RH (2).

MOTNJE ZUNAJ OSI RH-IGF-1

V preteklosti se je večina genetskih diagnostičnih preiskav nizke rasti osredotočala na os RH-IGF-1. V poznejših raziskavah so pokazali, da je pri presenetljivo veliko primerih ISS (z nesorazmerjem v dolžini udov) vzrok v genih zunaj osi RH-IGF-1, predvsem v različnih dejavnikih, ki vplivajo na delovanje rastne cone (2, 3).

FGFR3 (*angl.* fibroblast growth factor receptor 3) je negativni regulator proliferacije in diferenciacije hondrocitov v rastni coni. Njegova okvara povzroča motnjo v procesu endohondralne osifikacije in tako negativno vpliva na daljšanje dolgih kosti (3). Aktivirajoče patogene spremembe v genu *FGFR3* so povezane s kostno displazijo – ahondroplazijo in hipohondroplazijo ter se klinično in radiološko kažejo kot rizomelična nizka rast s prikrajšavo udov in prstov, majhnim prsnim košem, makrocefalijo, omejeno ekstenzijo v komolčnem sklepu in ploskim obrazom (2, 4, 47). Dedujejo se avtosomno dominantno, v več kot 80 % pa so posledica naključnih mutacij (2). Številne heterozigotne spremembe v tem genu so povezane tudi z ISS. Učinki zdravljenja z rh-RH pri otrocih z mutacijami *FGFR3* so omejeni (48).

IHH (*angl.* indian hedgehog) parakrini sistem ima podobno kot FGFR3 pomembno vlogo v proliferaciji hondrocitov v rastni coni (2,3). Spremembe v *IHH* vodijo v blago nespecifično kostno displazijo s prikrajšavo prstov. Opisanih je nekaj primerov kratkotrajnega uspešnega zdravljenja rh-RH, podatkov o dolgoročnem zdravljenju do končne višine pa ni (3, 49).

Gen *ACAN* nosi zapis za proteoglikan, ki je ključni gradnik v zunajceličnem matriksu hrustanca rastne plošče. Spremembe v genu *ACAN* so sorazmerno pogost vzrok družinske ISS ter so povezane s proporcionalno ali blago disproporcionalno nizko rastjo in zgodnjim zapiranjem rastnih con (2, 3, 50). Homozigotne spremembe v genu *ACAN* so povezane s hudo obliko kostne displazije, medtem ko heterozigotne spremembe vzrok za blažje oblike kostne displazije ali nizko rast brez znakov kostne displazije (4). Izsledki raziskav kažejo, da je zdravljenje z rh-RH v tem primeru učinkovito (50).

SHOX je gen, ki se nahaja v psevdosomni regiji na kromosomu X in je eden najpogostejših genetskih vzrokov nizke rasti pri ljudeh. Nosi zapis za enega izmed ključnih regulatorjev hondrocitov v rastni coni in vpliva na izražanje številnih drugih genov v rastni coni, med drugim na že omenjena gena *ACAN* in *FGFR3* (51). Posamezniki s patogenimi spremembami v tem genu imajo širok spekter fenotipov od Leri-Weillevega sindroma do nizke rasti brez pridruženih simptomov in znakov. Vzrok najtežjih kliničnih slik mutacij v genu *ACAN* so pogostejše delecije, a neposredne povezave med genotipom in fenotipom še niso pojasnili (2, 51). Pomanjkanje *SHOX* je tudi vzrok nizke rasti pri Turnerjevem sindromu. Zdravljenje z rh-RH je v primeru mutacij *SHOX* učinkovito (51).

NPR2 nosi zapis za receptor za natriuretični peptid tipa C. Homozigotne spremembe v *NPR2* so povezane s hudo akromezomelično kostno displazijo, heterozigotne

spremembe pa so povezane z ISS (3, 51). Rezultati kratkotrajnega zdravljenja z rh-RH so v primeru mutacij *NPR2* raznoliki, potrebne pa so dodatne raziskave za opredelitev dolgoročnih učinkov na končno višino (52).

ZAKLJUČEK

Z razvojem molekularnogenetskih metod je možnost izvajanja bolj natančnih, hitrejših in cenejših genetskih preiskav vse bolj dostopna. Z opredelitvijo genetskega vzroka nizke rasti je zdravljenje bolj prilagojeno posamezniku in tako tudi bolj varno in učinkovito. Pri posameznikih z mutacijami v genih, pri katerih zdravljenje z rh-RH ni učinkovito, lahko prej začnemo z bolj primernim zdravljenjem ali ga sploh ne izvajamo. Izkušnje kažejo, da bodo molekularnogenetske analize v bližnji prihodnosti standardni del diagnostične obravnave pri vseh posameznikih z nizko rastjo.

LITERATURA

1. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11): 4210–7.
2. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Require Genetic Testing? *Front Endocrinol* 2019; 10: 602.
3. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(12): 735–46.
4. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CAL, Kant SG. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(4): R145–73.
5. Alatzoglou KS, Turton JP, Kelberman D, Clayton PE, Mehta A, Buchanan C, et al. Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: genetic screening in a large cohort of patients with congenital isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3191–9.
6. Mullis PE. Genetics of GHRH, GHRH-receptor, GH and GH-receptor: Its impact on pharmacogenetics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(1): 25–41.
7. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, Verma B, Martos-Moreno GÁ, Cuscó I, et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. *EMBO Mol Med* 2014; 6(3): 299–306.
8. Akin L, Rizzoti K, Gregory LC, Corredor B, Le Quesne Stabej P, Williams H, et al. Pathogenic variants in *RNPC3* are associated with hypopituitarism and primary ovarian insufficiency. *Genet Med* 2022; 24(2): 384–97.

9. Romano S, Maffei P, Bettini V, Milan G, Favaretto F, Gardiman M, et al. Alström syndrome is associated with short stature and reduced GH reserve. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79(4): 529–36.
10. Halbritter J, Bizet AA, Schmidts M, Porath JD, Braun DA, Gee HY, et al. Defects in the IFT-B Component IFT172 Cause Jeune and Mainzer-Saldino Syndromes in Humans. *Am J Hum Genet* 2013; 93(5): 915–25.
11. Otto AP, França MM, Correa FA, Costalonga EF, Leite CC, Mendonça BB, et al. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary* 2015; 18(4): 561–7.
12. Blum WF, Deal C, Zimmermann AG, Shavrikova EP, Child CJ, Quigley CA, et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(1): 13–21.
13. Jadhav S, Diwaker C, Lila AR, Gada JV, Kale S, Sarathi V, et al. POU1F1 mutations in combined pituitary hormone deficiency: differing spectrum of mutations in a Western-Indian cohort and systematic analysis of world literature. *Pituitary* 2021; 24(5): 657–69.
14. De Rienzo F, Mellone S, Bellone S, Babu D, Fusco I, Prodam F, et al. Frequency of genetic defects in combined pituitary hormone deficiency: a systematic review and analysis of a multicentre Italian cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(6): 849–60.
15. Parks JS, Brown MR, Hurley DL, Phelps CJ, Wajnrajch MP. Heritable Disorders of Pituitary Development 1999; 84(12).
16. Obermannova B, Pfaeffle R, Zygmunt-Gorska A, Starzyk J, Verkauskiene R, Smetanina N, et al. Mutations and Pituitary Morphology in a Series of 82 Patients with *PROPI* Gene Defects. *Horm Res Paediatr* 2011; 76(5): 348–54.
17. Avbelj Stefanija M, Kotnik P, Bratanič N, Žerjav Tanšek M, Bertok S, Bratina N, et al. Novel Mutations in *HESX1* and *PROPI* Genes in Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2015; 84(3): 153–8.
18. Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, Quentien MH, Buffin A, Brauner R, et al. A Novel Dysfunctional LHX4 Mutation with High Phenotypical Variability in Patients with Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2790–9.
19. Liu S, Luo H, Liu J, McNeilly AS, Cui S. Specificity protein 1 (Sp1) plays role in regulating LIM homeodomain transcription factor Lhx4 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366(1): 36–41.
20. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, Quentien MH, Albarel F, Enjalbert A, et al. Congenital pituitary hormone deficiencies: role of *LHX3/LHX4* genes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008; 3(6): 751–60.

21. Gregory LC, Gergics P, Nakaguma M, Bando H, Patti G, McCabe MJ, et al. The phenotypic spectrum associated with OTX2 mutations in humans. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185(1): 121–35.
22. Wyatt A, Bakrania P, Bunyan DJ, Osborne RJ, Crolla JA, Salt A, et al. Novel heterozygous *OTX2* mutations and whole gene deletions in anophthalmia, microphthalmia and coloboma. *Hum Mutat* 2008; 29(11): E278–83.
23. Mehta A, Dattani MT. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(1): 191–206.
24. Jayakody SA, Andoniadou CL, Gaston-Massuet C, Signore M, Cariboni A, Bouloux PM, et al. *SOX2* regulates the hypothalamic-pituitary axis at multiple levels. *J Clin Invest* 2012; 122(10): 3635–46.
25. Li J, Zhong Y, Guo T, Yu Y, Li J. Case Report: A Novel Point Mutation of *SOX3* in a Subject With Growth Hormone Deficiency, Hypogonadotrophic Hypogonadism, and Borderline Intellectual Disability. *Front Endocrinol* 2022; 13: 810375.
26. Zielonka M, Makhseed N, Blau N, Bettendorf M, Hoffmann GF, Opladen T. Dopamine-Responsive Growth-Hormone Deficiency and Central Hypothyroidism in Sepiapterin Reductase Deficiency. *JIMD Rep* 2015; 24: 109–13.
27. Arnhold IJP, França MM, Carvalho LR, Mendonça BB, Jorge AAL. Role of *GLI2* in hypopituitarism phenotype. *J Mol Endocrinol* 2015; 54(3): R141–50.
28. Biesecker LG. *GLI3*-Related Pallister-Hall Syndrome. V: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., ur. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Dostopno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1465/>
29. Joustra SD, Heinen CA, Schoenmakers N, Bonomi M, Ballieux BEPB, Turgeon MO, et al. *IGSF1* Deficiency: Lessons From an Extensive Case Series and Recommendations for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(4): 1627–36.
30. Barbati F, Giovannini M, Oranges T, Lodi L, Barni S, Novembre E, et al. Netherton Syndrome in Children: Management and Future Perspectives. *Front Pediatr* 2021; 9: 645259.
31. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Tziaferi V, Gregory LC, Alatzoglou KS, Signore M, et al. Novel *FGF8* Mutations Associated with Recessive Holoprosencephaly, Craniofacial Defects, and Hypothalamo-Pituitary Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): E1709–18.
32. Sano S, Masunaga Y, Kato F, Fujisawa Y, Saitsu H, Ogata T. Combined pituitary hormone deficiency in a patient with an *FGFR1* missense variant: case report and literature review. *Clin Pediatr Endocrinol* 2022; 31(3): 172–7.
33. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Gregory LC, Alatzoglou KS, Tziaferi V, Sbai O, et al. Variations in *PROKR2*, But Not *PROK2*, Are Associated With Hypopituitarism and Septo-optic Dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): E547–57.

34. Fusco I, Babu D, Mellone S, Barizzzone N, Prodam F, Fanelli A, et al. Variations in the high-mobility group-A2 gene (HMGA2) are associated with idiopathic short stature. *Pediatr Res* 2016; 79(2): 258–61.
35. Voutetakis A. Chapter 2 - Pituitary stalk interruption syndrome. V: Swaab DF, Buijs RM, Lucassen PJ, Salehi A, Kreier F, ur. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2023 Aug 11]. p. 9–27. (The Human Hypothalamus; vol. 181). Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128206836000026>
36. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJL, et al. Evidence for a Continuum of Genetic, Phenotypic, and Biochemical Abnormalities in Children with Growth Hormone Insensitivity. *Endocr Rev* 2011; 32(4): 472–97.
37. Villela TR, Freire BL, Braga NTP, Arantes RR, Funari MFA, Alexander JAL, et al. Growth Hormone insensitivity (Laron syndrome): Report of a new family and review of Brazilian patients. *Genet Mol Biol* 2020; 42(4): e20180197.
38. Domené HM, Scaglia PA, Lteif A, Mahmud FH, Kirmani S, Frystyk J, et al. Phenotypic Effects of Null and Haploinsufficiency of Acid-Labile Subunit in a Family with Two Novel *IGFALS* Gene Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11): 4444–50.
39. Walenkamp MJE, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-1 and IGF-1 Receptor Defects: From Genetics to Clinical Management. V: Maghnie M, Loche S, Cappa M, Ghizzoni L, Lorini R, ur. *Endocrine Development* [Internet]. S. Karger AG; 2013 [cited 2023 Jul 3]. p. 128–37. Dostopno na: <https://www.karger.com/Article/FullText/342841>
40. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med* 2016; 8(4): 363–74.
41. Hawkins-Carranza FG, Muñoz-Calvo MT, Martos-Moreno GÁ, Allo-Miguel G, Del Río L, Pozo J, et al. rhIGF-1 Treatment Increases Bone Mineral Density and Trabecular Bone Structure in Children with PAPP-A2 Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2018; 89(3): 200–4.
42. Abi Habib W, Brioude F, Azzi S, Rossignol S, Linglart A, Sobrier ML, et al. Transcriptional profiling at the *DLK1/MEG3* domain explains clinical overlap between imprinting disorders. *Sci Adv* 2019; 5(2): eaau9425.
43. Backeljauw PF, Miller BS, Dutailly P, Houchard A, Lawson E, Hale DE, et al. Recombinant Human Growth Hormone Plus Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1 Coadministration Therapy in Short Children with Low Insulin-Like Growth Factor-1 and Growth Hormone Sufficiency: Results from a Randomized, Multicenter, Open-Label, Parallel-Group, Active Treatment-Controlled Trial. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(4): 268–79.
44. Bang P, Polak M, Woelfle J, Houchard A, on behalf of the EU IGFD Registry Study Group. Effectiveness and Safety of rhIGF-1 Therapy in Children: The European Increlex® Growth Forum Database Experience. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(5): 345–57.

45. Vairamani K, Merjaneh L, Casano-Sancho P, Sanli ME, David A, Metherell LA, et al. Novel Dominant-Negative GH Receptor Mutations Expands the Spectrum of GHI and IGF-I Deficiency. *J Endocr Soc* 2017; 1(4): 345–58.
46. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. Improvement in Growth after Two Years of Growth Hormone Therapy in Very Young Children Born Small for Gestational Age and without Spontaneous Catch-Up Growth: Results of a Multicenter, Controlled, Randomized, Open Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3095–101.
47. Mamada M, Yorifuji T, Kurokawa K, Kawai M, Momoi T, Nakahata T. Prevalence of Mutations in the FGFR3 Gene in Individuals with Idiopathic Short Stature. *Clin Pediatr Endocrinol* 2006; 15(2): 61–4.
48. Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(1): 27–34.
49. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Sentchordi-Montané L, Barraza-García J, et al. IHH Gene Mutations Causing Short Stature With Nonspecific Skeletal Abnormalities and Response to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(2): 604–14.
50. Stavber L, Hovnik T, Kotnik P, Lovrečić L, Kovač J, Tesovnik T, et al. High frequency of pathogenic ACAN variants including an intragenic deletion in selected individuals with short stature. *Eur J Endocrinol* 2019; 182(3): 243–53.
51. Faienza MF, Chiarito M, Brunetti G, D'Amato G. Growth plate gene involvement and isolated short stature. *Endocrine* 2021; 71(1): 28–34.
52. Stavber L, Gaia MJ, Hovnik T, Jenko Bizjan B, Debeljak M, Kovač J, et al. Heterozygous NPR2 Variants in Idiopathic Short Stature. *Genes* 2022; 13(6): 1065.

NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU AHONDROPLAZIJE

Sončka Jazbinšek, Primož Kotnik

IZVLEČEK

Ahondroplazija (AH) je najpogostejša kostna displazija, za katero so značilne izrazito nizka in disproporcionalna rast (rizomielija, tj. krajši proksimalni deli udov), hipoplazija osrednjega dela obraza in makrocefalija. Z boleznijo so povezane številne pridružene bolezni, predvsem ortopedске in nevrološke, ter debelost in psihiatrične bolezni, kot je depresija. AH prepoznamo navadno že v neonatalnem obdobju ali celo prenatalno. Dokončno diagnozo postavimo z opredelitvijo tipične mutacije v genu *FGFR3*. Njegova posledica je konstitucionalno aktiviran receptor na hondrocitih, kar vodi v zavrtje proliferacije in diferenciacije hondrocitov v rastni plošči oz. v izrazito disfunkcionalni proces endohondralne osifikacije, ki je glavni mehanizem linearne rasti.

Osnova zdravljenja sta zgodnja prepoznavna in proaktivno zdravljenje posameznih zdravstvenih zapletov. Prvo zdravilo, ki AH zdravi bolj etiološko, je agonist NPR, vosoritid, ki obide signalno pot *FGFR3* ter tako spodbudi proliferacijo in diferenciacijo hondrocitov v rastni plošči. Zdravilo je bilo opredeljeno kot uspešno, varno in ga že uporabljamo pri zdravljenju otrok z AH, ki imajo potencial rasti. V razvoju je še več zdravil, ki na različne načine modulirajo čezmerno aktivirano signalno pot *FGFR3*. Njihov primarni cilj je višja končna višina in zmanjšanje disproporcionalnosti, pomemben pa je tudi njihov vpliv na druge komponente AH, ki vodijo do pridruženih bolezni.

Z razvojem novih terapevtskih pristopov se je za osebe z AH začelo novo obdobje. Pričakovati je, da bomo tarčno zdravljenje začeli izvajati vse bolj zgodaj ter da bo večtirno in prilagojeno posamezniku. Hkrati se bodo v prihodnosti vedno bolj izpopolnjevali tudi klasični načini zdravljenja, kot so vedno manj invazivni ortopedski posegi. Pomembno je, da pri osebah z AH ne zdravimo le nizke rasti in disproporcev, temveč tudi pridružene bolezni. Z uporabo in nadaljnjim razvojem tarčnih zdravil in kirurških tehnik zdravljenja lahko pri osebah z AH v prihodnosti pričakujemo pomembno boljše izide zdravljenja in boljšo kakovost življenja.

UVOD

Skeletne displazije predstavljajo 5 % vseh prirojenih nepravilnosti in obsegajo 461 različnih bolezni. Najpogostejša oblika je ahondroplazija (AH) s tipično fenotipsko sliko, ki zajema neproporcionalno rizomelično nizko rast (krajši proksimalni deli udov), hipoplazijo srednjega obraza in makrocefalijo (1). Incidenca (pojavnost) v Evropi ocenjujejo na 3,62–3,72 na 100.000 rojstev (2, 3). Pričakovana telesna višina žensk z ahondroplazijo brez zdravljenja je 124 +/- 5,9 cm, moških pa 131 +/- 5,6 cm. Z boleznijo so povezane številne zdravstvene težave v različnih življenjskih obdobjih, ki so predvsem ortopedske in nevrološke narave, dodatno pa se v življenju posamezniki soočajo z različnimi funkcionalnimi težavami (omejitve pri vsakodnevnih dejavnostih, samooskrbi) in psihosocialnimi težavami (1). Povzemamo jih v Tabeli 1.

Tabela 1: Soobolevnosti ahondroplazije v različnih življenjskih obdobjih. Povzeto po (4, 5).

	Prvo leto življenja	Otroštvo	Mladostništvo	Odraslo obdobje
zaostanek v motoričnem razvoju	●	●		
stenoza velikega foramna/ cerviko-medularna kompresija/ kraniocervikalna kompresija	●	●	•	•
hidrocefalus	●	●	•	
otitis media/prisotnost tekočine v srednjem ušesu	●	●	●	•
naglušnost	•	●	●	●
zaostanek v razvoju govora		●		
malokluzija zob		●	●	•
kifoza	●	•	•	•
lumbalna hiperlordoza		•	•	•
simptomatska spinalna stenoza		•	•	●
genu varum		•	•	●
kostno-mišične bolečine		●	●	●
pojav OSA	•	•	●	●
debelost		•	●	●
SIDS/zgodnja umrljivost	●	●	•	•
oslabljena zmogljivost ali nezmožnost samostojne oskrbe			•	•
ocenjena slabša kakovost življenja		•	•	●

Legenda: OSA – obstruktivna apneja v spanju; SIDS – sindrom smrti v zibki.

Opomba: Večji krogec – večja pogostost zapleta.

AH je posledica mutacije v genu receptorja za fibroblastni rastni dejavnik 3 (FGFR3), kar vodi do konstitucionalne aktivacije receptorja (6). V 98–99 % se mutacija pojavi v istem nukleotidu (pride do substitucije glicina z argininom Gly380Arg) transmembranske domene proteina. Mutacija se pojavi *de novo* v 80 % primerov, kot dejavnik tveganja za nastanek pa je trenutno opredeljena samo starost očeta več kot 35 let. Preostalih 20 % podeduje mutacijo od prizadetega starša na avtosomno dominanten način. Mutacija ima 100-odstotno penetranco, kar vodi do klinične manifestacije AH pri vseh heterozigotih. Homozigotna oblika ni združljiva z življenjem (1).

Receptor FGFR3 vključuje veliko zunajcelično komponento, ki tvori vezavno mesto za fibroblastni rastni dejavnik (FGF), transmembranski del in dva znotrajcelična dela s tirozinkinazno aktivnostjo. Čezmerna aktivacija FGFR3 povzroči aktivacijo več znotrajceličnih signalnih poti, kar vodi do bolj intenzivnega zaviranja tvorbe hrustančnega tkiva na ravni proliferacije, hipertrofije, diferenciacije hondrocitov in sinteze zunajceličnega matriksa (preko aktivacije signalnih poti MAPK – Erk1/2, P38 ter Stat1) (7). Slednja je vpletena v prezgodnje zaprtje sinhondroze in povečano tvorbo kosti, kar vodi do nastanka skeletnih abnormnosti, kot so zožitev hrbteničnega kanala, zožitev velikega foramina in hipoplazija lobanjske baze, ter lahko povzroči nevrološke težave pri bolnikih z AH (8).

KLINIČNA SLIKA

Bolezen zlahka prepoznamo ob rojstvu zaradi tipičnih obraznih potez (makrocefalija, poudarjeno čelo, hipoplazija osrednjega dela obraza, sedlast nos), krajših proksimalnih delov rok in nog, brahidaktilije in ožjega prsnega koša. Velika fontanela je pri otrocih ob rojstvu široko odprta in se lahko zapre šele med petim in šestim letom starosti. Ob rojstvu je pogosto prisotna kifoskolioza, lumbalna lordoza pa se tipično pojavi šele, ko otrok shodi (9). Za oceno rasti in obsega glave moramo uporabiti prilagojene krivulje rasti za to populacijo (10).

Med najpogostejše zaplete v prvem letu življenja uvrščamo vnetje srednjega ušesa (*lat.* otitis media), ki je posledica ožjega avditornega kanala. Pogosta vnetja lahko vodijo do okvare sluha in zamika v govornem razvoju. Posledica hipoplazije osrednjega dela obraza so že pri otrocih lahko obstruktivne motnje dihanja (v 50–80 %), ki so še bolj izrazite pri posameznikih s povečanim adenoidnim ali tonzilarnim tkivom, kar dodatno zoži dihalno pot. Doseganje motoričnih razvojnih mejnikov pri otrocih z ahondroplazijo je upočasnjeno. Otroci držijo glavo med 4. in 7. mesecem starosti, sedenje brez opore je pričakovano med 9. in 11. mesecem, hoja brez opore pa med 16. in 22. mesecem starosti. Zakasnitev motoričnega razvoja je posledica kombinacije ohlapnosti sklepov ter disproporcionalnosti glave in trupa. Kljub zakasnitvi lahko pri otrocih z AH brez nevroloških zapletov pričakujemo normalen motorični in intelektualni razvoj (4, 5, 9).

Dojenčki z AH so rojeni z bistveno ožjim velikim foramenom, katerega rast je pri tej bolezni omejena zaradi številnih vzrokov, predvsem zaradi prezgodnjega zaprtja sinhodroz lobanjskega dna. Čezmerna zožitev vodi do cervikomedularne ali kranio-cervikalne kompresije in se kaže z abnormnimi nevrološkimi znaki, pojavom centralnih apnej, hidrocefalusa in v najhujšem primeru vodi do nenadne smrti. Zaplet najbolj ogroža dojenčke in majhne otroke, tveganje nenadne smrti otrok z AH do starosti 5 let pa je za 50 % višje kot v splošni populaciji (11). Ocenjujejo, da v prvih dveh letih življenja približno 7–13 % otrok potrebuje nevrokirurško zdravljenje, t. i. cervikomedularno dekompresijo, do četrtega leta pa se ta delež poveča celo do 28 % (5).

Genu varum je prisoten pri večini odraslih (do 70 %) in se pojavi že v zgodnjem otroštvu. Je posledica ohlapnosti kolenskega sklepa, kar vodi do nepravilne obremenitve ter sklepa ter do rotacijske deformacije tibije. Deformacija vodi do kroničnih bolečin, nestabilnosti in funkcionalnih omejitev (12). Pogost zaplet v odraslosti je tudi spinalna stenoza, katere razširjenost se pri posameznikih z AH s starostjo povečuje (5).

Debelost s kopičenjem maščevja predvsem visceralno je pogosta pri posameznikih z ahondroplazijo vseh starosti in vodi do višjega tveganja srčno-žilnih zapletov v tej populaciji (11). Debelost je v večjem delu posledica omejene telesne dejavnosti zaradi kroničnih kostno-mišičnih bolečin in dodatno poslabša ostale, z AH povezane zaplete – OSA, *genu varum*, spinalno stenozo in lumbalno lordozo (5).

Ocenjujemo, da zaradi zapletov AH 10–15 % odraslih ne zmore samostojno skrbeti zase (9). Kakovost življenja posameznikov z AH dodatno poslabšujejo psihosocialne težave, s katerimi se srečujejo v vseh življenjskih obdobjih. Pogostost psihiatričnih bolezni (predvsem depresije) so v nedavni raziskavi ocenili na 56 % (13). Kombinacija funkcionalnih in psihosocialnih zapletov vodi do večje socialno-ekonomske ogroženosti te skupine (9).

DIAGNOSTICIRANJE

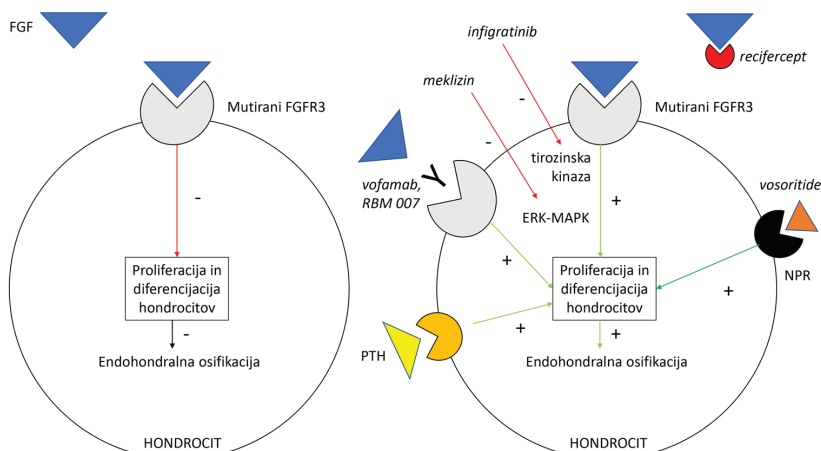
Prenatalno posumimo na ahondroplazijo, če pri zarodku opredelimo krajšo stegenico in makrocefalijo. Po rojstvu ob značilni klinični sliki z rentgenskim posnetkom skeleta opredelimo značilne spremembe kosti. AH potrdimo s ciljanim molekularnogenetskim testiranjem klasične mutacije gena *FGFR3*. Ob nejasni klinični sliki je na mestu sekvenciranje celotnega gena, saj obstajajo tudi druge kostne bolezni s podobno klinično in radiološko sliko, ki so prav tako posledica patogenih mutacij v genu *FGFR3* (14). Bolezen, ki je klinično najbolj podobna AH, je hipohondroplazija in se kaže z nižjo rastjo in rizomelijo, a brez makrocefalije. Klinični potek je bolj blag, disproporcionalnost okostja pa blažja in končna višina večja. Tanaforična displazija je posledica mutacije v zunajceličnem in znotrajceličnem delu receptorja *FGFR3* in se kaže z izrazito kratkimi udi, manjšim in ožjim prsnim košem, ki onemogoča razvoj pljuč, makrocefalijo in hudo cervikomedularno kompresijo, ki vodi do zgodnje smrti. Podobno se klinično kaže tudi

homozigotna oblika AH, ki najpogosteje vodi do smrti *in utero* ali v prvih mesecih življenja. Če otroci preživijo neonatalno obdobje, umrejo kasneje v otroštvu zaradi zapletov ob pulmonalni hipoplaziji (9).

ZDRAVLJENJE

Možnosti zdravljenja AH so bile do nedavno omejene na aktivno spremljanje bolnikov in zdravljenje simptomatskih zapletov. Zdravljenje z rekombinantnim rastnim hormonom ni pokazalo ugodnega učinka na končno telesno višino in ni standardno zdravljenje AH (15). Za doseganje višje končne telesne višine se poslužujemo kirurškega podaljševanja udov z distrakcijsko osteogenezo z zunanjiimi fiksatorji. Poseg je povezan s številnimi zapleti, kot so okužbe, mišične kontraktуре, povečano tveganje zlomov, bolečina in duševne posledice. Navedeno ortopedsko kirurško tehniko vse bolj nadomešča vstavev intramedularnih žebeljev, katerih dolžino uravnavamo z zunanjiimi magneti. Uporaba intramedularnih žebeljev je povezana z manj zapleti in so trenutno vsadek izbire za podaljšanje stegenice, če se bolniki za to odločijo (14).

Napredek v razumevanju patogeneze ACH je privedel do razvoja več terapevtskih možnosti modulacije čezmerne konstitucionalne aktivacije FGFR3. Pristopi vključujejo zaviranje aktivnosti tirozinkinaznega receptorja FGFR3 (infigratinib), proizvodnjo umetnega FGFR3 kot vabe za ligand FGF (recifercept), modulacijo rasti preko receptorja NPR2 (analogi natriuretičnega peptida tipa C) ter uporabo aptamerov ali monoklonskih protiteles za preprečevanje vezave FGF na njegov receptor (aptamer RBM-007, vofamatab). Raziskujejo tudi potencialno ugoden učinek zdravil, ki jih v osnovi uporabljamo za zdravljenje drugih stanj, pri katerih je bil dodatno ugotovljen inhibitorni učinek na FGFR3 signalno pot (meklozin, statini). Dodatno pa preučujejo tudi ugoden vpliv uporabe rekombinantnega paratiroidnega hormona na razvoj kostnega in hrustančnega tkiva pri tej populaciji (16–18).



Slika 1: Patofiziološki mehanizmi, povezani z ahondroplazijo in možni pristopi zdravljenja.

Prvo in zaenkrat edino odobreno tarčno zdravilo za zdravljenje otrok z AH je vosoritid, analog natriuretičnega peptida C. Avgusta 2021 ga je odobrila Evropska agencija za zdravila (EMA) za zdravljenje otrok od 2. leta starosti do zaprtja rastnih plošč (19, 20). Na Sliki 1 prikazujemo mehanizme trenutno odobrenih in eksperimentalnih metod zdravljenja AH z zdravili.

Analogi natriuretičnega peptida C (CNP) – vosoritid

Endogeni CNP in njegovo delovanje na rastno ploščo preko natriuretičnega peptidnega receptorja B (NPR-B) je eden pomembnih regulacijskih mehanizmov linearne rasti kosti. CNP ob vezavi na NPR-B CNP inhibira aktivacijo signalnih poti, aktiviranih preko FGFR3 (z inhibicijo signalne poti Erk-MAPK na ravni Raf). To vodi do proliferacije hondrocitov in diferenciacije ter poveča sintezo zunajceličnega matriksa (21). Čezmerno izražanje CNP vodi do čezmerne rasti okostja, zmanjšan učinek CNP ob mutaciji receptorja NPR-B pa vodi do motene rasti in pritlikavosti. Endogeni CNP ima kratko razpolovno dobo 2–3 minute, saj ga encim endopeptidaza hitro razgradi (22). Neprekinjeno dovajanje z intravensko infuzijo je pokazalo normalizacijo oslabljenosti rasti kosti pri mišjih modelih z AH (23). Z letom 2006 so se začele raziskave, ki so omogočile razvoj rekombinantnega analoga CNP – vosoritida, ki je bolj odporen na delovanje endopeptidaze, s podaljšanim razpolovnim časom (15–20 minut) in možnostjo subkutane vbrižganja (24).

V predkliničnih raziskavah na zdravih miših in opicah so pokazali učinkovitost vsakodnevnih podkožnih vbrižganj vosoritida na stimulacijo endohondralne rasti kosti, brez učinka na spremembo parametrov kakovosti kosti (24). Pri mišjih modelih z AH pa poleg izboljšanja longitudinalne rasti v literaturi opisujejo tudi vpliv na druge fenotipske značilnosti AH – zmanjšanje disproporcionalnosti, zmanjšanje ukrivljenosti femurja in tibije ter spremembo kraniofacialnih značilnosti (23). Izsledki predkliničnih raziskav so vodili do pričetka kliničnih raziskav pri otrocih z AH. Avgusta 2021 so bili objavljeni rezultati raziskave 3. klinične faze, v katero so bili vključeni otroci z AH, stari od 5 let do 18 let, ki so prejeli vosoritid v odmerku 15 µg/kg enkrat na dan subkutano v skupnem trajanju 2 leti. Povprečni prirastek zdravljenih otrok v 2-letnem obdobju je bil za 3,5 cm večji v primerjavi z nezdavljenimi. Dodatno je opisano tudi izboljšanje sorazmernosti telesnih proporcev brez pospešitve procesa zorenja kosti (določeno z oceno kostne starosti) (25). O resnih neželenih učinkih niso poročali, a so se blagi neželeni učinki, kot so reakcije na mestu vbrižganja, pojavili pri kar 73 % bolnikov, pri 23 % pa so po aplikaciji opazili blago, prehodno, v večini brezsimptomno hipotenzijo (26). Vosoritid je tako od avgusta 2021 odobren s strani EMA za zdravljenje otrok z AH od 2. leta starosti do zaprtja rastnih plošč, s strani FDA pa od novembra 2021 za zdravljenje otrok z AH od 5. leta dalje (19, 20). Zaradi možnosti prehodne hipotenzije po vbrižganju zdravila trenutna priporočila vključujejo hidracijo 30 minut pred injiciranjem vosoritida (26). Najnovejši rezultati podaljšane klinične študije 3. faze, pa kažejo na vztrajanje ugodnega učinka vosoritida na hitrost rasti tudi po treh letih in pol

zdravljenja. Hitrost rasti pri zdravljenih otrocih se s trajanjem zdravljenja ne zmanjšuje, opisano pa je tudi izboljšanje proporcionalnosti (razmerja med velikosti trupa in udov) (27). Vpliv zdravljenja z vosoritidom na končno višino posameznikov z AH ter na preprečevanje nevroloških in ortopedskih zapletov, ki zahtevajo kirurške posege, zaenkrat še ni opredeljen. Trenutno potekata dve klinični raziskavi. V prvi preučujejo varnost in učinkovitost zdravljenja pri dojenčkih in majhnih otrocih (NCT03583697), v drugi pa varnost in učinkovitost zgodnje uporabe vosoritida pri otrocih z AH s povečanim tveganjem za nastanek cerviko-medularne kompresije, in nevrokirurško zdravljenje (NCT04554940).

Analogi natriuretičnega peptida C (CNP) – TransCon CNP

TransCon CNP je prav tako rekombinanten analog CNP, zasnovan za zdravljenje AH pri otrocih. Omogoča počasno in trajno sproščanje CNP, kar vodi do stalne izpostavljenosti rastnih plošč temu peptidu. Razpolovni čas je 90 ur, kar omogoča tudi tedenska subkutana vbrizganja (28).

V predkliničnih raziskavah na mišjih in opičjih modelih z AH so pokazali ugoden učinek na longitudinalno rast ob enkrat tedenskem subkutanem vbrizganju TransCon CNP. Prirastek telesne višine je bil bolj izrazit kot v skupini miši, ki so prejemale dnevni odmerek analoga CNP z enakim aminokislinskim zaporedjem kot vosoritide (5 % v primerjavi s 3 %). Ob zdravljenju niso ugotavljali pomembnih sprememb v kakovosti kosti. Počasnejše, dolgotrajnejše sproščanje CNP je privedlo do manjšega nihanja sistemske ravni CNP in ni bilo povezano s škodljivimi srčno-žilnimi učinki pri opicah, zdravljenih s ponavljajočimi se tedenskimi odmerki do 100 µg/kg (29). V juniju 2023 so bili objavljeni prvi rezultati klinične raziskave 2. faze ACcomplisH (NCT04085523), ki je pokazala pomembno izboljšanje hitrosti rasti otrok z AH pri odmerjanju zdravila v odmerku 100 µg/kg subkutano enkrat tedensko (5,42 cm na leto oz. 4,35 cm na leto pri otrocih, zdravljenih s placebom) brez pojava pomembnih neželenih učinkov (30). Z junijem 2023 se je pričela 3. faza raziskave (NCT05929807), ki bo predvidoma potekala do leta 2039.

Infigratinib

Infigratinib je oralni monoklonski tirozin-kinazni inhibitor, ki z vezavo inhibira delovanje aktivnosti tirozinkinaznega receptorja FGFR1-3. Zdravilo je registrirano za zdravljenje karcinoma žolčnih vodov in mehurja pri odraslih, pri katerih je receptor čezmerno aktiviran. V predkliničnih raziskavah na miših z AH so pokazali učinkovitost zdravila pri zmanjšanju fosforilacije in posledične aktivacije FGFR3, kar se je fenotipsko izražalo z znatnim povečanjem dolžine dolgih kosti udov ter normalizacijo oblike lumbalnih vretenc in medvretenčnih diskov, kar bi lahko potencialno zmanjšalo tveganje spinalne stenoze in motenj drže. Dodaten opisan ugoden učinek je povečanje velikosti velikega foramna in upočasnjevanje zakostenevanja sin hondroz, kar bi lahko znižalo tveganje za razvoj cervikomedularne kompresije (31). Infigratinib je v

onkološkem zdravljenju povezan s številnimi neželenimi učinki (suha koža in sluznice, alopecija, palmarno-plantarna eritrodisestezija), za katere ne vemo, ali se bodo pojavili tudi pri zdravljenju ACH. Druga faza klinične raziskave poteka, rezultate pa pričakujemo v letu 2026 (32).

Recifercept

Recifercept je topna rekombinantna molekula FGFR3, ki se uporablja kot vaba za ligand FGF in s tem zmanjšuje število molekul FGF, ki bi se lahko vezale na mutirane receptorje FGFR3 receptorje. Predklinične študije so pokazale številne ugodne učinke tega zdravljenja na mišjih modelih z AH; rast dolgih kosti, izboljšana struktura kosti, izboljšan razvoj aksialnega skeleta z manj izrazito kifoza in zmanjšanjem možnosti za razvoj spinalne stenoze. Dodatno je bilo opisano izboljšanje proporcionalnosti lobanjskih kosti, prsnega koša in velikosti medeničnih kosti (33). Druga faza klinične raziskave je bila v začetku leta 2023 prekinjena zaradi nedoseganja želenih učinkov z vidika rasti in ne zaradi varnostnih razlogov (NCT04638153) (34).

Vofamab

Vofamab je monoklonsko protitelo, ki se veže na zunanjo domeno FGFR3 in tako prepreči pritrditev ligandov FGF na receptor. Zdravilo trenutno preiskujejo za uporabo pri zdravljenju od FGFR3 odvisnih urotelnih neoplazem in multiplega mieloma (35,36). Predklinične raziskave zaenkrat še niso v teku. Uspešnost zdravljenja je lahko potencialno omejena zaradi velikosti protiteles in njihove nezmožnosti prodora v rastno ploščo (37).

Statini

Statini, ki jih uporabljamo za zdravljenje hiperholesterolemije, so inhibitorji HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koencima A). Zdravilo je v prvih predkliničnih raziskavah z uporabo pluripotentnih celic ljudi z ACH pokazalo potencial za izboljšanje skeletnega fenotipa. Kot možen mehanizem delovanja omenjajo možnost povečane proteasomske razgradnje mutiranega FGFR3 (38). V nadaljnjih raziskavah mehanizma delovanja statinov na rastno ploščo so ovrgli možnost njihovega delovanja na signalno pot FGFR3 v hondrocitih ter pokazali zmanjšanje izražanja ključnih regulatorjev hruštanca rastne plošče (39). Osnovni mehanizem delovanja statinov na razvoj hondrocitov tako še ni pojasnjen, za razjasnitev morebitnega ugodnega učinka za uporabo pri AH pa so potrebne nadaljnje raziskave. Trenutno kliničnih raziskav ni.

Meklizin

Meklizin je antihistaminik, ki ga tipično uporabljamo za zdravljenje potovalne slabosti. Dodatni mehanizem delovanja je inhibicija signalne poti ERK-MAPK, ki je del kaskade pri aktivaciji receptorja FGFR3. V predkliničnih raziskavah na mišjih modelih z AH so pokazali izboljšanje skeletnega fenotipa zdravljenih miši, predvsem glede dolžine

in strukture dolgih kosti. Pozitivnih učinkov na velikost velikega foramna ter na obliko aksialnega skeleta v predkliničnih raziskavah ni (40, 41). V letu 2023 so bili objavljeni rezultati faze Ib klinične raziskave o uporabi zdravila pri otrocih (42). Preiskovanci so zdravilo dobro prenašali, opisov neželenih učinkov pa za zdaj ni. Nadaljnje raziskave trenutno še ne potekajo.

Aptamer RBM 007

Aptamer je kratka, enoverižna molekula DNK ali RNK, ki je sintetizirana za vezavo na specifično tarčo. Mehanizem delovanja je zelo podoben mehanizmu delovanja protiteles, a so aptameri manjši, cenejši in manj verjetno je, da se proti njim razvijejo protitelesa. V okviru zdravljenja AH trenutno raziskujejo učinkovitost aptamerja RNK RBM-007, ki se specifično veže na FGF2 in preprečuje njegovo vezavo na receptor FGFR3 (43). Raziskave na mišjih modelih so pokazale ugoden vpliv na zorenje in diferenciacijo hondrocitov ter rast dolgih kosti (44). Klinična raziskava 1. faze je bila zaključena v letu 2021 (JapicCTI-205345), pričetek druge faze pa so napovedovali v letu 2022 (45).

Paratiroidni hormon

Paratiroidni hormon sodeluje pri endohondralnem okostenevanju in vpliva na pravilen razvoj hrustančnega tkiva že *in utero*. Deluje na celice rastne plošče preko PPR receptorja in vodi do proliferacije in diferenciacije hondrocitov ter poveča količino zunajceličnega matriksa (46). V letu 2012 so objavili izsledke raziskave na mišjih modelih z AH, zdravljenih s teriparatidom (PTH 1-34), ki je pokazala ugoden učinek na hitrost rasti, končno telesno dolžino ter in lobanje zdravljenih miši (47). Od tedaj objav drugih predkliničnih ali kliničnih raziskav ni bilo.

ZAKLJUČEK

Ahondroplazija je bolezen, ki jo povezujemo predvsem z izrazito motnjo rasti, ki je disproporcionalna. Pomembno je, da prepoznamo in obravnavamo tudi številne pridružene bolezni, ki nastanejo v različnih življenjskih obdobjih in bistveno poslabšajo kakovost življenja bolnikov. Do nedavnega učinkovitega in varnega zdravljenja AH ni bilo, v letu 2021 pa so odobrili prvo zdravilo, ki zdravi AH bolj etiološko – vosoritid. Glede na trenutne podatke iz raziskav pomembno ugodno vpliva na hitrost rasti, pričakovano končno višino in telesne disproporce. Vpliv vosoritida na pojav soobolevnosti AH zaenkrat še ni opredeljen. Razvijajo še več drugih zdravil, ki modilirajo čezmerno konstitucionalno aktivnost FGFR3 na ravni hondrocita in bi lahko potencialno ugodno vplivala na klinično sliko AH in z njo povezane pridružene bolezni. V prihodnosti pričakujemo, da bo poleg vosoritida na voljo še več zdravil, ki etiološko zdravijo AH in bi jih lahko uporabljali v monoterapiji ali kombinacijski terapiji. Pričakovati je, da se bo zgodnje zdravljenje odrazilo v bistveno boljših izvidih AH, kot jih poznamo danes.

LITERATURA

1. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007; 370(9582): 162–72.
2. Foreman PK, Kessel F, Hoorn R, Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Gen Part A*. 2020; 182(10): 2297–316.
3. Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor M, Alessandri J, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Gen Part A*. 2019; 179(9): 1791–8.
4. Stender M, Pimenta JM, Cheung M, Irving M, Mukherjee S. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone* 2022; 162: 116472.
5. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone* 2021; 146: 115872.
6. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet J-M, Maroteaux P, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 1994; 371(6494): 252–4.
7. Kim JM, Yang YS, Park KH, Oh H, Greenblatt MB, Shim JH. The ERK MAPK Pathway Is Essential for Skeletal Development and Homeostasis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(8): 1803.
8. Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, Kawanami A, Bukulmez H, Balmes G, et al. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum Mol Genet* 2008; 18(2): 227–40.
9. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 1.
10. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 1978; 93(3): 435–8.
11. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(21): 2502–11.
12. Lee ST, Song HR, Mahajan R, Makwana V, Suh SW, Lee SH. Development of genu varum in achondroplasia: relation to fibular overgrowth. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(1): 57–61.
13. Yonko EA, Emanuel JS, Carter EM, Raggio CL. Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. *Am J Med Genet A* 2021; 185(3): 695–701.
14. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Barata WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and life-long care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(3): 173–89.

15. Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(1): 27–34.
16. Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5573.
17. Högler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr* 2020; 170(5-6): 104–11.
18. Dardenne E, Ishiyama N, Lin TA, Lucas MC. Current and emerging therapies for Achondroplasia: The dawn of precision medicine. *Bioorg Med Chem* 2023; 87: 117275.
19. Biomarin [Internet]. European Commission Approves BioMarin's VOXZOGO® (vosoritide) for the Treatment of Children with Achondroplasia from Age 2 Until Growth Plates Close [cited 2023 Jul 19]. Available from: <https://investors.biomarin.com/2021-08-27-European-Commission-Approves-BioMarins-VOXZOGO-R-vosoritide-for-the-Treatment-of-Children-with-Achondroplasia-from-Age-2-Until-Growth-Plates-Clos>.
20. U.S. Food And Drug Association [Internet]. FDA Approves First Drug to Improve Growth in Children with Most Common Form of Dwarfism [cited 2023 Jul 19]. Dostopno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-improve-growth-children-most-common-form-dwarfism>.
21. Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, Kondo E, Murao N, Miura M, et al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. *Endocrinology* 2009; 150(7): 3138–44.
22. Peake NJ, Hobbs AJ, Pigguan-Murphy B, Salter DM, Berenbaum F, Chowdhury TT. Role of C-type natriuretic peptide signalling in maintaining cartilage and bone function. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014; 22(11): 1800–7.
23. Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lasselin C, Mugniery E, Oppeneer T, et al. Evaluation of the Therapeutic Potential of a CNP Analog in a Fgfr3 Mouse Model Recapitulating Achondroplasia. *Am J Hum Gen* 2012; 91(6): 1108–14.
24. Wendt DJ, Dvorak-Ewell M, Bullens S, Lorget F, Bell SM, Peng J, et al. Neutral Endopeptidase-Resistant C-Type Natriuretic Peptide Variant Represents a New Therapeutic Approach for Treatment of Fibroblast Growth Factor Receptor 3–Related Dwarfism. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 353(1): 132–49.
25. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med* 2021; 23(12): 2443–7.
26. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: A randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 396(10252): 684–92.

27. Hoover-Fong J, Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: Update from phase 3 extension study. *Genet Med Open* 2023; 1(1).
28. Breinholt VM, Rasmussen CE, Mygind PH, Kjelgaard-Hansen M, Faltinger F, Bernhard A, et al. TransCon CNP, a sustained-release C-type natriuretic peptide prodrug, a potentially safe and efficacious new therapeutic modality for the treatment of comorbidities associated with fibroblast growth factor receptor 3-related skeletal dysplasias. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370(3): 459–71.
29. Bharucha K, Ota S, Christoffersen ED, Mygind P, Viuff D, Leff J. TransCon CNP: Potential for a once weekly novel therapy in children with achondroplasia. *Bone Abstracts*. 2019
30. Savarirayan R, Hoernschemeyer DG, Ljungberg M, Zarate YA, Bacino CA, Bober M B, et al. Once-Weekly TransCon CNP in Children with Achondroplasia (ACcomplisH): A Phase 2, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Trial. *Lancet*. V tisku.
31. Komla-Ebri D, Dambroise E, Kramer I, Benoist-Lassel C, Kaci N, Le Gall C, et al. Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. *J Clin Invest*. 2016; 126(5): 1871–84.
32. Savarirayan R, De Bergua JM, Arundel P, McDevitt H, Cormier-Daire V, Saraff V, et al. Infigratinib in children with achondroplasia: the PROPEL and PROPEL 2 studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; 14: 1759720X221084848.
33. Garcia S, Dirat B, Tognacci T, Rochet N, Mouska X, Bonnafe S, et al. Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. *Sci Transl Med* 2013 Sep 18; 5(203): 203ra124.
34. Beyond Achondroplasia [Internet]. Pfizer to discontinue the development of recifercept for achondroplasia [cited 2023 Jul 24]. Dostopno na: <https://www.beyondachondroplasia.org/es/noticias/noticias-2/investigacion/662-pfizer-to-discontinue-the-development-of-recifercept-for-achondroplasia>.
35. Casadei C, Dizman N, Schepisi G, Cursano MC, Basso U, Santini D, Pal SK, De Giorgi U. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11: 1758835919890285.
36. Kamath AV, Lu D, Gupta P, Jin D, Xin Y, Brady A, et al. Preclinical pharmacokinetics of MFGR1877A, a human monoclonal antibody to FGFR3, and prediction of its efficacious clinical dose for the treatment of t(4;14)-positive multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69(4): 1071–8.
37. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone* 2020; 141: 115579.
38. Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, et al. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature* 2014; 513(7519): 507–11.

39. Faflek B, Hampl M, Ricankova N, Vesela I, Balek L, Kunova Bosakova M, et al. Statins do not inhibit the FGFR signaling in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; 25(9): 1522–30.
40. Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, et al. Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene. *Endocrinology* 2015; 156(2): 548–54.
41. Matsushita M, Esaki R, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinical dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7371.
42. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kamiya Y, Kato D, Takemoto G, et al. Phase 1b study on the repurposing of meclizine hydrochloride for children with achondroplasia. *PLoS One* 2023; 10; 18(7):e0283425.
43. Nakamura Y. Multiple Therapeutic Applications of RBM-007, an Anti-FGF2 Aptamer. *Cells* 2021; 10(7): 1617.
44. Kimura T, Bosakova M, Nonaka Y, Hrubá E, Yasuda K, Futakawa S, et al. An RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia in mice. *Sci Transl Med* 2021 5; 13(592): eaba4226.
45. Business wire [Internet]. Ribomic announces RBM-007 phase 1 clinical trial results for achondroplasia [cited 2023 Jul 24]. Dostupno na: <https://www.businesswire.com/news/home/20211115005553/en/RIBOMIC-Announces-RBM-007-Phase-1-Clinical-Trial-Results-for-Achondroplasia>.
46. Ueda K, Yamanaka Y, Harada D, Yamagami E, Tanaka H, Seino Y. PTH has the potential to rescue disturbed bone growth in achondroplasia. *Bone* 2007; 41(1): 13 – 8.
47. Xie Y, Su N, Jin M, Qi H, Yang J, Li C, et al. Intermittent PTH (1-34) injection rescues the retarded skeletal development and postnatal lethality of mice mimicking human achondroplasia and thanatophoric dysplasia. *Hum Mol Genet* 2012; 21(18): 3941-55.

KAKO VREDNOTITI USPEŠNOST ZDRAVLJENJA AKROMEGALIJE

Tomaž Kocjan, Rok Herman, Mojca Jensterle Sever

IZVLEČEK

Akromegalija je redka bolezen in je v večini posledica čezmernega izločanja rastnega hormona iz adenoma sprednjega režnja hipofize. Dostopnost širokega nabora možnosti zdravljenja je v zadnjih letih omogočila učinkovito multimodalno obravnavo bolnikov, ki zahteva veliko mero individualizacije. Ker z ureditvijo biokemijskih kazalnikov bolezni v različnem obsegu izboljšamo obstoječe simptome in znake, pridružene bolezni in kakovost življenja bolnikov, je biokemijska urejenost bolezni glavni cilj in merilo uspešnosti zdravljenja. Čeprav biokemijski nadzor vodi do pomembnega izboljšanja pridruženih bolezni, tudi dosledno doseganje biokemijskih izidov zdravljenja ne vodi do celostnega nadzora nad elementi bolezni pri vseh bolnikih. Pri obravnavi akromegalije opazamo tudi pomemben razkorak med izidi zdravljenja, kot jih vidijo zdravniki, in izidi zdravljenja, kot jih vidijo bolniki. Zato so v zadnjem času razvili nova orodja, ki omogočajo bolj kakovostno in standardizirano oceno urejenosti bolezni z vidika zdravnika in z vidika bolnika, a jih v klinični praksi še vedno redko uporabljamo ali kombiniramo. V literaturi je največ podatkov o točkovniku SAGIT, ki nudi objektivno in standardizirano oceno urejenosti bolezni z zornega kota klinika, in o vprašalniku AcroQoL, ki je za akromegalijo specifičen vprašalnik, namenjen ocenjevanju z zdravjem povezane kakovosti življenja. Uporaba omenjenih orodij v kombinaciji z biokemijskimi kazalniki lahko pomaga pri prepoznavanju bolnikov, ki potrebujejo specifične dodatne intervencije, ter ob širokem naboru terapevtskih možnosti omogoča, da zdravljenje prilagodimo posamezniku in dosežemo končni cilj – optimalen izid zdravljenja.

UVOD

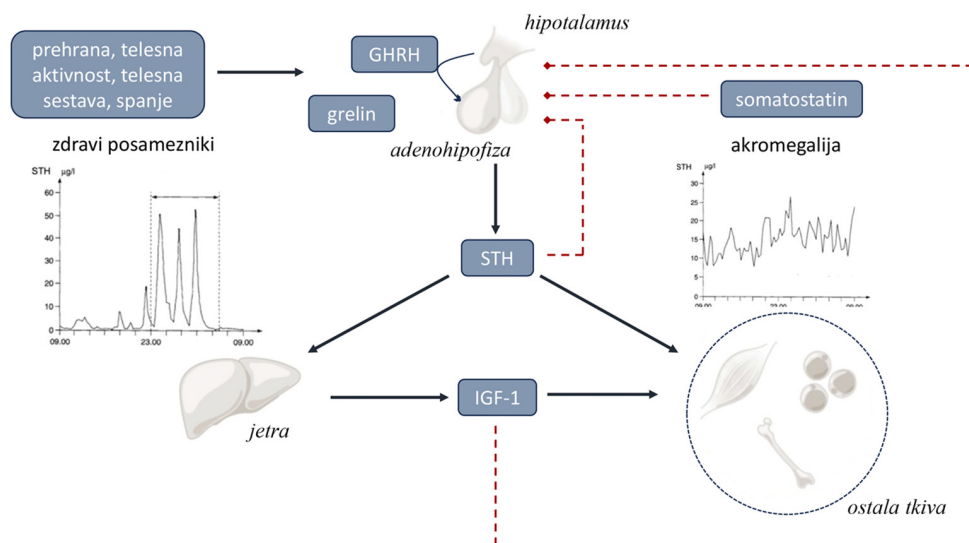
Akromegalija je redka bolezen, ki nastane zaradi čezmernega izločanja rastnega oziroma somatotropnega hormona (STH) ter s tem čezmernega nastajanja in izločanja inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (*ang.* insulin-like growth factor 1, IGF-1) (1, 2). Podatki o epidemiologiji bolezni izhajajo predvsem iz evropskih nacionalnih registrov in izkušenj posameznih večjih centrov, zato se ocene razširjenosti (prevalence) in pojavnosti (incidence) razlikujejo (1, 3). Pred desetletji so v prvih večjih raziskavah poročali o razširjenosti < 7 na 100.000 posameznikov, v zadnjih letih pa nekateri avtorji poročajo o razširjenosti > 13 na 100.000 posameznikov (2). Ocene letne pojavnosti so 0,2–1,1 na 100.000 posameznikov (3). Bolezen se lahko pojavi v katerikoli starosti, navadno med 40. in 50. letom. Moški so ob postavitvi diagnoze običajno nekoliko mlajši od žensk, po podatkih v literaturi pa je mediani čas razlike štiri leta in pol (4). V večini registrov poročajo, da je breme bolezni enakomerno porazdeljeno med spoloma, čeprav v nekaterih raziskavah poročajo o blago večji pojavnosti pri ženskah (3, 4). Bolniki, mlajši od 20 let, predstavljajo do 5 % vseh primerov. Če se bolezen razvije pred zaprtjem epifiznih hrustancev dolgih kosti, opazimo izrazito pospešeno rast z razvojem gigantizma. Gigantizem se pojavlja bistveno redkeje kot akromegalija in zahteva, da preučimo morebitno genetsko etiologijo. Pri osebah z gigantizmom se sčasoma pojavijo tudi znaki akromegalije (5).

Pri več kot 95 % bolnikov je vzrok bolezni somatotropni adenom sprednjega režnja hipofize, ki čezmerno izloča STH. Osnovni patofiziološki proces v procesu razvoja adenoma najverjetneje vključuje motnje v nadzoru celičnega cikla, spremembe v znotrajceličnih signalnih poteh, genetske in epigenetske spremembe ter izgubo nadzora nad procesom sinteze hormona (6). Hipofizne adenome po velikosti razdelimo na mikroadenome, ki v premeru merijo manj kot 1 cm, in makroadenome s premerom, večjim od 1 cm. Redkejši vzroki so hipotalamični in nevroendokrini tumorji, ki čezmerno sproščajo somatoliberin (GHRH). V literaturi opisujejo nekaj primerov perifernih tumorjev z ektopičnim izločanjem STH (5). Zaradi mešanih adenomov, ki so sestavljeni iz somatotropnih in prolaktinskih celic, ali adenomov iz matične acidofilne celice s sposobnostjo izločanja obeh hormonov, ima do 30 % bolnikov poleg STH tudi povišane vrednosti prolaktina (PRL). Redkeje so pridružene povišane ravni tirotropina (TSH) ali adrenokortikotropnega hormona (ACTH). Etiološko različne oblike akromegalije povzročajo podobno klinično sliko bolezni (7).

Homeostatske fiziološke mehanizme uravnavanja izločanja STH in IGF-1 ter mesta njunega delovanja prikazujemo na Sliki 1. Pri zdravih posameznikih izločanje STH uravnavajo hipotalamični, hormonski, prehranski in znotrajhipofizni signali (7). Hipotalamični GHRH, grelin in somatostatin, ki se izločajo v hipotalamično-hipofizni portalni krvni obtok, so ključni regulatorji sinteze in izločanja STH iz somatotropnih celic adenohipofize. GHRH in grelin spodbujata sintezo in izločanje STH, somatostatin pa jo zavira. Posebej pomemben je učinek somatostatina, ki lahko z vezavo na somatostatinske receptorje hipofize bistveno zavre pogostost in amplitudo STH-pulzov (6).

Somatostatinski receptorji so družina z G-proteini povezanih transmembranskih receptorjev s petimi poznanimi podtipi (6). Podtip 2 in podtip 5 sta najbolj pogosto izražena receptorja na somatotropnih celicah in primarna tarča zdravljenja z zdravili (6). Pri zdravih posameznikih so v dnevnem profilu STH značilni sporadični vrhovi izločanja predvsem v nočnem času, med vrhovi pa je prisotno minimalno bazalno izločanje. Naključne dnevne meritve koncentracij STH so v 80 % merjenih vzorcev zelo nizke, vrednosti pa zaradi dnevnega ritma, številnih dejavnikov, ki vplivajo na izločanje STH, in kratkega razpolovnega časa molekule STH lahko zelo variirajo (7).

Večina učinkov STH je posredovanih preko IGF-1 (Slika 1). Gre za polipeptidni hormon, ki se z delovanjem STH na receptorje STH sintetizira v jetrih (80 % celotne dnevne sinteze), v nekaterih zunajjetrnih tkivih (zlasti kostnem, mišičnem in ledvičnem tkivu) in v manjši meri tudi v hipofizi. Z endokrinim in parakrinim delovanjem njegovo izločanje preko negativne povratne zanke znižuje stopnjo sinteze in izločanja STH (7).



Slika 1. Fiziološki mehanizmi uravnavanja izločanja STH in IGF-1 ter mesta njenega delovanja.

Legenda: GHRH – somatoliberin, STH – rastni (somatotropni) hormon, IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1.

Neurejena bolezen ima visoko stopnjo umrljivosti. Nezdravljeni bolniki imajo v povprečju 10 let krajšo življenjsko dobo in 1,7-krat višje relativno tveganje smrti kot splošna populacija. Že zgodaj se pojavijo srčno-žilne bolezni, ki so glavni vzrok prezgodnje umrljivosti bolnikov. K višji umrljivosti dodatno prispevajo bolezni dihal in malignomi (3, 7, 8). Če akromegalijo prepoznamo in jo ustrezno zdravimo, se pričakovana življenjska doba bolnikov izenači s pričakovano življenjsko dobo zdravih posameznikov (3, 8).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika je posledica neposrednih in posrednih učinkov čezmernega izločanja STH, neposrednih učinkov IGF-1 in lokalnih učinkov rasti adenoma (5). STH in IGF-1 k rasti spodbujata kožo, kožne adneks (lojnice in znojnice), mišice, kosti, hrustanec, vezivo in notranje organe ter povzročata tudi spremembe v presnovi ogljikovih hidratov (5, 7).

Videz bolnika z akromegalijo je značilno spremenjen. Prva opazna in najbolj značilna simptoma sta povečanje udov in spremenjena obrazna struktura (3). Na obrazu se zadebeli koža, nabreknejo veke, poglobijo se gube, povečajo se spodnja čeljust, nos, ustnice, jezik in ušesa, pojavijo pa se tudi spremembe v zgradbi lobanje in zob. Zadebelijo se mehka tkiva in kosti distalnih delov udov, prsti postanejo debeli in okorni, bolniki pa potrebujejo večje čevlje, ure in prstane (7). Kljub značilnemu videzu se spremembe razvijejo postopno in jih bolniki in njihovi svojci ter zdravniki dolgo ne opazijo ali jih pripišejo staranju (5). Blagi in nespecifični začetni simptomi in znaki bolezni, njeno počasno napredovanje in pomanjkanje ozaveščenosti med različnimi zdravstvenimi delavci dodatno otežijo zgodnjo obravnavo (9). Čas med začetkom bolezni in postavitvijo diagnoze (diagnostični zamik) se je z leti sicer bistveno skrajšal – s slabih dvajset let pred pol stoletja na približno deset let ob prelomu tisočletja –, a v novejših raziskavah še vedno znaša dobrih pet let (3, 5, 9, 10). Pri večini bolnikov so ob postavitvi diagnoze že prisotne nepopravljive spremembe, somatotropni adenomi pa so v več kot dveh tretjinah morfološko že makroadenomi in s tem večji izziv za nadaljnjo obravnavo (3). Zamik pri postavitvi diagnoze je povezan s psihiatričnimi simptomi, slabšim splošnim počutjem, telesnimi spremembami in okrnjeno samopodobo v nadaljnji obravnavi (11).

Spekter simptomov in znakov ob postavitvi diagnoze je širok in poleg značilnih somatskih sprememb vključuje glavobole, spremembo glasu, smrcanje in prekinitve dihanja med spanjem, povečano znojenje, utrujenost, neznačilne kostno-mišične bolečine, parestezije in sindrom karpalnega kanala, napredujoč degenerativni artritis, sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo, multinodozno golšo, polipozo debelega črevesa, znake hipopituitarizma, zmanjšanje libida ter impotenco pri moških in motnje v menstrualnem ciklu pri ženskah. Širjenje tumorja nad turškim sedlom (supraselarno) lahko povzroči izpade v vidnem polju, rast v kavernoza sinusa (paraselarno) pa motnje v gibljivosti zrkel (bulbomotoriki) in dvojni vid (3, 5, 7, 10, 12). V islandskem registru ob

postavitvi diagnoze navajajo z akromegalijo povezane pridružene bolezni – arterijsko hipertenzijo pri 48 % bolnikov, sladkorno bolezen pri 13 % bolnikov, moteno toleranco za glukozo pri 19 % bolnikov, srčno popuščanje pri 10 % bolnikov in koronarno bolezen pri 8 % bolnikov (3). V mehiškem registru, ki vključuje več kot dva tisoč bolnikov, je imelo arterijsko hipertenzijo 27 % bolnikov, moteno toleranco za glukozo 18 % bolnikov, sladkorno bolezen 30 % bolnikov in dislipidemijo 24 % bolnikov (1). Zlasti kardiomiopatija, arterijska hipertenzija, bolezní zaklopk, aritmije, zadrževanje natrija in vode ter kronična hipervolemija so prisotni pri več kot 60 % bolnikov ter so pomemben vzrok z boleznijo povezanih obolevnosti in umrljivosti (11). Velika večina bolnikov tudi po ureditvi bolezni opisuje vztrajajoče kostno-mišične bolečine, napredovanje artritisa in psihološke simptome, kot sta depresivnost in anksioznost (13).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Diagnozo postavimo na podlagi anamneze, klinične slike in biokemijskega dokaza povišanih serumskih koncentracij IGF-1 in STH (2). V trenutnih mednarodnih smernicah priporočajo testiranje za akromegalijo pri bolnikih z značilnimi simptomi in znaki bolezni, pri bolnikih s tumorji hipofize in pri posameznikih z več pridruženimi stanji, ki bi lahko bila povezana z akromegalijo (sindrom obstruktivne apneje v spanju, sladkorna bolezen, artritis, sindrom karpalnega kanala, arterijska hipertenzija, hiperhidroza itd.) (14). Pri bolnikih je bazalno izločanje STH tonično povišano z zabrisanimi vrhi izločanja, ki jih običajno vidimo v dnevnem ritmu zdravih posameznikov. Zato je naključno izmerjena koncentracija STH $< 0,4 \mu\text{g/l}$ lahko izključitveno merilo akromegalije. Za izločanje STH iz somatotropnega adenoma je značilna tudi nezmožnost zavrtja izločanja STH s hiperglikemijo, ki je pri zdravih posameznikih zaviralni nevroendokrini signal.

Bolezen dokažemo z oralnim glukoznim tolerančnim testom s 75 g glukoze (OGTT), s katerim določimo raven glukoze in STH bazalno ter po 30 minutah, 60 minutah in 120 minutah. Mejna vrednost za postavitev diagnoze pri uporabi visoko-občutljive kemiluminiscentne metode in standarda WHO IS 98/574 je $0,4 \mu\text{g/l}$, pod katero naj bi se pri zdravih posameznikih koncentracija STH znižala. Pri bolnikih je običajno zvišana že bazalna koncentracija STH v plazmi in se med testom ne zniža pod prag, ampak se lahko celo zviša. Lažno pozitivne rezultate z nezadostnim znižanjem koncentracije STH opazamo pri bolnikih s kronično ledvično in jetrno odpovedjo, pri podhranjenih, pri bolnikih s slabo urejeno sladkorno boleznijo ter pri mladostnikih in narkomanih. Najpogosteje uporabljana presejalna metoda je merjenje IGF-1, ki z dolgim razpolovnim časom odseva izločanje STH v zadnjih dneh in služi tudi kot diagnostično merilo. Pravilna analiza rezultatov IGF-1 zahteva primerjavo z referenčnimi vrednostmi za starost in spol, saj se že zgolj s staranjem koncentracija znižuje za približno 14 % na desetletje (7). Pri vseh bolnikih s potrjenimi biokemijskimi merili sledi morfološka opredelitev bolezni. Metoda izbire je magnetnoresonančno slikanje (*angl.* magnetic resonance imaging, MRI) hipotalamično-hipofiznega območja za opredelitev

velikosti in izgleda hipofiznega tumorja ter njegove paraselarne invazivnosti in razdalje do križišča vidnih živcev. Pri bolnikih po postavitvi diagnoze opravimo tudi pregled vidnega polja po Goldmannu in v primeru morebitne insuficience ali čezmernega izločanja drugih hormonov hipofize testiramo delovanje preostalih hipofiznih osi (2).

ZDRAVLJENJE AKROMEGALIJE

Za uspešnost zdravljenja prve izbire je odločilno trajanje diagnostičnega zama, ki pomembno vpliva na reverzibilnost posledic bolezni in prezgodnjo umrljivost (15, 16). Poleg pravočasne postavitve diagnoze je pomemben dejavnik ugodnega dolgoročnega izida zdravljenja tudi hitro in učinkovito zdravljenje (17). Tradicionalni cilji zdravljenja so: normalna koncentracija IGF-1 in pri večini terapevtskih pristopov normalizacija STH, nadzor nad rastjo tumorja, ohranitev delovanja hipofize in zmanjšanje stopnje umrljivosti (18,19). Pri tem izbiramo med kirurškim zdravljenjem, zdravljenjem z zdravili in obsevanjem (2).

Zdravljenje prve izbire je transsfenoidna odstranitev adenoma (2, 20). Nevrokirurg skozi nosno votlino dostopi do sfenoidne kosti in jo trepanira ter tako pride do turškega sedla, kjer z mikroskopom ali z nevronavigacijo odstrani adenom. Pri tem mora poiskati optimalno razmerje med čim bolj obsežno odstranitvijo tumorskega tkiva in ohranitvijo fiziološke funkcije preostale hipofize. Zaradi anatomsko težko dostopne hipofize v koščenem turškem sedlu in bližine vitalnih možganskih struktur gre za tehnično zahteven poseg. Majhne funkcionalne enote tumorja namreč pogosto vraščajo v duralni prostor in med posegom niso jasno vidne, po posegu pa kljub makroskopski odstranitvi večine tumorja še vedno izločajo čezmerne koncentracije STH. Približno 70 % bolnikov z dobro omejenimi STH-mikroadenomi po kirurškem posegu doseže trajno ozdravitev, delež trajno ozdravljenih pa je znatno nižji pri STH-makroadenomih, saj v najboljših centrih poročajo o največ 50-odstotni uspešnosti posega. Ključna dejavnika uspešnosti kirurškega zdravljenja sta izkušnost nevrokirurga in velikost tumorja (7).

Bolniki, pri katerih je kirurško zdravljenje preveč tvegano ali z njim ne dosežemo popolne remisije, prejmejo zdravljenje z zdravili (2). Pri bolnikih s somatotrofnimi adenomi so potencialne molekularne tarče zdravljenja različne, od dobro poznanih receptorjev na celičnih membranah do ostalih površinskih in znotrajceličnih molekul, ki so potencialni kandidati pri razvoju novih učinkovin (17). Trenutno odobreni pristopi zdravljenja z zdravili delujejo na somatostatinske, STH- in dopaminske receptorje (17). Pri večini bolnikov dosežemo biokemijski nadzor nad boleznijo z monoterapijo v najvišjih odmerkih, pri nekaterih pa moramo uporabiti kombinirano zdravljenje z zdravili. Zelo učinkovite so kombinacije zdravljenja, ki učinkujejo na različnih mestih izločanja in delovanja STH in IGF-1 (17, 20). Uporabljamo ligande somatostatinskih receptorjev (*angl.* somatostatin receptor ligand, SRL) lanreotid, oktreotid in pasireotid, antagonist STH-receptorja pegvisomant in agoniste dopamina (bromokriptin in kabergolin) (2).

SRL s posnemanjem endogenega delovanja somatostatina inhibirajo sintezo in sproščanje STH, omejijo deljenje somatotropnih celic in s tem rast tumorja ter delno tudi oslabijo periferno delovanje STH. SRL prve generacije sta lanreotid in oktreotid, ki se preferenčno vežeta na podtip 2 somatostatinskih receptorjev, pasireotid pa je SRL druge generacije, ki se preferenčno veže na podtip 5 somatostatinskih receptorjev (17). Učinkovitost zdravljenja s SRL se s trajanjem zdravljenja povečuje, dodatno znižanje ravni STH in IGF-1 pa ugotavljajo še 9 let po uvedbi zdravljenja. Neodvisno od njihovega učinka na hipofizo SRL neposredno delujejo na jetra in poleg sekundarnega delovanja tudi primarno zavirajo sintezo IGF-1. Med zdravljenjem s SRL somatotropni adenomi z redkimi izjemami prenehajo rasti, pri več kot 75 % bolnikov pa se volumen tumorske mase zmanjša za več kot 20 % (7). Izsledki obsežne metaanalize so pokazali, da do 45 % bolnikov ob monoterapiji s SRL ne doseže biokemijske ureditve bolezni (21). Razlika v odzivu na zdravljenje leži v različnem izražanju ali mutacijah somatostatinskih receptorjev, ostalih specifičnih genetskih mutacijah ali spremembah v znotraj-celičnih signalnih poteh (17). Pri bolnikih, ki dosežejo vsaj delni odziv na zdravljenje s SRL (več kot 50-odstotno znižanje STH in/ali IGF-1), smernice svetujejo povečanje odmerka SRL ali skrajšanje intervala med odmerki (22).

Antagonist STH-receptorjev pegvisomant s preprečevanjem dimerizacije in aktivacije receptorjev STH primarno zavira periferno delovanje STH in tako znižuje raven IGF-1. Pri njegovi uporabi se vrednosti STH preko oslabitve delovanja negativne IGF-1 povratne zanke nekoliko povejšajo. Zaradi drugačnega mehanizma delovanja je zdravljenje s pegvisomantom komplementarno s SRL. Kombinirano zdravljenje priporočamo zlasti pri bolnikih, ki z uporabo monoterapije SRL ne dosežejo polne remisije, saj lahko uporabimo nižje in manj pogoste odmerke pegvisomanta kot v monoterapiji (7). Pri bolnikih, ki so odporni na maksimalne odmerke SRL, s pegvisomantom v monoterapiji ali pogosteje v kombinirani terapiji s SRL v velikem deležu normaliziramo ravni IGF-1. Izsledki raziskav poročajo o kar 95-odstotni uspešnosti (17). Prav tako je pegvisomant preferenčna izbira pri bolnikih z motnjami v presnovi glukoze (22). V smernicah so nizek odmerek SRL prve generacije v kombinaciji z enkrat tedenskim odmerkom pegvisomanta prepoznali kot učinkovit in tudi stroškovno ugoden pristop pri zdravljenju bolnikov, ki potrebujejo kombinirano zdravljenje (4). Še bolj učinkovita je kombinacija pasireotida in pegvisomanta, s katero dosežemo urejenost bolezni pri več kot 70 % bolnikov tudi ob nizkih odmerkih pegvisomanta. Kljub vsemu pa z dodatkom pegvisomanta ne znižamo visoke pojavnosti s pasireotidom povzročene hiperglikemije (4).

Najbolj redko uporabljamo agoniste dopamina, ki so manj učinkoviti od SRL in pegvisomanta. Namenjeni so predvsem bolnikom z blago povišanimi vrednostmi IGF-1 (7). S kabergolinom v monoterapiji dosežemo biokemijsko urejenost bolezni samo pri 35 % bolnikov, podoben delež urejenosti ob dodatku kabergolina pa ugotavljajo tudi pri bolnikih, ki se le delno odzivajo na monoterapijo s SRL (17). Najbolj redko uporabljamo kombinacijo agonistov dopamina s pegvisomantom, s katero so v raziskavah dosegli biokemijsko urejenost bolezni pri kar 68 % bolnikov (17).

Pri zdravljenju moramo upoštevati tudi motnje v presnovi glukoze in sladkorno bolezen, ki so že ob postavitvi diagnoze prisotne pri približno polovici bolnikov in se ob zdravljenju s SRL prve generacije pogosto poslabšajo, zlasti pa jih lahko poslabša SRL druge generacije pasireotid. Po drugi strani lahko pegvisomant ugodno vpliva na občutljivost perifernih tkiv na inzulin, zavira glukoneogenezo v jetrih in izboljša presnovo maščobnih kislin (22).

Zdravljenje zadnje izbire sta v večini centrov stereotaktično obsevanje in stereotaktična radiokirurgija (2). Zaradi dolgega obdobja do remisije bolezni po obsevanju (predviden polni terapevtski učinek nastopi šele po več letih) in možnih poškodb okolnega tkiva tovrstno zdravljenje uporabljamo manj pogosto kot zdravljenje z zdravili. Običajno je primerno za bolnike, pri katerih nevrokirurgu ne uspe odstraniti celotnega tumorja in pri katerih zdravljenje z zdravili ni izvedljivo, ni učinkovito ali ga spremljajo resni neželeni učinki. Učinek zdravljenja preverjamo enkrat na leto, vključno s testiranjem delovanja hipofizno-perifernih osi zaradi možnosti pojava hipopituitarizma kot posledice obsevanja. Zapleti obsevanja so lahko tudi sekundarni tumorji, kognitivne spremembe, radionekroza in iradiacijske poškodbe možganskih živcev. Ker se z razvojem radiokirurških tehnik povečujeta učinkovitost in varnost tovrstnega zdravljenja, se v nekaterih centrih že uvršča višje na terapevtski lestvici. Do dosega remisije z obsevanjem in s stereotaktično radiokirurgijo svetujemo nadaljevanje zdravljenja z zdravili, če zanj ni zadržkov (23). Dosedanji podatki kažejo, da remisijo dosežemo pri približno polovici tako zdravljenih bolnikov, simptomi in znaki hipopituitarizma pa se lahko razvijejo pri tretjini bolnikov (4).

Še vedno obstaja potreba po novih načinih zdravljenja, s katerimi bo mogoče pri večjem delu bolnikov urediti bolezen ter izboljšati okrnjeno kakovost življenja in nadzor nad pridruženimi boleznimi, dodatno znižati umrljivost in povečati adherenco pri zdravljenju (24). Somatoprim je SLR, ki se preferenčno veže na somatostatinske receptorje podtipov 2, 4 in 5. Prvi podatki kažejo, da je bolj učinkovit kot trenutno uporabljeni SRL (17). Subkutani oktreotid, ki je v fazi razvoja, bo omogočil lažje dajanje kot trenutna oblika za intramuskularno vbizganje (17). Prav tako v vsakdanjo klinično uporabo vstopa oralni oktreotid (17), ki ga je ameriški zvezni urad za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) junija 2020 odobril za vzdrževalno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje z oktreotidom ali lanreotidom (4). Razvijajo tudi sintezne protismiselne oligonukleotide, ki z vezavo na informacijsko RNK zavrejo sintezo proteinov in s tem blokirajo izražanje receptorja za STH (24).

TRADICIONALNO SPREMLJANJE UREJENOSTI BOLEZNI

Dostopnost vse večjega nabora možnosti zdravljenja je v zadnjih letih omogočila učinkovito multimodalno obravnavo bolnikov, ki za uspešnost zahteva veliko mero personalizacije (25). S sodobnim zdravljenjem lahko ob pravočasni postavitvi diagnoze in pravilni izbiri in uporabi vseh možnosti zdravljenja pri skoraj vseh bolnikih dosežemo biokemijsko ozdravitev ali farmakološko nadzorovano bolezen (17). Kljub temu v velikih evropskih registrih in raziskavah poročajo, da je akromegalija v Nemčiji in Španiji pozdravljena ali farmakološko urejena pri kar 70 % bolnikov, v Romuniji pa le pri 29 % (26, 27).

Ne glede na pristop in izid zdravljenja moramo bolnike spremljati vse življenje (23). Kontrolni pregledi temeljijo na spremljanju ravni STH in IGF-1, ki sta ključna biokemijska kazalnika bolezni (19). Z zdravljenjem prve izbire, ki je navadno transsfenoidna odstranitev STH-adenoma, lahko bolnika ozdravimo, lahko pa akromegalija zaradi ostanka ali recidiva adenoma vztraja. Bolnik je kirurško ozdravljen, če ima 12 tednov po posegu in ob vseh nadaljnjih pregledih ustrezno supresijo koncentracije STH ob OGTT ter IGF-1 znotraj referenčnega območja za starost in spol, pri čemer ne potrebuje dodatnega zdravljenja z zdravili. V tem primeru priporočamo kontrolne preglede enkrat na leto (28). Po najnovejših smernicah za oceno remisije bolezni zadošča že določitev ravni IGF-1 šest tednov po posegu (4). Pri bolnikih z vztrajajočo, t. i. »perzistentno« akromegalijo priporočamo kontrolne preglede glede na terapevtsko shemo in njeno učinkovitost. Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, je cilj, da dosežejo referenčne vrednosti IGF-1 za starost in spol, za bolnike, ki ne prejemajo pegvisomanta, pa je cilj tudi naključno izmerjena vrednost STH $< 1 \mu\text{g/l}$. Če povišane vrednosti IGF-1 in/ali STH vztrajajo, govorimo o neurejeni bolezni (14). Pri nadzoru biokemijske urejenosti bolezni moramo upoštevati, da se lahko vrednosti STH in IGF-1 v različnih laboratorijih zelo razlikujejo in da lahko laboratorijski rezultati različno tolmačijo vrednosti IGF-1 glede na uporabljeno referenčno območje. Zato v smernicah priporočajo, da pri posameznem bolniku preiskave vedno izvajamo v istem laboratoriju in da je klinik dobro seznanjen z uporabljenimi metodami, standardi in referenčnimi vrednostmi (21).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, se spremljanje razlikuje glede na izbiro zdravljenja. Ob uporabi SLR in dopaminskih agonistov po priporočilih spremljamo vrednosti STH in IGF-1, ob uporabi pegvisomanta pa določamo le IGF-1 (17). Rutinska uporaba supresijskih vrednosti STH ob OGTT pri spremljanju urejenosti bolezni pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ni priporočljiva, čeprav v nekaterih raziskavah dvomijo o smiselnosti tega načela, saj ima lahko del domnevno urejenih bolnikov, ki se zdravijo s SRL, patološke vrednosti STH ob OGTT (29). V okviru spremljanja v klinični praksi neredko opazamo tudi razkorak med normalizacijo vrednosti STH in vztrajno povišanimi vrednostmi IGF-1 ter obratno (21). Natančnega mehanizma omenjenih razlik in njihovega kliničnega pomena še ne poznamo (21). V podskupino raziskave Liege Acromegaly Survey so vključili 190 s kirurškim posegom zdravljenih bolnikov, pri čemer je imelo 99 bolnikov usklajene biokemijske parametre, parametre, 65 bolnikov

visoki naključni meritvi STH in IGF-1 v referenčnem območju, 26 bolnikov pa visok IGF-1 in kontroliran naključni vzorec STH. Kljub temu med skupinami ni bilo razlik v deležu ali številu uporabljenih zdravil za sladkorno bolezen ali hipertenzijo (9). Glede na najnovejša priporočila o multidisciplinarni obravnavi akromegalije lahko tudi vrednosti IGF-1 do 1,3-kratnika zgornje referenčne vrednosti upoštevamo kot zadostne za nadzor nad boleznijo (25). Čeprav je raven IGF-1 ključni dejavnik pri diagnosticiranju in nadzoru bolezni, ravni STH nikakor ne smemo »prezreti«, saj hormona predstavljata različen vidik bolezni (9). STH je merilo sekretorne aktivnosti tumorja in omogoča oceno hipofiznega izločanja STH, medtem ko je IGF-1 merilo biokemijske in biološke aktivnosti bolezni ter perifernega odziva na krožeči STH (9).

Z ureditvijo biokemijskih kazalnikov bolezni v različnem obsegu popravimo obstoječe simptome in znake, pridružene bolezni in kakovost življenja bolnikov ter so zato glavni cilj in merilo uspešnosti zdravljenja akromegalije. Po drugi strani sta zdravljenje pridruženih bolezni in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov tradicionalno sekundarna izida zdravljenja (21). S popolnim biokemijskim nadzorom nad boleznijo namreč ne moremo pozdraviti nekaterih patoloških sprememb v telesni sestavi, ki nastanejo v času diagnostičnega zamika (21). Čeprav z biokemijskim nadzorom pomembno izboljšamo pridružene bolezni, povezanost med dejavnikoma ni popolna in tudi dosledno doseganje biokemijskih izidov zdravljenja pri vseh bolnikih ne omogoča ustreznega nadzora nad vsemi elementi bolezni (21).

Ne glede na trenutno prakso v smernicah poudarjajo pomen celostne obravnave bolnikov, s katero bi izboljšali izid zdravljenja. Priporočajo intenzivno presejanje na boleznijo, povezane z akromegalijo, in njihovo zdravljenje, zlasti hipertenzijo, morfološke spremembe srca, sladkorno bolezen, motnje v presnovi glukoze, spalno apnejo in osteoartropatijo. Predvsem pri bolnikih z aktivno boleznijo moramo omenjena stanja agresivno nadzorovati, da bi zmanjšali čezmerno umrljivost (22). Poleg ocene biokemijskega nadzora bolezni na kontrolnih pregledih so zato potrebni merjenje krvnega tlaka, določanje glukoze na tešče in HbA1c, ocena lipidograma, presejanje za obstruktivno spalno apnejo in klinična ocena sklepov ali rentgensko slikanje, ob sumu na osteoporozo ali potrjeni osteoporozu pa tudi meritev mineralne kostne gostote z denzitometrijo. Bolniki, ki niso ozdravljeni, naj vsaj enkrat na pet let opravijo kolonoskopijo in poskrbijo za redne ultrazvočne kontrolne preglede ščitnice.

NOVA ORODJA ZA OCENJEVANJE BOLEZNI IN TOČKOVNIK SAGIT

Pri obravnavi akromegalije obstaja pomemben razkorak med cilji zdravljenja, kot jih vidijo zdravniki, in cilji zdravljenja, kot jih vidijo bolniki. Zdravniki so usmerjeni k biokemijskemu nadzoru nad boleznijo z normalizacijo koncentracij STH in predvsem IGF-1 ter varni odstranitvi tumorja ali vsaj k stabiliziranju njegove rasti, medtem ko bolnikovi cilji stremijo k boljši kakovosti življenja, ki pogosto ni povezana z biokemijsko normalizacijo. Omenjeni razkorak je pripomogel k razvoju novih orodij za standar-

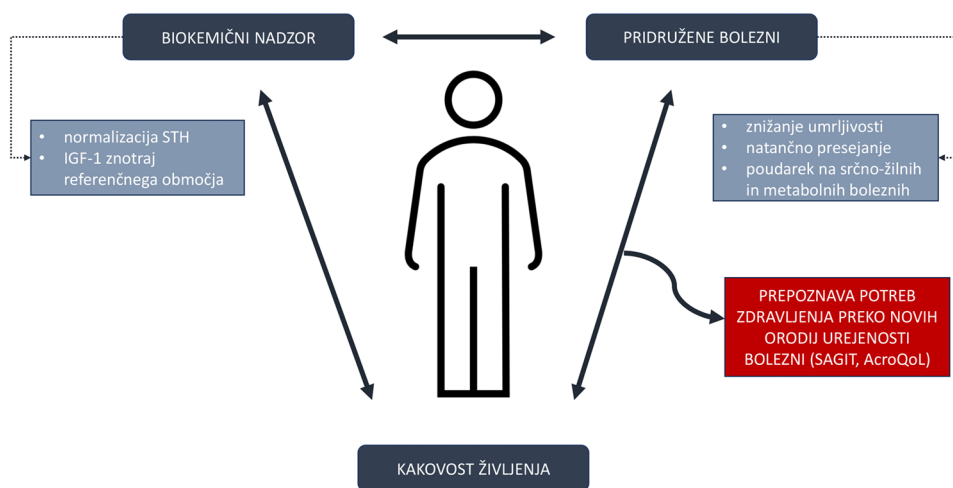
dizirano oceno urejenosti bolezni z vidika zdravnika in z vidika bolnika (30). Ta orodja lahko namreč pomagajo tudi pri standardiziranju dolgoročnega spremljanja bolnikov in pri iskanju ključnih pomanjkljivosti zdravljenja (25).

Točkovnika SAGIT in ACRODAT omogočata objektivno merjenje ključnih podatkov urejenosti bolezni. Točkovnik SAGIT je zasnoval mednarodni odbor vodilnih strokovnjakov na področju obravnave bolnikov z akromegalijo, da bi ocenili stanje bolezni z uporabo objektivnih in kliniku dostopnih podatkov (23, 31). Sestavlja ga pet podenot, ki so ključni dejavniki ocene stanja bolezni: i) znaki in simptomi (*angl.* signs and symptoms, podenota S), pridružene bolezni (*angl.* associated comorbidities, podenota A), koncentracija STH (*angl.* growth hormone, podenota G), koncentracija IGF-1 (*IGF-1*, podenota I) in lastnost tumorja (*angl.* tumour, podenota T) (23). Vsaka podenota vsebuje več elementov s pripadajočimi točkami. Seštevek točk vseh podenot je skupni rezultat točkovnika SAGIT, pri čimer višje vrednosti predstavljajo slabše urejeno akromegalijo, nižje vrednosti pa bolje urejeno akromegalijo. Z uporabo točkovnika SAGIT lahko izboljšamo kakovost spremljanja urejenosti bolezni, ocenjujemo odziv na zdravljenje in omogočimo optimalno izbiro pristopa pri nadaljnji obravnavi (31). V pilotni raziskavi, objavljeni leta 2016, ki je vključevala skupino endokrinologov in bolnikov z akromegalijo, poročajo, da so endokrinologi točkovnik ocenili ugodno ter poudarili jedrnatost, preprostost in uporabnost točkovnika za oceno urejenosti bolezni in izida zdravljenja (23). Dobri rezultati so spodbudili klinično validacijsko raziskavo. Izhodiščne podatke bolnikov so objavili leta 2019 in so dodatno potrdili velike razlike med oceno urejenosti bolezni s strani klinika in njeno aktivnostjo glede na prisotnost simptomov, pridružene bolezni, biokemijski profil in sprejete odločitve glede zdravljenja (32). Leta 2021 so objavili glavne rezultate raziskave, ki so potrdili občutljivost orodja za celostno in natančno oceno stanja bolezni z zmožnostjo razlikovanja med klinično urejenimi in klinično neurejenimi bolniki. Avtorji raziskave poročajo, da so se podenote S, G, I in T ter skupni rezultat točkovnika SAGIT med skupinama bolnikov statistično značilno razlikovali glede na klinično globalno oceno nadzora bolezni (*angl.* clinical global evaluation of disease control, CGE-DC). V dodatnih analizah *post hoc* so pokazali, da je optimalna meja skupnega rezultata točkovnika SAGIT za opredelitev, ali je akromegalija ozdravljena oziroma farmakološko nadzorovana ali neurejena, na podlagi CGE-DC znašala 6, na podlagi terapevtske odločitve klinika in mednarodnih smernic pa 7 (33). Zato lahko točkovnik SAGIT s pridom uporabljamo pri bolnikih, pri katerih glede na oceno med 6 in 7 dvomimo v urejenosti bolezni. Prvi podatki kažejo, da je točkovnik SAGIT validirano, preprosto in občutljivo orodje, ki je kliniku v pomoč pri oceni stanja bolezni v vsakdanji klinični praksi (34). Izvirna različica vprašalnika v angleškem jeziku je v Prilogi 1. Tudi točkovnik ACRODAT je za akromegalijo specifičen točkovnik aktivnosti bolezni, ki poleg klinično objektivnih podatkov o bolniku vključuje tudi oceno kakovosti življenja. Kljub prvim rezultatom ga v primerjavi s točkovnikom SAGIT za zdaj klinično uporabljamo nekoliko manj (30, 35).

Za celostno oceno stanja bolezni in njenega razvoja je najbolje, če rezultate točkovnika SAGIT združimo z orodjem ocene bolezni z vidika bolnika, kot je

vprašalnik o kakovosti življenja pri bolnikih z akromegalijo (*angl.* Acromegaly Quality of Life Questionnaire, AcroQoL) (36).

Hkratna uporaba obeh skupin točkovnikov omogoča večdimenzionalni zajem kliničnih značilnosti bolezni, ki so ključne za pravilno oceno, nadzor in terapevtske odločitve, a je v vsakdanji praksi redka (32). Na Sliki 2 prikazujemo predlog celostne obravnave akromegalije z uporabo novih orodij, ki bodo omogočila boljše in standardizirano sledenje obstoječim smernicam zdravljenja (34).



Slika 2: Celostna obravnava bolnikov z akromegalijo.

Legenda: STH – rastni (somatotropni) hormon, IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1.

KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV IN VPRAŠALNIK ACROQOL

Po opredelitvi Svetovne zdravstvene organizacije je kakovost življenja posameznikovo zaznavanje lastnega položaja v kontekstu kulturnega in vrednostnega sistema, v katerem živi, ter v odnosu do svojih ciljev, pričakovanj, standardov in skrbi (37). Na kakovost življenja vplivajo številni dejavniki, ki vključujejo okolje, prihodek, bivališče in svobodo, čeprav niso neposredna domena zdravstvenega sistema. Zato se pri kliničnem delu prvenstveno osredotočamo na pojem »z zdravjem povezana kakovost življenja« (*angl.* health-related quality of life, HRQoL), ki je med ključnimi elementi ocene izida zdravljenja ter dobro merilo poteka bolezni in njene obravnave. S kazalnikom HRQoL ocenjujemo bolnikovo zaznavanje lastnega zdravstvenega stanja in njegovo sposobnost uspešnega delovanja v vsakdanjem življenju ter je tesno povezan s številnimi drugimi vidiki, kot sta duševno zdravje in socialno življenje (8, 20, 37).

Akromegalija povzroča telesne in psihosocialne simptome, ki močno slabšajo kakovost življenja bolnikov (38). Vpliva bolezni na bolnikovo vsakodnevno življenje, njegove potrebe in pričakovanja do sedaj niso dovolj preučevali (13). Za izboljšanje simptomov, znakov in pridruženih bolezni ter za normalizacijo pričakovane življenjske dobe bolnika je potrebna biokemijska urejenost bolezni, ki je danes glavno merilo ocene izida zdravljenja (19, 38). Podatki najnovejših raziskav kažejo, da znižana HRQoL ni odvisna od biokemijske urejenosti bolezni in ostane znižana tudi po ozdravitvi (39). Nove tehnike merjenja kognitivnih sposobnosti, psihopatoloških simptomov in bolnikovega subjektivnega doživetja kakovosti življenja so omogočile dokumentiranje rezidualnih posledic bolezni (10, 38, 40). Dolgo obdobje izpostavljenosti povišanim koncentracijam STH in IGF-1 pred postavitvijo diagnoze vpliva na številne telesne in duševne vidike HRQoL. Poleg nepopravljivih somatskih, estetskih in ortopedskih deformacij se bolniki z akromegalijo srečujejo s pomanjkanjem energije in moči, izgubo pobude ter spontanosti, razpoloženskimi nihanji, slabšo samopodobo, bolj intenzivnim zaznavanjem bolečine, popačenim doživetjem telesne podobe ter z motnjami v medosebnih odnosih in socialnim umikom (10, 37, 38, 40). V raziskavah tudi potrjujejo, da ostala, za akromegalijo značilna pridružena kronična stanja, na primer depresija, debelost in sladkorna bolezen, dodatno poslabšujejo HRQoL (20). Leta 1999 so objavili eno prvih raziskav o vplivu zdravljenja akromegalije na HRQoL, v kateri je 10 bolnikov z aktivno boleznijo prejelo lanreotid. Opazili so, da znižanje STH in IGF-1 v procesu zdravljenja vodi do značilnega izboljšanja psiholoških težav, dobrega počutja in socialnih skrbi bolnikov (41).

HRQoL lahko ocenjujemo z generičnimi vprašalniki, ki so primerni za splošno populacijo in širok nabor različnih bolezni (38). Bolniki z akromegalijo imajo ne glede na urejenost bolezni slabše rezultate kot zdravi posamezniki ali bolniki z drugimi kroničnimi boleznimi, kot so artritis, kronične pljučne bolezni in hipertenzija. Rezultati teh vprašalnikov bolnike z akromegalijo uvrščajo na podobno mesto kot bolnike z rakom, HIV, sladkorno boleznijo in osebe po preboleli možganski kapi (12).

Na kakšen način sta biokemijska urejenost bolezni in način zdravljenja povezana z HRQoL, je še vedno predmet intenzivnih raziskav (42). Tako pri bolnikih z neurejeno boleznijo kot pri tistih z urejeno boleznijo HRQoL ostaja slabša v primerjavi s splošno populacijo. V številnih presečnih raziskavah so proučevali z boleznijo povezane dejavnike in splošne dejavnike, kot sta spol in starost, ki bi lahko vplivali na HRQoL bolnikov z akromegalijo. Izsledki raziskav niso ponudili enoznačnega odgovora, nekateri rezultati pa si celo nasprotujejo. Poudariti moramo, da so bile v raziskave vključene precej heterogene skupine bolnikov, tako glede stanja bolezni kot glede načina zdravljenja (38). Med dejavniki, ki vplivajo na kakovost življenja, je zelo pomembno duševno stanje. Bolniki z neurejeno boleznijo kažejo največje odklone v primerjavi s splošno populacijo prav na področjih anksioznosti in depresije (vprašalnik EuroQoL). Spremembe videza in pridružene težave se odražajo v težavah s samopodobo, depresiji in pogosto tudi v socialnem umiku (40).

Razvoj za akromegalijo specifičnega vprašalnika za oceno z zdravjem povezane kakovosti življenja AcroQoL, omogoča oceno specifičnih težav, s katerimi se soočajo bolniki, in je tudi bolj občutljiv na spremembe po zdravljenju (40, 43). Vprašalnik so prvič predstavili leta 2002 in obsega 22 vprašanj oziroma trditev, ki so razdeljena na kategorijo telesnih vidikov kakovosti življenja (8 enot) in kategorijo psiholoških vidikov kakovosti življenja (14 enot). Psihološki del je nadalje razdeljen na doživljanje videza (7 enot) in medosebne odnose (7 enot) (43, 44). Vsako vprašanje glede na frekvenco ali glede na stopnjo strinjanja ocenimo s pettočkovnim sistemom. Vprašalnik je danes preveden v številne jezike in je del redne klinične prakse v številnih uglednih centrih (12, 45). Leta 2021 smo v sodelovanju s pristojnim mednarodnim centrom vprašalnik prevedli v slovenski jezik in ga validirali (Priloga 2).

Z vprašalnikom AcroQoL lahko zaznamo spremembe HRQoL, ki jih ne moremo opaziti ob uporabi generičnih vprašalnikov (46). Avtorji AcroQoL so v longitudinalni raziskavi, v kateri so vprašalnik uporabili na vzorcu 42 bolnikov, pokazali, da so bolniki po 6 mesecih zdravljenja (z zdravili ali kirurškega) dosegli boljši končni rezultat in tudi boljše rezultate pri posameznih kategorijah. Čeprav v raziskavi niso zaznali statistično značilne povezave med rezultati AcroQoL in koncentracijami STH, je bila povezava med skupnim rezultatom AcroQoL in IGF-1 blizu meje za statistično značilnost (10). Tudi v večini kasnejših presečnih raziskav niso pokazali statistično značilne povezave med biokemijskima kazalnikoma IGF-1 in STH ter rezultati vprašalnika AcroQoL (10, 38, 43, 44, 47–52). V številnih longitudinalnih raziskavah so prav tako ugotovili statistično značilno izboljšanje rezultatov ob uporabi različnih pristopov zdravljenja (10,42,43,46,48,49). V nekaterih raziskavah so že ugotovili, da je daljše trajanje remisije bolezni povezano s slabšimi rezultati vprašalnika AcroQoL in ni odvisno od bolnikove starosti. To kaže, da se HRQoL s trajanjem bolezni kljub biokemijski urejenosti bolezni postopno poslabšuje (42). V raziskavah kot pomembne dejavnike z neugodnim vplivom na rezultat AcroQoL omenjajo še višjo starost, ženski spol, višji indeks telesne mase (ITM), zdravljenje z obsevanjem, pomanjkanje STH, težave s sklepi ter depresijo in anksioznost (38–40, 45).

Pri primerjavi učinkovitosti različnih pristopov zdravljenja na rezultat vprašalnika AcroQoL v nekaterih raziskavah poročajo o bolj izrazitem izboljšanju po kirurškem zdravljenju kot po zdravljenju z zdravili, a v večini raziskav značilnih razlik med obema pristopoma niso potrdili (38, 42, 53). Čeprav zdravljenje z zdravili biokemijsko uredi bolezen ter izboljša pridružene bolezni in HRQoL, je neizogibnost kroničnega zdravljenja za bolnika veliko breme (13). V raziskavi, objavljeni leta 2008, so avtorji ugotovili, da lahko z dodatkom pegvisomanta pri bolnikih na monoterapiji s SRL izboljšamo rezultate vprašalnika AcroQoL. To kaže, da biokemijska urejenost bolezni ni vselej dovolj in da bi kombinirano zdravljenje z zdravili lahko izboljšalo izid zdravljenja (38, 48). V nekaterih raziskavah se je tudi izkazalo, da obsevanje neugodno vpliva na rezultate AcroQoL, pri čemer vpliva dejstva, da obsevanje pogosteje uporabljajo pri bolnikih z bolj agresivnim potekom bolezni, ki po kirurškem zdravljenju in zdravljenju z zdravili ni nadzorovano, še niso opredelili (40, 54).

Dosedanje izkušnje kažejo, da je vprašalnik AcroQoL preprost in stroškovno učinkovit način merjenja bolnikovega doživljanja bolezni. Rezultat AcroQoL dopolnjuje podatke biokemijskih in radioloških meritev, ki jih običajno spremljamo pri kliničnih pregledih (43). To prispeva k bolj enostavnemu prepoznavanju tistih bolnikov, ki potrebujejo nadaljnjo obravnavo, in je lahko pomembno orodje za oceno uspešnosti uporabljenih intervencij. To je zlasti pomembno glede na dostopnost različnih pristopov zdravljenja, od katerih ima vsak svoje prednosti in pomanjkljivosti ter neposredno vpliva na HRQoL (46). Bolniki radi spregovorijo o težavah, ki vplivajo na njihovo vsakdanje življenje – to lahko uresničijo z izpolnjevanjem uporabniku prijaznega in preprostega vprašalnika, ki traja samo pet minut. V vprašalniku je v središču njegova perspektiva, ki pogosto ni del klinične obravnave, s čimer bolniku nudi občutek visokokakovostne medicinske oskrbe in razumevanje njegovega zdravstvenega stanja ter vzpostavlja empatičen odnos med zdravnikom in bolnikom (43).

ZAKLJUČEK

Akromegalija je redka bolezen, ki zahteva individualizirano obravnavo v specializiranih centrih. Zaradi domnevne neposredne vzročne povezanosti med biokemijsko urejenostjo bolezni in klinično sliko se je obravnavo osredotočila na normalizacijo vrednosti biokemijskih kazalnikov. Ker številni bolniki kljub biokemijsko pozdravljeni ali nadzorovani bolezni še vedno trpijo za številnimi, z boleznijo povezanimi pridruženimi stanji in simptomi ter imajo v primerjavi s splošno populacijo slabšo z zdravjem povezano kakovost življenja, se nakazuje smiselnost celostnega pogleda na zdravljenje in opredelitev uspešnosti zdravljenja. V prihodnosti bodo morda nova zdravila – poleg biokemijske ureditve bolezni – omogočila dodatno izboljšanje kliničnega stanja bolnikov. Pričakujemo tudi razvoj in udejanjenje t. i. precizne medicine, ki bo na podlagi analize genetskih, molekularnih, fenotipskih in psihosocialnih značilnosti posameznega bolnika ali bolezenskega procesa omogočila boljši izid zdravljenja. S postopnim napredkom kirurškega načina zdravljenja, vse širšim naborom potencialnih farmakoloških ukrepov in napredkom radioterapije lahko k individualizaciji obravnave bolnikov in prepoznavi njihovih ključnih potreb prispevajo nova orodja, s katerimi kliniki in tudi bolniki ocenita stanje bolezni. V klinični praksi jih zaenkrat redko uporabljamo – najpogosteje točkovnik SAGIT, ki nudi objektivno in standardizirano oceno urejenosti bolezni z zornega kota klinika, in za akromegalijo specifičen vprašalnik za oceno z zdravjem povezane kakovosti življenja AcroQoL. Z združitvijo podatkov omenjenih orodij in biokemijskih kazalnikov bi lažje prepoznali bolnike, ki potrebujejo specifične intervencije, ter v sodobnem času širokega nabora terapevtskih možnosti zdravljenje prilagodili posamezniku, da bi dosegli skupni cilj – izboljšanje izida zdravljenja.

LITERATURA

1. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican acromegaly registry: Clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 3997–4004.
2. Otto, Grant; Marshall L. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primer* 2019; 5(1):21.
3. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017; 20(1): 4–9.
4. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* 2021; 24(1): 1–13.
5. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* 2017; 20(1): 22–32.
6. Labadzhyan A, Melmed S. Molecular targets in acromegaly. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 1068061.
7. Melmed S. Science in medicine Acromegaly pathogenesis and treatment. 2009; 119(11).
8. Gu J, Xiang S, He M, Wang M, Gu Y, Li L, et al. Quality of Life in Patients with Acromegaly before and after Transsphenoidal Surgical Resection. *Int J Endocrinol* 2020; 2020: 1–6.
9. Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med* 2021; 10(5): 1147.
10. Sardella C, Lombardi M, Rossi G, Cosci C, Brogioni S, Scattina I, et al. Short- And long-term changes of quality of life in patients with acromegaly: Results from a prospective study. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(1): 20–5.
11. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary* 2017; 20(1): 185–8.
12. Badia X, Trainer P, Biermasz NR, Tiemensma J, Carreño A, Roset M, et al. Mapping AcroQoL scores to EQ-5D to obtain utility values for patients with acromegaly. *J Med Econ* 2018; 21(4): 382–9.
13. Albarel F, Elaraki F, Delemer B. Daily life, needs and expectations of patients with acromegaly in France: An on-line survey. *Ann Endocrinol* 2019; 80(2): 110–6.
14. Katznelson L, Laws Jr ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): 3933–51.
15. Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, Delemer B, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine* 2019; 63(1): 120–9.

16. Sisco J, van der Lely AJ. Towards an Earlier Diagnosis of Acromegaly and Gigantism. *J Clin Med*. 2021 Mar 26;10(7):1363.
17. Christofides EA. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1217–25.
18. Giustina A, Mazziotti G, Giubbini R. Molecular imaging in acromegaly: Should clinicians look carefully at developments in the field? *Nucl Med Commun* 2014; 35(9): 897–9.
19. Freda PU. Monitoring of acromegaly: What should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(2): 166–70.
20. Arshad MF, Ogunleye O, Ross R, Debono M. Surgically treated acromegaly patients have a similar quality of life whether controlled by surgery or requiring additional medical therapy (QuaLAT Study). *Pituitary* 2021; 0123456789)
21. Gatto F, Campana C, Cocchiara F, Corica G, Albertelli M, Boschetti M, et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20(3): 365–81.
22. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(9): 552–61.
23. Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Petersenn S, et al. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice—development and results from a pilot study. *Pituitary* 2016; 19(1): 39–49.
24. Antunes X, Kasuki L, Gadelha MR. New and emerging pharmacological treatment options for acromegaly. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(12): 1615–23.
25. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21(4): 667–78.
26. Niculescu DA, Baciú IF, Capatina C, Galoiu SA, Gheorghiu ML, Radian S, et al. Acromegaly treatment in Romania. How close are we to disease control? *Endokrynol Pol* 2017; 68(5): 519–23.
27. Gliga MC, Reti Z, Gliga C, Pascanu IM. Associations between paraclinical parameters, symptoms and quality of life in patients with acromegaly: a cross sectional study. *J Patient-Rep Outcomes* 2022; 6(1): 130.
28. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2011; 17 Suppl 4: 1–44.
29. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(3): 325–33.

30. Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Petersenn S, et al. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice--development and results from a pilot study. *Pituitary* 2016; 19(1): 39–49.
31. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, et al. Staging and managing patients with acromegaly in clinical practice: baseline data from the SAGIT® validation study. *Pituitary* 2019; 22(5): 476–87.
32. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, et al. Staging and managing patients with acromegaly in clinical practice: baseline data from the SAGIT® validation study. *Pituitary* 2019; 22(5): 476–87.
33. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, et al. International Multicenter Validation Study of the SAGIT® Instrument in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(12): 3555–68.
34. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, et al. International Multicenter Validation Study of the SAGIT® Instrument in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(12): 3555–68.
35. Marazuela M, Blanco C, Bernabeu I, Menendez E, Villar R, Paja M, et al. Acromegaly disease activity according to ACRODAT®, a cross-sectional study in Spain: ACROVAL study. *Endocrine* 2022; 75(2): 525–36.
36. van der Meulen M, Zamanipoor Najafabadi AH, Broersen LHA, Schoones JW, Pereira AM, van Furth WR, et al. State of the art of patient-reported outcomes in acromegaly or GH deficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(5): 1225–38.
37. Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, et al. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(1): 103–10.
38. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, et al. Predictors of quality of life in acromegaly: No consensus on biochemical parameters. *Front Endocrinol* 2017; 8: 1–14.
39. Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Health outcomes in acromegaly: Depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front Endocrinol* 2014; 5: 1–8.
40. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary* 2017; 20(1): 185–8.
41. Sonino N, Scarpa E, Paoletta A, Fallo F, Boscaro M. Slow-release lanreotide treatment in acromegaly: Effects on quality of life. *Psychother Psychosom* 1999; 68(3): 165–7.
42. Vandeva S, Yaneva M, Natchev E, Elenkova A, Kalinov K, Zacharieva S. Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly evaluated by Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) Questionnaire. *Endocrine* 2015; 49(3): 774–82.

43. Webb SM, Badia X, Surinach NL, Astorga R, Benito P, Catalá M, et al. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: A 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(2): 269–77.
44. Rowles S V., Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: Use of a novel measure of QOL: Acromegaly Quality of Life Questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3337–41.
45. Chin SO, Chung CH, Chung YS, Kim BJ, Kim HY, Kim IJ, et al. Change in quality of life in patients with acromegaly after treatment with octreotide LAR: First application of AcroQoL in Korea. *BMJ Open* 2015; 5(6): e006898.
46. Paisley AN, Rowles S V., Roberts ME, Webb SM, Badia X, Prieto L, et al. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQol. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67(3): 358–62.
47. Kazemi M, Jarrett BY, Vanden Brink H, Lin AW, Hoeger KM, Spandorfer SD, et al. Obesity, Insulin Resistance, and Hyperandrogenism Mediate the Link between Poor Diet Quality and Ovarian Dysmorphology in Reproductive-Aged Women. *Nutrients* 2020; 12(7): 1953.
48. Neggers SJCM, Van Aken MO, De Herder WW, Feelders RA, Janssen JAMJL, Badia X, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10): 3853–9.
49. Mangupli R, Camperos P, Webb SM. Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly. *Pituitary* 2014; 17(6): 495–9.
50. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Charizopoulou M, Selamatzidou D, Karathanasi E, Poulasouchidou M, et al. Psychological profile and quality of life in patients with acromegaly in Greece. Is there any difference with other chronic diseases? *Endocrine* 2014; 47(2): 564–71.
51. Biermasz NR, Van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, Van Hemert AM, Smit JWA, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5369–76.
52. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. Health-related quality of life in acromegalic subjects: Data from AcroBel, the Belgian Registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(4): 411–7.
53. Matta MP, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: Control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(3): 305–10.
54. Kepicoglu H, Hatipoglu E, Bulut I, Darici E, Hizli N, Kadioglu P. Impact of treatment satisfaction on quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary* 2014; 17(6): 557–63.

Priloga 1 (29): Točkovnik SAGIT.

S	SIGNS & SYMPTOMS	Which of the symptoms (S) from the list below is your patient experiencing?	Score S	Score S from 0 to 4 (0 = no Signs & Symptoms ticked)
		Headache ☐ Sweating ☐ Joint symptoms ☐ Swelling ☐	Sum up the number of symptoms (S) ticked	S = ____
A	ASSOCIATED COMORBIDITIES	Which of the associated comorbidities (A) from the list below is your patient experiencing?	Score A	Score A from 0 to 6 (0 = no Comorbidities ticked)
		Altered carbohydrate metabolism ☐ Hypertension ☐ Sleep apnea ☐ Heart disease ☐ Hypopituitarism ☐ Active malignant tumor ☐	Sum up the number of comorbidities (A) ticked	A = ____
G	GH NADIR WITH OGTT	Report concentration result of GH nadir with OGTT	Corresponding score	Score G from 0 to 4
		$\leq 0.4 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 0	G = ____
		$> 0.4 \text{ to } < 1.0 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 1	
		$\geq 1.0 \text{ to } < 2.5 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 2	
		$\geq 2.5 \text{ to } < 5 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 3	
		$\geq 5 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 4	
G	OR	OR	OR	OR
		Report concentration result from the test (GH random or mean concentration of GH series)	Corresponding score	Score G from 0 to 4
		$\leq 1.0 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 0	G = ____
		$> 1.0 \text{ to } < 2.5 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 1	
		$\geq 2.5 \text{ to } < 5 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 2	
		$\geq 5 \text{ to } < 10 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 3	
$\geq 10 \mu\text{g/l}$ ☐	G = 4			
I	IGF-I	Report level relative to age-adjusted upper limit of normal (ULN)	Corresponding score	Score I from 0 to 3
		Normal ☐	I = 0	I = ____
		$< 1.3 \text{ ULN}$ ☐	I = 1	
		$\geq 1.3 \text{ to } < 2 \text{ ULN}$ ☐	I = 2	
		$\geq 2 \text{ ULN}$ ☐	I = 3	
T	TUMOR	Describe the tumor (tick the worst choice by default)	Corresponding score	Score T from 0 to 5
		No visible tumor ☐	T = 0	T = ____
		Micro tumor intrasellar $< 10 \text{ mm}$ ☐	T = 1	
		Macro tumor intrasellar $\geq 10 \text{ mm}$ ☐	T = 2	
		Extrasellar tumor $< 40 \text{ mm}$ ☐	T = 3	
		Invasive tumor ☐	T = 4	
		Giant tumor $\geq 40 \text{ mm}$ ☐	T = 5	

Priloga 2: Vprašalnik AcroQoL.

VPRAŠALNIK ACROQOL

Današnji datum

Dan Mesec Leto

Najlepša hvala za sodelovanje!

NAVODILA ZA IZPOLNJEVANJE VPRAŠALNIKA

V nadaljevanju so navedene trditve, ki opisujejo nekatere probleme, s katerimi se lahko soočajo osebe, ki tako kot vi, trpijo za akromegalijo.

Pod vsako trditvijo je navedenih več možnih odgovorov. Nekateri možni odgovori se nanašajo na pogostost pojave, opisanega v trditvi, drugi pa na **stopnjo** oziroma **restrinjanja** s trditvijo.

Vsako trditev pazorno preberite. Ko trditev preberete, s križcem označite odgovor, ki najbolje opisuje to, kar se po vašem mnenju dogaja z vami..

NI pravih ali napačnih odgovorov. Zanima nas le, kaj se z vami trenutno dogaja zaradi akromegalije.

Zelo pomembno je, da odgovorite na vsa vprašanja.

1. Nimam moči v nogah.

- Vedno ☐
- Skoraj vedno ☐
- Včasih ☐
- Redko ☐
- Nikoli ☐

2. Počutim se grdega/o.

- Popolnoma se strinjam ☐
- Precej se strinjam ☐
- Niti se ne strinjam niti se strinjam ☐
- Rahlo se strinjam ☐
- Sploh se ne strinjam ☐

4. Na fotografijah sem videti strašenišna.

- Popolnoma se strinjam ☐
- Precej se strinjam ☐
- Niti se ne strinjam niti se strinjam ☐
- Rahlo se strinjam ☐
- Sploh se ne strinjam ☐

5. Zaradi svojega videza omejujem druženje s prijatelji/icami.

- Vedno ☐
- Skoraj vedno ☐
- Včasih ☐
- Redko ☐
- Nikoli ☐

3. Depresiven sem.

- Vedno ☐
- Skoraj vedno ☐
- Včasih ☐
- Redko ☐
- Nikoli ☐

6. Skušam se izogibati družabnim stikom.

- Vedno ☐
- Skoraj vedno ☐
- Včasih ☐
- Redko ☐
- Nikoli ☐

Zaradi akromegalije...

19. Počutim se kot bolna oseba.

- Popolnoma se strinjam ☐
- Precej se strinjam ☐
- Niti se ne strinjam niti se strinjam ☐
- Rahlo se strinjam ☐
- Sploh se ne strinjam ☐

21. Imam šibko željo po spolnosti.

- Vedno ☐
- Skoraj vedno ☐
- Včasih ☐
- Redko ☐
- Nikoli ☐

20. Telesne spremembe, ki so posledica bolezni, pogojujejo moje življenje.

- Popolnoma se strinjam ☐
- Precej se strinjam ☐
- Niti se ne strinjam niti se strinjam ☐
- Rahlo se strinjam ☐
- Sploh se ne strinjam ☐

22. Počutim se šibkega/o.

- Vedno ☐
- Skoraj vedno ☐
- Včasih ☐
- Redko ☐
- Nikoli ☐

Za konec preverite, da ste odgovorili na vsa vprašanja.

Še enkrat se vam iskreno zahvaljujemo za sodelovanje.

GLIKEMIJA IN KAKOVOST ŽIVLJENJA Z UPORABO ZAPRTE ZANKE PRI MLADIH

Nataša Bratina, Simona Klemenčič, Tim Hropot, Ana Gianini, Klemen Dovč

IZVLEČEK

Sladkorna bolezen tipa 1 (SBT1) je kronična avtoimunska bolezen, ki je posledica propada celic beta trebušne slinavke in najpogostejše prizadene mlajše od 18 let. Pojavnost SBT1 se v zadnjih desetletjih na svetu povečuje v povprečju za 3,7 % na leto. SBT1 trenutno velja za vseživljensko bolezen, ki zahteva redno zdravljenje z inzulinom. V zadnjih 25 letih so v vodenje SBT1 vstopili številni tehnološki pripomočki, ki so pomembno spremenili način obravnave in vodenja SBT1 ne glede na starost osebe s SBT1. Tehnološke pripomočke lahko razdelimo na pripomočke za dovajanje inzulina (mehanski injektorji in inzulinske črpalke) in na pripomočke za merjenje ravni glukoze (glukometri in sistemi za neprekinjeno merjenje glukoze v medcelični tekočini). Prav v razvoju inzulinske črpalke v zadnjih 6 letih z razvojem hibridne inzulinske črpalke oziroma sistema za samodejno dovajanje inzulina ugotavljamo izjemen napredek. Hibridno inzulinsko črpalko sestavljajo inzulinska črpalka, sistem za neprekinjeno merjenje glukoze v medcelični tekočini in računalniški algoritem, ki glede na raven glukoze in njeno gibanje natančno odmerja inzulin, ki ga v podkožje dovaja inzulinska črpalka. Sistem za samodejno dovajanje inzulina je varen pripomoček, ki lahko ob pravilni uporabi pomembno podaljša čas, preživet v ciljnem območju (vrednost glukoze med 3,9 mmol/l in 10 mmol/l) ter zmanjša nevarnost hudih hipoglikemij in diabetične ketoacidoze. Pričakujemo, da se bo pri uporabnikih z visokim deležem časa v zaželenem območju močno zmanjšala tudi nevarnost poznih zapletov SBT1. Poraja pa se vprašanje, kako zmanjšanje nihanj ravni glukoze vpliva na kakovost življenja, strah pred hipoglikemijo in obremenjenost s SBT1.

UVOD

Sladkorna bolezen tipa 1 (SBT1) je ena najpogostejših kroničnih bolezni žlez z notranjim izločanjem v otroštvu (1). Za SBT1 je značilno postopno imunsko posredovano uničenje celic beta trebušne slinavke (2). Pomembno diagnostično orodje so avtoprotitelesa, povezana s sladkorno boleznijo. Najpogosteje odkrijemo avtoprotitelo proti dekarboksilazi glutaminske kisline (GAD), sledijo protitelesa proti Langerhansovim otočkom tipa 2 (IA2), inzulinska avtoprotitelesa (IAA) in/ali protitelo proti cinkovemu transporterju 8 (ZnT8), pri več kot 90 % posameznikov z novoodkrito SBT1 pa je ob diagnosticiranju prisotnih več protiteles hkrati. Avtoprotitelesa so pomemben označevalec razvoja SBT1 že mesece ali leta pred razvojem klinične slike SBT1 (3). Poznavanje ozadja SBT1 se je v zadnjih 25 letih izboljšalo, kar je povzročilo večje razumevanje številnih vidikov bolezni, vključno z genetiko, epidemiologijo in imunskimi procesi v poteku razvoja bolezni (4). Na dovzetnost za SBT1 vplivajo številni geni. Človeški levkocitni antigen (*angl.* human leucocyte antigen, HLA) predstavlja 30–50 % tveganja SBT1 (3). Med dejavniki okolja, ki bi lahko vplivali na razvoj SBT1, so v sodobnih raziskavah največje pozornosti deležni enterovirusi, prehrana dojenčkov (dojenje) in mladostnikov ter raven vitamina D. Ne smemo pozabiti na novejšo hipotezo, kot so higiena hipoteza, vpliv stresa in vpliv črevesnega mikrobioma na razvoj bolezni (5).

Inzulin kot pomemben anabolni hormon v telesu deluje na tarčne celice tako, da omogoča privzem glukoze iz krvi v celice. Posledici popolnega pomanjkanja inzulina sta katabolno stanje in hiperglikemija (1). Klasični simptomi hiperglikemije so poliurija, polidipsija, polifagija in hujšanje. Pri določenem deležu otrok in mladostnikov se razvije tudi ketoacidoza, za katero so značilni slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, glavobol ter globoko in pospešeno dihanje, t. i. Kussmaulovo dihanje. Neprepoznana ketoacidoza je smrtno nevaren zaplet novoodkrite SBT1 (5, 6).

V zadnjih desetletjih se je zdravljenje SBT1 zelo spremenilo, saj novejša tehnologija pomembno vpliva na vodenje bolezni. Redno merjenje ravni glukoze v krvi je v razvitem svetu temelj vodenja SBT1 (7). Merjenje sladkorja je standard zdravljenja SBT1 vse od razvoja prvih glukometrov za domačo uporabo pred več kot 50 leti (8). Velika pomanjkljivost takšne meritve je v tem, da kri vzorčimo občasno in s tem pridobimo omejen, zgolj točkovni vpogled v raven glukoze ter kljub rednem merjenju ne odkrijemo nihanj ravni glukoze. Tako posameznik s SBT1 ne prepozna vseh obdobjih hipoglikemije in hiperglikemije ter jih ne upošteva pri odločitvah o odmerkih inzulina oziroma pri načrtovanju življenjskega sloga (9).

Leta 1999 je z razvojem prvega sistema za neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini (CGM) nastopilo novo obdobje vodenja SB (10). Sodoben sistem CGM sestavljata glukozni senzor, ki v rednih kratkih intervalih meri raven glukoze v medceličnini, in oddajnik, ki pošilja in/ali shranjuje vrednosti iz glukoznega senzorja na temu namenjenem sprejemniku. Velika prednost sistemov CGM je, da merijo raven glukoze v medceličnini 24 ur na dan. To omogoča uporabniku in zdravstvenemu timu poglobljen vpogled v nihanja ravni glukoze podnevi in ponoči. Sistemi CGM zaznajo

tudi obdobja hiperglikemije in/ali hipoglikemije, v zadnjih 15 letih pa z alarmom uporabnika obvestijo, ko raven glukoze ni v ciljnem območju (9, 11). Uporaba CGM se je izkazala za učinkovito metodo izboljšanja presnovne urejenosti, ki jo ocenimo s HbA1c in zmanjšanjem števila hipoglikemij (12, 13).

Med metodami za dovajanje inzulina je brizgalke in mehanske injektorje uspešno nadomestila in nadgradila inzulinska črpalka. Njeni začetki segajo v 70. leta prejšnjega stoletja (14). Inzulinske črpalke po vnaprej nastavljenih programih dovajajo del inzulina v podkožje uporabnika preko setov za dovajanje inzulina, ki jih menjavamo na dva do tri dni. V inzulinskih črpalkah uporabljamo hitroodelujoče inzulinske analoge. Inzulini dovajamo na dva načina: i) bazalni inzulini doteka v telo neprekinjeno in je vnaprej sprogramiran za 24 ur na dan, pri načrtovanju pa upoštevamo fiziološke potrebe po inulinu, na primer fenomen zore; ii) to dopolnjujemo z dodatnimi odmerki (bolusi) inzulina ob obrokih ali ob povišani ravni glukoze, da bi dosegli zaželen nadzor nad glikemijo (15–17). Uporaba inzulinskih črpalk je v primerjavi z mehanskimi injektorji povezana z nižjimi vrednostmi HbA1c ter manjšo verjetnostjo hude hipoglikemije in diabetične ketoacidoze (18). V državah zahodnega sveta inzulinsko črpalko uporablja že 40–60 % oseb s SBT1 (15).

Zadnji korak pri razvoju tehnoloških pripomočkov je razvoj sistema za samodejno dovajanje inzulina (*angl.* automated insulin delivery, AID) oziroma sistem zaprte zanke, ki ima tri sestavne dele – inzulinsko črpalko, sistem CGM in računalniški algoritem, ki glede na raven in gibanje glukoze odmerja količino inzulina, ki ga dovaja inzulinska črpalka v podkožje. Algoritem je učljiv in dnevno prilagaja odmerjanje inzulina glede na potek vodenja SBT1 v zadnjih nekaj dneh (19).

Leta 2009 se je na trgu pojavila inzulinska črpalka Medtronic Paradigm Veo (Medtronic Minimed, Northridge, Kalifornija, ZDA), ki se ob uporabi senzorja pri nizki ravni glukoze samodejno zaustavi. Kmalu se je izkazalo, da ta sistem učinkovito zmanjša tveganje hipoglikemije (20). Naslednji korak v razvoju AID je bila tehnologija t. i. prediktivnega (predvidenega) alarma, ko inzulinska črpalka že ob predvidevanju hitrega znižanja ravni glukoze in razvoja hipoglikemije dovajanje inzulina prekine. V Evropski uniji je postala dostopna leta 2015 s sistemom MiniMed 640G (Medtronic, Northridge, Kalifornija, ZDA) (21).

Prvi komercialni sistem za samodejno dovajanje inzulina, ki prilagodi odmere dovedenega inzulina glede na raven glukoze, je v Evropi dostopen od leta 2017. To je bila prva generacija AID Medtronic Minimed 670G (Medtronic Diabetes, Northridge, Kalifornija, ZDA), ki je lahko kot odgovor na hiperglikemijo ali predvideno hiperglikemijo povečala odmere dovedenega inzulina (mikrobolus) in nadaljevala z algoritmom izklopa dovajanja ob predvideni nizki ravni glukoze. Uporabnik je moral še vedno sam odmeriti bolus inzulina pred obrokom glede na zaužito količino ogljikovih hidratov (22–24).

Najnovejše različice AID, ki so trenutno na trgu, so Medtronic Minimed 780G (Medtronic Diabetes, Northridge, Kalifornija, ZDA), sistem Tandem Control-IQ

(Tandem, San Diego, Kalifornija, ZDA) in CamAPS FX. Vse nove verzije AID so se izkazale kot uspešne pri izboljšanju presnovne urejenosti pri osebah s SBT1 (23, 24) in načelno omogočajo tudi nižje tarčne vrednosti sladkorja in uporabo samodejnih korekcijskih odmerkov inzulina.

Danes spoznanja številnih raziskav kažejo, da so stabilna glikemija, nižja vrednost HbA1c in doseganje visokega deleža ravni glikemije v ciljnem območju (*angl.* time in range, TIR) ključni za zmanjšanje nevarnosti kroničnih zapletov SBT1. Osnovna mera za oceno presnovne urejenosti je še vedno raven HbA1c, izražena v % ali mmol/mol, ki nudi vpogled v povprečno raven glikemije v zadnjih 8–12 tednih. Meritev je enostavna, hitra in ponovljiva. Žal pa ima ta kazalnik presnovne urejenosti številne omejitve (25), saj ne nudi vpogleda v nihanja ravni glukoze v krvi. Tako bomo med posamezniki z enakimi vrednostmi HbA1c ugotovili različna nihanja ravni sladkorja v krvi (26). Pomanjkljivosti merjenja HbA1c in predvsem vedno večja dostopnost ter vsesplošna uporaba sistemov CGM so pripeljale do razvoja novih kazalnikov nadzora nad glikemijo (27, 28). Sodobni kazalniki presnovne urejenosti danes vključujejo tri glavne meritve iz sistemov CGM, tj. TIR (3,9–10,0 mmol/l), pod ciljnim območjem glukoze (< 3,9 mmol/l) in nad ciljnim območjem glukoze (> 10,0 mmol/l). Danes je cilj dobre presnovne urejenosti čim daljši čas znotraj ciljnega območja glukoze ob skrajšanju časa pod ciljnim območjem glukoze (28). Kot nov kazalnik se posebej pri posameznikih s SBT1, ki uporabljajo sisteme za dovajanje inzulina, uveljavlja tudi delež časa v tesnem ciljnem območju (3,9–7,8 mmol/l) (29).

KAKOVOST ŽIVLJENJA S SLADKORNO BOLEZNIJO

Družina z otrokom ali mladostnikom s SBT1 je pogosto pod velikimi obremenitvami in stresom pa tudi družinski člani navajajo, da je kakovost njihovega življenja slabša. V otroštvu in mladostništvu je inzulinska črpalka najpogostejša oblika vodenja SBT1, saj lahko z njeno pomočjo pomembno izboljšamo dolgoročno presnovno urejenost SBT1. Ob tem se pogosto zastavlja vprašanje, kako uporaba inzulinske črpalke vpliva na kakovost življenja otroka s SBT1.

Raziskave o SBT1 pogosto opozarjajo na duševne težave, kot so obremenjenost s sladkorno boleznijo, strah pred hipoglikemijo, izgorelost in depresivna čustvena motnja. Silverstein s sodelavci je v raziskavi opisal, da imajo otroci in mladostniki s SBT1 povečano tveganje depresivne čustvene motnje (30). V drugih raziskavah poudarjajo, da sta izjemnega pomena zgodnja prepoznavna in zdravljenje duševnih stisk, ki so povezane s SBT1. Spoznanje, da je SBT1 med glavnimi dejavniki tveganja, ki lahko vodijo v depresivno motnjo in stisko mladih s SB, je izjemnega pomena in prav zato smernice ISPAD priporočajo presejanje za znake depresivne čustvene motnje pri otrocih, starejših od 11 let (31–33). Tanenbaum je v raziskavi potrdil, da je kar 73 % odraslih s SBT1 prav SB navedlo kot dejavnik tveganja za simptome depresije, kar vodi v pomembno spoznanje, da moramo pozornost usmeriti na znake depresivne čustvene motnje ne glede na starost osebe s SBT1.

Harrington (33) je potrdil, da družine z mlajšimi otroki s SBT1 doživljajo povečane življenjske obremenitve. Najpogostejša težava, ki jo navajajo starši mlajših otrok s SBT1, je strah pred hipoglikemijo ter hkrati tudi strah pred kratkoročnimi in dolgoročnimi zapleti SBT1. Monaghan s sodelavci (34) je opozoril, da približno tretjina staršev ponoči preverja raven glukoze v krvi, ko otrok zaspi, saj je strah pred neprepoznano hipoglikemijo najbolj izrazit ponoči. Prav strah pred hipoglikemijo in zapleti SB pomembno vplivajo na kakovost življenja oseb s SBT1 (35). Mladi s SBT1, ki so imeli manj izražen strah pred hipoglikemijo in manj depresivnih simptomov, so bolje vodili svojo bolezen ter imeli boljšo presnovno urejenost (36), medtem ko slaba presnovna urejenost vpliva na slabšo kakovost njihovega življenja in življenja njihovih družin (37). Tudi različni psihosocialni in vedenjski dejavniki, kot so nizka socialna podpora, težave pri obvladovanju SB in slaba presnovna urejenost bolezni so povezani z veliko čustveno obremenjenostjo pri bolnikih s SBT1 (38). Pate je v doktorski disertaciji na podlagi podatkov iz slovenskih družin potrdila, da so starši otrok in mladostnikov s SBT1 zaradi vsakodnevnega vodenja bolezni pogosto pod velikim stresom in doživljajo občutke strahu, negotovosti in nemoči. Zato je pravočasna čustvena prilagoditev na življenje s SBT1 izjemno pomembna tako za družino kot za otroka (39). Na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove (KOEDBP) Pediatrične klinike UKC Ljubljana smo že pred leti v raziskavi potrdili, da je starost otrok negativno povezana z depresivnostjo, strahom pred hipoglikemijo, obremenjenostjo s SBT1 ter pomanjkanjem družinske podpore pri vodenju bolezni. Mladostniki, vključeni v raziskavo, so imeli manj čustvenih težav kot mlajši otroci. Starejši, kot so bili, manj so poročali o depresivnih simptomih, a so pogostejše preverjali raven glukoze v krvi, kar je lahko vodilo v boljšo presnovno urejenost. Pomemben je podatek, da so dekleta izražala več depresivnih simptomov in večjo obremenjenost s SBT1 kot fanti (40).

KAKOVOST ŽIVLJENJA S SLADKORNO BOLEZNIJO PRI UPORABI AID

Na KOEDBP smo že pred 15 leti uvedli program presejanja za obremenitve, ki jih prinaša sladkorna bolezen (40). V letu 2021 smo pripravili dodaten raziskovalni projekt. K sodelovanju v raziskavi smo povabili skupino mladostnikov in preučevali, ali najnovejša hibridna črpalka pomembno vpliva na presnovno urejenost in na duševno obremenjenost pri vodenju sladkorne bolezni. Sodelovalo je 24 otrok in mladostnikov s SBT1 v starosti 11–18 let.

Po protokolu raziskave so dvakrat izpolnili poseben nabor psiholoških vprašalnikov in dodatno sodelovali v fokusnih skupinah, ki nudijo poglobljen uvid v kakovost življenja preiskovancev. Ob začetku in zaključku raziskave so izpolnili vprašalnike in opravili intervju. Ob prvem obisku so pričeli uporabljati napredno hibridno črpalko, ob drugem obisku po 4 mesecih pa so jo vrnili.

Preiskovanci so v fokusnih skupinah poročali o prednostih AID ter kot najpomembnejšo prednost izpostavili avtomatizacijo delovanja AID in samodejno uravnavanje glikemije. Druga prednost je bila manjša časovna obremenitev v zvezi z vodenjem sladkorne bolezni ob uporabi AID. Kot naslednjo prednost so ocenili, da uporaba AID pomaga pri doseganju bolj ustrezne glikemije, tj. manj nihanj ravni glukoze, manj hipoglikemij in manj hiperglikemij. Pomembni so bili tudi psihosomatski dejavniki – bili so bolj spočiti, boljšega splošnega počutja, imeli boljšo kakovost spanca in boljšo koncentracijo pri pouku ter so tudi manj razmišljali o svoji bolezni in v zvezi s tem imeli manj skrbi.

Pomanjkljivosti AID, ki so jih izpostavili preiskovanci, so bile povezane z delovanjem inzulinske črpalke in so bile enake kot pri uporabi običajne inzulinske črpalke (nedelovanje senzorja in inzulinskega seta ali površnost posameznika pri pokrivanju obrokov).

Potrdili smo, da so imeli preiskovanci pri uporabi AID boljšo presnovno urejenost (nižji HbA1c) ter višji delež TIR, kot pri zdravljenju z običajno inzulinsko črpalko. V naši raziskavi nismo dokazali, da bi imeli manjši delež časa v območju hipoglikemij kot z uporabo običajne inzulinske črpalke, so pa ob uporabi AID preživeli manj časa v območju hiperglikemije kot ob uporabi običajne inzulinske črpalke.

Tudi v drugih raziskavah so potrdili, da se presnovna urejenost vodenja sladkorne bolezni z uporabo AID pomembno izboljšala (41, 42). Pomembni so bili tudi izsledki raziskav, da lahko sistem AID varno uporabljamo pri otrocih in mladostnikih s SBT1 brez epizod hude hipoglikemije ali diabetične ketoacidoze (41).

Zanimalo nas je tudi, ali uporaba AID zmanjša obremenjenost z vodenjem bolezni. Izsledki raziskave so potrdili, da uporaba AID zmanjšuje breme pri vodenju SB v primerjavi z običajno inzulinsko črpalko. Musolino je v svoji raziskavi prav tako potrdil, da se je med otroki in mladostniki s SBT1, ki so uporabljali AID, izboljšala kakovost življenja hkrati s kakovostjo spanja. Zmanjšalo se je breme vodenja sladkorne bolezni, za njeno vodenje pa so ob uporabi nove tehnologije porabili manj časa (43).

Rezultati naše raziskave kažejo, da se povprečno duševno blagostanje z uporabo AID v primerjavi z običajno inzulinsko črpalko povečalo. Podobne rezultate so prikazali tudi v drugih raziskavah ne glede na to, ali so zajele otroke in mladostnike ali odrasle (43–45).

Čeprav v raziskavi nismo potrdili statistično pomembno manjšega deleža hipoglikemij, so preiskovanci poročali o manjšem strahu pred hipoglikemijo (predvsem ponoči). Podobno je v raziskavi Kudva dokazal, da se je po 6 mesecih uporabe AID strah pred hipoglikemijo statistično značilno zmanjšal (46). Pomembna izboljšava, ki so jo navajali preiskovanci, je bila tudi občutno izboljšanje kakovosti spanja, saj so manj pogosto vstajali ponoči (sami in s starši). Podobno sta v raziskavah Cobry in Wheeler prav tako potrdila, da se je z uporabo napredne AID vsaj delno izboljšala kakovost spanja staršev otrok, ki se zdravijo za SBT1 (47, 48).

V naši raziskavi smo torej potrdili, da je uporaba AID v življenja mladih prinesla manj stresa pri vodenju bolezni, boljše splošno počutje ter večjo sproščenost in zbranost pri pouku.

ZAKLJUČEK

SBT1 je kronična vseživljenjska bolezen, ki pomembno vpliva na način življenja otroka s SBT1 in njegovih staršev. Ob pravilni uporabi AID, ki še vedno zahteva prehranske prilagoditve z natančnim štetjem ogljikovih hidratov in prilagoditve pri športni dejavnosti, lahko dosežemo boljše presnovno urejenost in povečamo delež časa v TIR. Hkrati pa izsledki številnih raziskav danes potrjujejo, da uporaba AID vodi v boljšo kakovost življenja in hkrati zmanjšuje breme vodenja bolezni.

LITERATURA

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1160–74.
2. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38(10): 1964–74.
3. Kawasaki E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci* 2023; 24(12): 10012.
4. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018(16); 391(10138): 2449–62.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383(9911): 69–82.
6. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S et al SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133(4): e938–45.
7. Dovc K, Battelino T. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49(1): 1–18.
8. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 2009–14.
9. Dovč K, Bratina N, Battelino T. A new horizon for glucose monitoring. *Horm Res Paediatr* 2015;83(3):149–56.

10. Marks BE, Wolfsdorf JI. Monitoring of paediatric type 1 diabetes. *Curr Opin Pediatr* 2022; 34(4): 391–9.
11. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2018; 12(2): 181–7.
12. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(14): 1464–76.
13. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;323(23):2388–96.
14. Alberti KGMM, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion: An approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978;1(6107):204–7.
15. Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus-current status and future prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(8):464–75.
16. Kravarusic J, Aleppo G. Diabetes Technology Use in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49(1): 37–55.
17. Mavinkurve M, Quinn A, O’Gorman CS. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for Type 1 diabetes mellitus in children. *Ir J Med Sci* 2016; 185(2): 335–40.
18. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA* 2017; 318(14): 1358–66.
19. Fuchs J, Hovorka R. Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices* 2020; 0(0): 707–20.
20. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Askari S, Yang Q, Kaufman FR. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(5): 1137–41.
21. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(5): 288–91.
22. Boughton CK, Hovorka R. The artificial pancreas. *Curr Opin Organ Transplant* 2020; 25(4): 336–42.
23. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetol* 2021; 64(5): 1007–15.
24. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 2021; 397(10270): 208–19.

25. Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(S2): S16-S26.
26. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(4): 502–10.
27. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2): 81–5.
28. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–603.
29. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(1): 42–57.
30. Silverstein J, Cheng P, Ruedy KJ, Kollman C, Beck RW, Klingensmith GJ et al.; Pediatric Diabetes Consortium. Depressive Symptoms in Youth With Type 1 or Type 2 Diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium Screening Assessment of Depression in Diabetes Study. *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2341–3.
31. de Wit M, Gajewska KA, Goethals ER, McDarby V, Zhao X, Hapunda G et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1373–89.
32. Al Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Issa BA, Al Sabaan FS. Predictive Risk Factors for Fear of Hypoglycemia and Anxiety-Related Emotional Disorders among Adolescents with Type 1 Diabetes. *Med Princ Pract* 2015; 24(3): 222–30.
33. Tanenbaum ML, Gonzalez JS. The influence of diabetes on a clinician-rated assessment of depression in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2012; 38(5): 695–704.
34. Harrington KR, Boyle CT, Miller KM, Hilliard ME, Anderson BJ, Van Name M et al.; T1D Exchange Clinic Network. Management and Family Burdens Endorsed by Parents of Youth <7 Years Old With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(5): 980–7.
35. Monaghan MC, Hilliard ME, Cogen FR, Streisand R. Nighttime caregiving behaviors among parents of young children with Type 1 diabetes: associations with illness characteristics and parent functioning. *Fam Syst Health* 2009; 27(1): 28–38.
36. Kent DA, Quinn L. Factors That Affect Quality of Life in Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Educ* 2018; 44(6): 501–9.
37. Jurgen B, Baker CN, Kamps JL, Hempe JM, Chalew SA. Associations Between Depressive Symptoms, Fear of Hypoglycemia, Adherence to Management Behaviors and Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Clin Psychol Med Settings* 2020; 27(2): 385–95.

38. Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015; 15(17): 1–29.
39. Joensen LE, Almdal TP, Willaing I. Associations between patient characteristics, social relations, diabetes management, quality of life, glycaemic control and emotional burden in type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2016; 10(1): 41–50.
40. Pate T, Klemenčič S, Battelino T, Bratina N. Fear of hypoglycemia, anxiety, and subjective well-being in parents of children and adolescents with type 1 diabetes. *J Health Psychol* 2019; 24(2): 209–18.
41. Klemenčič S, de Wit M, Rutar M, Battelino T, Bratina N. Annual Psychological Screening in Youth and Young Adults with Type 1 Diabetes. *Zdr Varst* 2015; 54(2): 103–11.
42. Grosman B, Ilany J, Roy A, Kurtz N, Wu D, Parikh N et al. Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Type 1 Diabetes During Supervised Outpatient Conditions. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(3): 708–13.
43. Anderson SM, Raghinaru D, Pinsker JE, Boscari F, Renard E, Buckingham BA et al; Control to Range Study Group. Multinational Home Use of Closed-Loop Control Is Safe and Effective. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1143–50.
44. Musolino G, Dovc K, Boughton CK, Tauschmann M, Allen JM, Nagl K et al.; Kidsap Consortium. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(6): 794–9.
45. Beato-Vibora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 178: 108986.
46. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, de Bock MI, Abraham MB et al. Australian JDRF Closed-Loop Research Group. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43(12): 3024–33.
47. Kudva YC, Laffel LM, Brown SA, Raghinaru D, Pinsker JE, Ekhlaspour L et al. iDCL Trial Research Group. Patient-Reported Outcomes in a Randomized Trial of Closed-Loop Control: The Pivotal International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(10): 673–83.
48. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(11): 794–800.
49. Wheeler BJ, Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Frampton C, Frewen CM et al. Improved technology satisfaction and sleep quality with Medtronic MiniMed® Advanced Hybrid Closed-Loop delivery compared to predictive low glucose suspend in people with Type 1 Diabetes in a randomized crossover trial. *Acta Diabetol* 2022; 59(1): 31–7.

SODOBNE TEHNOLOGIJE PRI VODENJU SLADKORNE BOLEZNI TIP 1 IN TELESNA DEJAVNOST

Klemen Dovč, Tim Hropot, Nataša Bratina

IZVLEČEK

Ključna značilnost sladkorne bolezni tipa 1 (SBT1) je potreba po doživljenjskem nadomeščanju inzulina, saj je bolezen posledica odpovedi delovanja beta celic trebušne slinavke. Poleg natančnega in rednega odmerjanja inzulina ter zdrave uravnotežene prehrane je skrb za redno telesno dejavnost eno temeljnih priporočil za dolgoročno uspešno vodenje bolezni, saj ima številne ugodne vplive na zdravje posameznikov s SBT1. Vendar pa je telesna dejavnost kljub skrbnemu načrtovanju povezana z nihanjem ravni glukoze, predvsem med samo aktivnostjo ter tudi v noči po njej, kar je pogosto pomembna omejitev in je tako le majhen delež otrok in odraslih s SBT1 redno telesno aktiven.

V zadnjih desetletjih so za vodenje sladkorne bolezni tipa 1 razvili številne sodobne tehnološke pripomočke, ki so pomembno izboljšali natančnost vodenja, vključno v povezavi s telesno dejavnostjo, ter predvsem tudi zmanjšali breme SBT1 in s tem pomembno izboljšali kakovost življenja oseb s sladkorno boleznijo in njihovih družin. Najsodobnejša tehnološka oblika za vodenje sladkorne bolezni je sistem za samodejno dovajanje inzulina (*angl.* automated insulin delivery, AID). Sestavni deli AID so glukozni senzor, ki beleži vrednosti glukoze v medceličnini v realnem času, inzulinska črpalka ter računalniški algoritem, ki glede na meritve ravni in gibanja glukoze natančno in (delno) samodejno odmerja inzulin, ki ga v podkožje dovaja inzulinska črpalka. Preučevanje delovanja tehnoloških pripomočkov v povezavi s telesno dejavnostjo in analiziranje vidikov telesne aktivnosti, ki lahko vplivajo na nihanja ravni glukoze, je tako eno ključnih področjih nadaljnjega razvoja sodobnih tehnologij za vodenje sladkorne bolezni.

SLADKORNA BOLEZEN TIPA 1 IN PRESNOVNA UREJENOST

Sladkorno bolezen tipa 1 opredeljuje z imunskim odzivom posredovano uničenje beta celic trebušne slinavke, ki so odgovorne za proizvodnjo inzulina, zato je poglavitna značilnost SBT1 potreba po takojšnjem in doživljenjskem nadomeščanju inzulina (1). Glavni cilj vodenja SBT1 je vzdrževanje ravni glukoze v območju blizu fizioloških vrednosti, saj s tem lahko pomembno preprečimo ali odložimo mikrovaskularne in makrovaskularne pozne zaplete bolezni, kot so diabetična retinopatija, kronična ledvična odpoved, nevropatija in srčno-žilne bolezni, ki so glavni vzroki visoke obolevnosti in smrtnosti v državah razvitega sveta (2). Poznim zapletom so najbolj izpostavljeni posamezniki, ki so zboleli s SBT1 v zgodnjem otroštvu. Tako imajo posamezniki, ki so zboleli pred 10. letom starosti, ocenjeno 30-krat večje tveganje za razvoj koronarne bolezni ali akutnega miokardnega infarkta v odraslem obdobju, osebe ženskega spola imajo to tveganje večje za 60- do 90-krat (3).

Sodobne smernice mednarodnih združenj za obravnavo sladkorne bolezni pri odraslih in otrocih svetujejo glikirani hemoglobin A1c (HbA1c), ki je bil pred desetletji opredeljen kot najpomembnejši kazalnik dolgoročne presnovne urejenosti in skladen s povprečno vrednostjo ravni glukoze, pod 7 % oziroma pod 6,5 %, kadar je to mogoče doseči varno (4, 5). Čeprav je bilo določanje ravni HbA1c najpogosteje uporabljeni kazalnik za opredeljevanje urejenosti tako SBT1 kot tudi tipa 2, ima kot kazalnik presnovne urejenosti določene pomembne omejitve, saj ne nudi vpogleda v vsakodnevna nihanja glukoze in so lahko pri posameznikih, ki imajo enake vrednosti HbA1c, prisotne različne stopnje tveganja za hipoglikemijo ali za hiperglikemijo. Pomanjkljivosti merjenja HbA1c in po drugi strani vedno večja dostopnost ter vsesplošna uporaba glukoznih senzorjev, ki nudijo natančnejši vpogled v gibanja ravni glukoze, so pripeljale do iskanja kazalnikov nadzora nad glikemijo, ki bi dopolnjevali HbA1c (6).

Najbolj široko sprejeti kazalniki vključujejo tri glavne meritve iz podatkov glukoznih senzorjev ter vsakemu kazalniku tudi priporočenih cilj za varen in učinkovit nadzor glukoze:

- delež časa v ciljnem območju glukoze (*angl.* time in range, TIR) (3,9–10,0 mmol/L) s ciljem doseganja vsaj 70 %,
- pod ciljnim območjem glukoze (< 3,9 mmol/L) manj kot 4 % časa in
- nad ciljnim območjem glukoze (> 10,0 mmol/L) manj kot 25 % časa (7).

Kot nov kazalnik se še posebej pri posameznikih s SBT1, ki uporabljajo sisteme za samodejno dovajanje inzulina ali so v obdobju remisije uveljavlja tudi delež časa v ožjem ciljnem območju (3,9–7,8 mmol/L) (8).

SLADKORNA BOLEZEN TIPA 1 IN TELESNA DEJAVNOST

Redna telesna dejavnost predstavlja enega izmed temeljev sodobne obravnave in zdravljenja oseb s SBT1. Podatki do sedaj opravljenih raziskavh so opredelili številne ugodne učinke na zdravje oseb, kot so izboljšanje srčnožilnega zdravja preko delovanja endotela in profila lipidov, izboljšanja v telesni zgradbi, telesni pripravljenosti in kognitivni funkciji, izboljšanje spanja ter tudi splošnega počutja (9–12). Podatki Švedskega registra za spremljanje sladkorne bolezni v otroštvu kažejo tudi na ugoden učinek redne telesne dejavnosti na presnovno urejenost hkrati z dodatno opredeljenim izboljšanjem kvalitete življenja (13). Redna telesna dejavnost pri otrocih s sladkorno boleznijo je povezana tudi s povečanjem mišične mase, povečano mineralno kostno gostoto, izboljšano občutljivostjo na inzulin, vplivala pa naj bi tudi na podaljšanje remisije pri otrocih z novoodkrita SBT1 (11). Sodobnejši podatki, kažejo na izboljšanje časa v ciljnem območju pri osebah, ki so bile bolj redno telesno aktivne. Nedavno objavljena pomembna raziskava na področju preučevanja telesne dejavnosti in SBT1 (T1DEXI), v katero je bilo vključenih skoraj 500 odraslih s SBT1, pa je pokazala, da je v obdobju, ko so bili telesno aktivni (vsaj 30 minut), prišlo do merljivega izboljšanje časa v ciljnem območju v naslednjih 24 urah (76 % v primerjavi z 70 %), predvsem na račun zmanjšanja časa nad ciljnim območjem (17 % v primerjavi z 23 %), nižja je bila tudi povprečna vrednost glukoze, delež časa v območju pod ciljnim območjem je bil majhen in nekoliko večji na dni s telesno aktivnostjo (1,1 % proti 0,4 %). Raziskava je tudi opredelila, da je bil največji pričakovani padec glukoze prisoten po aerobni aktivnosti, ne glede na obliko dovajanja inzulina, povprečni pričakovani padec pa je bil približno 1 mmol/L (14).

IZZIVI IZVAJANJA TELESNE DEJAVNOSTI PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 1

Pri osebah brez sladkorne bolezni glukoza, ki je potrebna kot gorivo med telesno dejavnostjo, izvira v veliki meri iz jeter kot posledica povečane ravni glukagona ter nižjih vrednosti inzulina v krvnem obtoku. Pri posameznikih s SBT1 med vadbo raven delujočega eksogenega inzulina ne more biti enako hitro prilagojena, prav tako je tudi učinek kontra-regulatornih hormonov lahko zmanjšan, glede na intenziteto vadbe pa občasno lahko tudi povečan (15). Hormonski odziv povzročen s telesno dejavnostjo tako ne vodi le v znižanje ravni glukoze, temveč glede na intenziteto lahko raven glukoze ostane nespremenjena ali pa pride celo do dviga ravni glukoze. Nepredvidljivost nihanja ravni glukoze v povezavi s telesno dejavnostjo tako predstavlja pomembno omejitev pri varnem izvajanju le-te, saj so prisotni številni dejavniki, ki lahko vplivajo na uravnavanje ravni glukoze v času izvajanja telesne dejavnosti, kot so na primer starost in spol osebe, hidracija, prehrana in dovajanje inzulina v obdobju pred vadbo, telesna pripravljenost posameznika, izhodiščna raven glukoze in drugi bolj ali manj opredeljivi dejavniki (11).

Poleg naštetega obstaja tudi velika variabilnost v odzivu posameznikov na različne vrste telesne dejavnosti, saj ob ponavljanju enake obremenitve lahko pride do različnih odzivov ravni glukoze. V splošnem velja, da aerobna vadba znižuje raven glukoze, medtem ko anaerobna vadba in visoko-intenzivna aerobna vadba zvišujeta raven glukoze v krvi. Vaje za moč so povezane z relativno stabilno vrednostjo glukoze v krvi med vadbo. Pomemben vidik predstavlja trajanje telesne aktivnosti (15). Dodatno oviro predstavlja tudi nihanje potrebe po inzulinu pri osebah s SBT1, ki je najbolj izrazita ponoči in bolj izražena pri mlajših otrocih in mladostnikih (2). Posledično pomemben delež oseb s SBT1 ni redno telesno aktiven. Po podatkih Nemškega registra za spremljanje sladkorne bolezni ima le slaba tretjina posameznikov s SBT1 redno telesno dejavnost, manj kot 20% pa jo izvaja vsaj dvakrat tedensko (16).

Raziskava, ki je opredeljevala gibanje ravni glukoze pri profesionalnih kolesarjih s SBT1 v obdobju celotnega tekmovalnega obdobja (v povprečju je bilo 12 tekmovalcev aktivnih 280 dni) je opredelila primeren povprečni čas v ciljnem območju (70 %), ob tem pa je bil čas pod ciljnim območjem večji od priporočenega (6,4 %). V nočeh, ki so sledile netekmovalni telesni aktivnosti, so opažali izrazit porast časa pod ciljnim območjem (10,1 %). Na tekmovalne dni pa je prišlo do pomembnega povečanja časa nad ciljnim območjem (25,2 %), predvsem v obdobju samega tekmovalja (38,5 %). Podobni rezultati so bili opisani v času eno-tedenske kolesarske dirke na najvišjem tekmovalnem nivoju (17, 18). Pomembno je opozoriti, da nihče izmed tekmovalcev s SBT1 za dovajanje inzulina ni uporabljal inzulinske črpalke ali naprednejših sistemov za samodejno prilagajanje dovajanja inzulina.

UPORABA SODOBNE TEHNOLOGIJE PRI VODENJU SLADKORNE BOLEZNI TIPA 1

Vodenje SBT1 se v zadnjih nekaj desetletjih neprestano spreminja in izpopolnjuje. Zaradi želje po natančnem in posamezniku prilagojenemu dovajanju inzulina je tehnološki napredek potekal predvsem na področjih razvoja pripomočkov za merjenja ravni glukoze in pripomočkov za neprekinjevo dovajanje inzulina v telo.

Večina oseb s SBT1 v sodobnih okoljih inzulin nadomešča bodisi z vbrizgavanjem inzulina z uporabo mehanskih injektorjev bodisi z uporabo naprave za neprekinjeno infuzije inzulina v podkožje – inzulinske črpalke (19). Mehanski injektorji, s katerim si uporabniki praviloma aplicirajo inzulin nekajkrat dnevno, so sestavljeni iz injektorja, v katerega vstavimo inzulin v karpuli in na katerega nataknemo zamenljivo iglo. Inzulinske črpalke dovajajo inzulin v podkožje uporabnika praktično neprekinjeno preko setov za dovajanje inzulina, ki se menjajo na dva do sedem dni in si jih posamezniki vstavijo sami ali ob pomoči družinskih članov oziroma drugih skrbnikov v podkožje. V inzulinskih črpalkah praviloma uporabljamo (ultra) hitrodelujoče inzulin-

ske analoge. Del inzulina dovajamo po vnaprej nastavljenih programih (bazalni inzulin), pri programiranju nastavitvev pa lahko upoštevamo fiziološke potrebe po inzulinu, kot je na primer fenomen zore, večja potreba po inzulinu dopoldan kot v nočnih urah, nastavitve pa lahko prilagajamo glede na potrebe posameznika in glede na različna obdobja (ob bolezni, med počitnicami itd.). Bazalno nastavitvev uporabniki dopolnjujejo z dodatnimi odmerki (bolusi) inzulina pred obroki ali ob visokih vrednostih glukoze z namenom doseganja zaželenega nadzora nad glikemijo (19).

Uporaba inzulinskih črpalk je v primerjavi z mehanskimi injektorji povezana z izboljšanjem presnovne urejenosti in z zmanjšanjem verjetnosti za razvoj hude hipoglikemije in diabetične ketoacidoze (20). Glede na podatke mednarodnih registrov za vodenje sladkorne bolezni v državah zahodnega sveta uporabniki inzulinskih črpalk predstavljajo od 40 do 70 % oseb s SBT1 (21, 22).

Osebe s SBT1 se praviloma večkrat dnevno odločajo za odmerjanje inzulina na podlagi meritve vrednosti glukoze iz kapilarne krvi (*angl.* Self-monitoring of blood glucose – SMBG), kar je bil ključen mejnik, ki je omogočil intenziviranje vodenja SBT1 (23). Vendar pa SMBG prikaže le hipno (v času meritve) vrednost ravni glukoze v času meritve, posledično pa niso vidna dejanska nihanja, ki so lahko kratkoročno in na dolgi rok potencialno škodljiva za razvijajoče se možgane in druge organe (24). Nadaljni tehnološki razvoj naprav za določanje vrednosti glukoze je tako šel v smer neprekinjenega merjenja glukoze v medceličnini – glukozni senzor (*angl.* continuous glucose monitoring, CGM). Sodobni glukozni senzor določa raven glukoze v medceličnini praktično neprekinjeno (v 1-5 minutnih intervalih). Ključna prednost glukoznih senzorjev je tako vpogled v ravni glukoze brez prekinitev, kar omogoča takojšen, poglobljen in celosten vpogled v nihanja ravni glukoze, ki so prisotna pri osebi s SBT1 tekom dneva in noči. Dodatno lahko glukozni senzor preko alarmnih sporočil uporabnika obvestijo, ko raven glukoze presega vnaprej določene vrednosti. Zaradi velike količine natančnih podatkov, ki jih pridobimo s temi sistemi, lahko uspešno dolgoročno prilagajamo zdravljenje vsakemu posamezniku (25, 26). Uporaba glukoznih senzorjev se je izkazala za učinkovito metodo pri predvsem pri zmanjšanju števila hipoglikemij v različnih starostnih skupinah, ključno pa je uporaba glukoznih senzorjev zmanjšala tveganja za razvoj resnih akutnih zapletov, kot sta težka hipoglikemija z izgubo zavesti ter diabetična ketoacidoza, saj omogoča osebi s SBT1 pravočasno ukrepanje (27).

POVEZOVANJE V SISTEM ZA SAMODEJNO DOVAJANJE INZULINA

Sodobni tehnološki pripomočki kot so glukozni senzorji ter inzulinske črpalke so med seboj povezljivi, kar je omogočilo razvoj od glukoze odvisnega samodejnega dovajanja inzulina (*ang.* automated insulin delivery, AID) (28). AID (lahko tudi sistem zaprte zanke ali umetna trebušna slinavka) sestavljajo trije glavni sestavni deli: inzulinska črpalka, glukozni senzor in računalniški algoritem, ki ju povezuje in glede na raven

in gibanje glukoze v realnem času odmerja količino inzulina, ki ga dovaja inzulinska črpalka v podkožje. Kontrolni računalniški algoritem v AID je matematični model, katerega izračun o odmerku inzulina temelji na različnih spremenljivkah. Preprostejši algoritmi za svoj izračun lahko potrebujejo le dve spremenljivki, kot sta ciljna vrednost in pa trenutni odmik od ciljne vrednosti, sodobnejši algoritmi pa za svoj izračun uporabljajo pretekli trend gibanja ravni glukoze kot tudi razliko med pričakovanim (predvidenim) in dejanskim trendom glukoze. Izračun naslednjega odmerka lahko temelji tudi na povratni informaciji, ki jo algoritem dobi ob danih odmerkih inzulina, kar omogoča, da je do neke mere algoritem samoučljiv (29). Dodatno se lahko v model vpelje še dodatne signale, kot so senzorji gibanja, senzorji zaznavanja obrokov ter uporaba dodatnih hormonov, kot sta glukagon ali pramlintide (30).

V prvi stopnji razvoja od glukoze odvisnega samodejnega prilagajanja inzulina je lahko sistem v realnem času na podlagi meritve glukoznega senzorja prekinil dovajanje inzulina, kadar je raven glukoze nizka oziroma je dosežen predhodno določen prag. Tak preprost algoritem v inzulinski črpalki se je izkazal kot zelo učinkovit predvsem pri zmanjševanju tveganja za hipoglikemijo v nočnem času (31). V naslednji razvojni stopnji sistema je lahko naprednejši algoritem prekinil dovajanje inzulina, kadar je glede na krivuljo glukoze predvidil nizko vrednost glukoze v bližnji prihodnosti, nato pa, ko se je trend glukoze obrnil navzgor, je lahko samodejno vzpostavil ponovno dovajanje inzulina. Podatki kliničnih raziskav z uporabo tega sistema so pokazali, da je takšen sistem zelo učinkovit pri preprečevanju hipoglikemij (32), vendar pa ima omejen domet pri zmanjševanju časa v hiperglikemiji. Pomemben del raziskav je preučeval delovanje tega sistema tudi v povezavi s telesno dejavnostjo (33), kjer se je izkazal kot učinkovit pri preprečevanju hipoglikemije (več spodaj).

Prvi komercialni sistem AID, ki samodejno prilagaja odmere dovedenega inzulina glede na raven glukoze tako ob nizki (prekinjeno ali upočasnjeno dovajanje) kot tudi ob visoki vrednosti (povečano dovajanje), uporabnik pa odmeri bolus inzulina pred obrokom glede na zaužito količino ogljikovih hidratov (posledično se tak sistem imenuje hibridni AID), je postal dostopen leta 2017. V zadnjih petih letih pa so na tržišče prišle številne naprednejše različice AID, ki povezujejo različne modele glukoznih senzorjev in inzulinskih črpalk med seboj, algoritem je lahko v sami inzulinski črpalki ali v aplikaciji na telefonu (28). V zadnjih 15 letih so številne študije potrdile varnost in učinkovitost AID pri otrocih, mladostnikih in odraslih s sladkorne bolezni tipa 1 ter pri nosečnicah s SBT1 (30, 34, 35). Pomembno AID izboljša tudi kvaliteto življenja in zmanjša breme SBT1 (36). Tako je AID je skladno s priporočili sodobnih mednarodnih smernic priporočen kot terapevtska možnost izbora pri vseh osebah s SBT1 (37–39).

UPORABA SODOBNIH SISTEMOV ZA SAMODEJNO PRILAGAJANJE INZULINA V POVEZAVI S TELESNO DEJAVNOSTJO

Varnost in učinkovitost zgoraj naštetih naprednejših tehnologij je bila v zadnjih letih preučevana tudi v povezavi s telesno aktivnostjo. Številne izvedene klinične raziskave so preučevale različna trajanja aktivnosti, tipe vadbe, hormonski odziv, delovanje različnih inzulinskih formulacij, vključene so bile tudi različne starostne skupine preiskovancev s SBT1 (40–42). Podrobneje so predstavljeni rezultati ključnih kliničnih raziskav.

Klinična raziskava izvedena 2016, ki je preučevala sistem z prekinitvijo dovajanja inzulina ob predvideni nizki vrednosti glukoze v bolnišničnem okolju in v katero je bilo vključenih 25 mladih s SBT1 (povprečna starost 15,7 let) je pokazala, da je AID sistem uspešen pri preprečevanju hipoglikemičnih dogodkov v primerjavi s sistemom z prekinitvijo dovajanja inzulina ob doseženi nizki vrednosti. V skupini s prekinitvijo ob predvideni nizki glukozi je 6/19 preiskovancev potrebovalo ukrepanje zaradi hipoglikemije po vadbi, v primerjavi s 17/19 preiskovancev v skupini s prekinitvijo ob doseženi nizki glukozi (33). V raziskavo, ki je 2017 potekala v našem centru in v kateri smo preučevali delovanje AID v primerjavi s sistemom s prekinitvijo dovajanja inzulina ob doseženi nizki vrednosti glukoze v bolnišničnem okolju, smo vključili 20 mladih s SBT1 (povprečna starost 14,2 leti). V skupini, ki je uporabljala AID, je prišlo do pomembnega izboljšanja TIR (84,1 % v primerjavi z 68,7 % v kontrolni skupini), ob tem je bil čas v območju pod 3,3 mmol/l 0 % v obeh skupinah (43).

Pomemben mejnik na področju preučevanja delovanja AID v času telesne dejavnosti v zunajbolnišničnem okolju je bila klinična raziskava, ki je potekala v sklopu nekajdnevnega smučarskega tabora. Vključenih je bilo 32 mladih s SBT1, preiskovanci so bili ves čas trajanja raziskave pod oddaljenim nadzorom študijskega osebja. Čas v ciljnem območju je bil za približno 7 % višji z uporabo AID v primerjavi z uporabo inzulinske črpalke in glukoznega senzorja (71,3 % v primerjavi z 64,7 %), prav tako je bilo manj hipoglikemij in manj potrebe po rešilnih ogljikovih hidratih (44).

V nedavni klinični raziskavi, ki je vključevala 30 mladih s sladkorno boleznijo tipa 1 in je preučevala delovanje AID z uporabo ultra-hitrodelujočega in hitrodelujočega inzulinskega analoga v obdobju 1 meseca, so preiskovanci prejeli navodila za redno telesno dejavnost, sočasno so uporabljali tudi merilec telesne aktivnosti. Prejeli so navodila, da nastavijo začasno ciljno vrednost glukoze eno uro pred aktivnostjo na 8,3 mmol/L. V sekundarni analizi je bilo zbranih približno 550 ur podatkov zmerne telesne aktivnosti in 150 ur visoko-intenzivne telesne aktivnosti v zunajbolnišničnem okolju. Čas v ciljnem obdobju v času vadbe in v obdobju treh ur po njej je bil blizu 80 %, ob tem je bil čas pod ciljnim območjem med 3,4 % in 5,4 %, ob tem pa časa pod 3 mmol/L ni bilo zaznanega (45). Posamezne klinične raziskave so preučevale varnost in učinkovitost ultra-hitrodelujočih inzulinskih analogov z uporabo AID v času med in

po telesni dejavnosti. Po do sedaj objavljenih rezultatih je bila uporaba ultra-hitrodelujočih inzulinskih analogov v AID primerljivo učinkovita kot uporaba hitrih inzulinskih analogov (41, 45).

Možna nastavitev tarčne glukoze se razlikuje pri posameznih proizvajalcih AID in je praviloma v območju med 7,8 mmol/L in 10 mmol/L. Trenutna priporočila svetujejo uporabo začasno višje tarčne vrednosti glukoze v AID, kar posledično zmanjša količino aktivnega inzulina v telesu, vsaj 60 do 120 minut pred vadbo s hkratnim zmanjšanjem prandialnega bolusa pred obrokom (28). Nedavna raziskava je preučevala učinkovitost in varnost teh dveh nastavitev. Rezultati so pokazali, da je nastavitev začasnega cilja 60 minut pred vadbo (-0,8 mmol/L sprememba glukoze v času vadbe) primerljivo varna kot nastavitev začasnega cilja 120 minut pred vadbo (+0,3 mmol/L sprememba glukoze v času vadbe). V nobenih skupini ni prišlo do pomembnih hipoglikemičnih dogodkov (46).

Preučevan je bil tudi dvojni sistem, ki poleg samodejnega dovajanja inzulina dovaja tudi glukagon. Posamezne do sedaj opravljene raziskave so pokazale nekoliko boljšo učinkovitost dvojnega (inzulin in glukagon) sistema v primerjavi z enojnim (samo inzulin) saj je bil znižan čas v območju hipoglikemije (47). Ob tem pa ima dvojni sistem določene omejitve, saj je dražji, bolj zahteven za uporabo in vzdrževanje, dodatno je formulacija glukagona v stabilni tekočini učinkovita le krajši čas, kar zahteva redno skrb glede menjave.

SPLOŠNA NAČELA ZA IZVAJANJE TELESNE DEJAVNOSTI PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 1

Sladkorna bolezen tipa 1 ne sme biti vzrok za opuščanje redne telesne dejavnosti v obliki športne vzgoje na katerikoli stopnji izobraževanja, treningov ali tekmovanj. Potrebno pa je skrbno načrtovanje pred samo telesno dejavnostjo. Tarčna vrednost ravni glukoze v krvi pred pričetkom vadbe je 5,0–15 mmol/L, pri osebah, ki uporabljajo glukozni senzor, je potrebno upoštevati tudi trend glukoze v obdobju pred vadbo. V primeru mejnih vrednosti iz glukoznega senzorja se priporoča meritev glukoze iz kapilarne krvi, saj se natančnost glukoznega senzorja med vadbo poslabša (11).

Sodobna priporočila predlagajo številne možne ukrepe za zmanjševanje tveganja za razvoj hipoglikemije oziroma nihanja ravni glukoze v povezavi s telesno dejavnostjo (11). Priporočila se razlikujejo glede na način dovajanja inzulina (inzulinski peni, tip inzulinske črpalke), glede na tip vadbe (aerobna, mešana ali anaerobna) ter glede na izhodiščno raven glukoze, ukrepi pa se praviloma priporočajo predvsem pri aktivnostih, ki trajajo več kot pol ure, za krajše aktivnosti pa praviloma prilagoditev odmerka inzulina ali dodatek enostavnih ogljikovih hidratov ni potreben.

Ključni poudarki teh priporočil so:

- **zmanjšanje bazalnega odmerka pred samo vadbo (ali nastavitev začasnega cilja).** Priporoča se prilagoditev vsaj 60 do 90 minut pred telesno dejavnostjo (48), stopnja prilagoditve pa je odvisna od izhodiščne vrednosti glukoze in sicer se svetuje zmanjšanje za 25, 50 ali 80 %. Prekinitev dovajanja inzulina, predvsem daljša kot 60 minut, se odsvetuje;
- **zmanjšanja prandialnega odmerka inzulina za obrok pred vadbo.** Glede na izhodiščno raven glukoze se svetuje zmanjšanje kritja za 25, 50 ali 75 %;
- po potrebi **zmanjšanje prandialnega odmerka inzulina za obrok po vadbi.** Glede na izhodiščno raven glukoze se svetuje zmanjšanje kritja za 25, 50 ali 75 %;
- po potrebi **dodatno zaužitje enostavnih ogljikovih hidratov po vadbi.** Svetuje se med 0,2 in 0,6 gramov zaužitih ogljikovih hidratov na kilogram telesne mase.

Pomembna omejitev teh priporočil je pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav, predvsem pri otrocih s SBT1. Dodatni vidiki, ki jih je potrebno upoštevati so način spremljanja ravni glukoze (uporaba glukoznega senzorja ali ne), čas vadbe glede na obdobje dneva, sestava obroka in delež beljakovin v obroku ter izogibanje aplikacije inzulina v področja večje mišične aktivnosti (49). Rezultati nedavno objavljene klinične raziskave so opredelili uspešnost mini-odmerka glukagona pri preprečevanju dogodkov hipoglikemije, kar bi lahko v prihodnje bila pomembna terapevtska možnost, predvsem pri posameznikih, ki z željo po vzdrževanju telesne teže želijo zmanjšati vnos rešilnih enostavnih ogljikovih hidratov (50).

Telesna dejavnost je pri osebah s SBT1 odsvetovana v primeru epizode hude hipoglikemije v 24 urah pred vadbo, saj lahko ta hipoglikemija vpliva na hormonski odziv med vadbo in tako poveča tveganje za ponovno hipoglikemijo. Prav tako je kontraindikacija za vadbo hiperglikemija (nad 15,0 mmol/L) s pridruženo ketonemijo/ketonurijo zaradi pomanjkanja inzulina je prav tako kontraindikacija za telesno vadbo, še posebej, kadar je ketonemija nad 1,5 mmol/L. Nazadnje je tudi sveža poškodba ali akutna okužba kontraindikacija za telesno vadbo, ker lahko prispevata k hiperglikemiji pri osebah s sladkorno boleznijo, saj povečujeta raven kateholaminov in kortizola (11).

ZAKLJUČKI

Za osebe s SBT1 različnih starosti je ključno, da so redno telesno aktivni. Rezultati kliničnih raziskav kažejo, da je uporaba sodobnih tehnologij, predvsem AID, med telesno dejavnostjo in po njej varna in učinkovita, saj predvsem omogoča samodejno prilagajanje odmerjanja inzulina na različne potrebe posameznika in na različne odzive na posamezne aktivnosti. Ravno z zmanjšanjem bremena, ki ga prinaša SBT1, bi široko dostopna uporaba AID lahko pomembno pripomogla k bolj redni in spontani telesni dejavnosti. Ob tem je pomembno poudariti, da je tudi z uporabo naprednejših sistemov telesna dejavnost bolj varna, kadar uporabnik »napove« telesno dejavnost z uporabo začasnega cilja in ustrezno prilagodi kritje obrokov pred in vadbi. Pričakujemo, da bodo v bližnji prihodnosti raziskave pokazale, ali je smiselna uporaba še hitrejših inzulinskih formulacij, dodatnih signalov za zaznavo aktivnosti in uporaba dodatnih hormonov v sistemih AID v želji po vzpostavitvi popolnoma samodejnega nadzora ravni glukoze.

LITERATURA

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383(9911): 69–82.
2. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1972–82.
3. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146): 477–86.
4. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46: S97–110.
5. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1270–6.
6. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2): 81–5.
7. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593–603.
8. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(1):42–57.

9. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012; 55(3): 542–51.
10. Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Groop PH. Exercise and nutrition in type 1 diabetes: Insights from the FinnDiane cohort. *Front Endocrinol* 2022; 13: 1064185.
11. Adolfsson P, Taplin CE, Zaharieva DP, Pemberton J, Davis EA, Riddell MC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1341–72.
12. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5): 377–90.
13. Beraki Å, Magnuson A, Särnblad S, Åman J, Samuelsson U. Increase in physical activity is associated with lower HbA1c levels in children and adolescents with type 1 diabetes: Results from a cross-sectional study based on the Swedish pediatric diabetes quality registry (SWEDIABKIDS). *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 105(1): 119–25.
14. Riddell MC, Li Z, Gal RL, Calhoun P, Jacobs PG, Clements MA, et al. Examining the Acute Glycemic Effects of Different Types of Structured Exercise Sessions in Type 1 Diabetes in a Real-World Setting: The Type 1 Diabetes and Exercise Initiative (T1DEXI). *Diabetes Care* 2023; 46(April): 704–13.
15. Chetty T, Shetty V, Fournier PA, Adolfsson P, Jones TW, Davis EA. Exercise management for young people with type 1 diabetes: A structured approach to the exercise consultation. *Front Endocrinol* 2019; 10: 1–10.
16. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: A cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1536–43.
17. van Weenen E, Banholzer N, Föll S, Zueger T, Fontana FY, Skroce K, et al. Glycaemic patterns of male professional athletes with type 1 diabetes during exercise, recovery and sleep: Retrospective, observational study over an entire competitive season. *Diabetes, Obes Metab* 2023; 3: 1–10.
18. Scott SN, Christiansen MP, Fontana FY, Stettler C, Bracken RM, Hayes CA et al. Evaluation of Factors Related to Glycemic Management in Professional Cyclists With Type 1 Diabetes Over a 7-Day Stage Race. *Diabetes Care* 2020; 43(5): 1142–5.
19. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366(17): 1616–24.
20. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc* 2017; 318(14): 1358–66.

21. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, Kordonouri O, Svensson J, Forsander G, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(7): 1–9.
22. Dovc K, Telic SS, Lusa L, Bratanic N, Zerjav-Tansek M, Kotnik P, et al. Improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a nationwide prospective 12-year time trends analysis. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(1): 33–40.
23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–86.
24. Omladič JŠ, Ozimič AS, Vovk A, Šuput D, Repovš G, Dovc K, et al. Acute hyperglycemia and spatial working memory in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(8): 1941–4.
25. Dovc K, Battelino T. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49(1): 1–18.
26. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2018; 12(2): 181–7.
27. Karges B, Tittel SR, Bey A, Freiberg C, Klinkert C, Kordonouri O, et al. Continuous glucose monitoring versus blood glucose monitoring for risk of severe hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11(5): 314–23.
28. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. *Endocr Rev* 2023; 44(2): 254–80.
29. Atlas E, Nimri R, Miller S, Grunberg EA, Phillip M. MD-logic artificial pancreas system: A pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1072–6.
30. P Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia*. 2021; 64(5): 1007–15.
31. Bergenstal RM, Tamborlane W V, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 311–20.
32. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2017; 40(6): 764–70.
33. Abraham MB, Davey R, O'Grady MJ, Ly TT, Paramalingam N, Fournier PA, et al. Effectiveness of a Predictive Algorithm in the Prevention of Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(9): 543–50.

34. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021; 397(10270): 208–19.
35. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022; 386(3): 209–19.
36. Gianini A, Suklan J, Skela-Savič B, Klemencic S, Battelino T, Dovc K, et al. Patient reported outcome measures in children and adolescents with type 1 diabetes using advanced hybrid closed loop insulin delivery. *Front Endocrinol* 2022;13.
37. Janez A, Battelino T, Klupa T, Kocsis G, Kuricová M, Lalić N, et al. Hybrid Closed-Loop Systems for the Treatment of Type 1 Diabetes: A Collaborative, Expert Group Position Statement for Clinical Use in Central and Eastern Europe. *Diabetes Ther* 2021; 12(12): 3107–35.
38. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, Reddy L, Biester T, Galderisi A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1406–31.
39. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S111–27.
40. Eckstein ML, Weilguni B, Tauschmann M, Zimmer RT, Aziz F, Sourij H, et al. Time in Range for Closed-Loop Systems versus Standard of Care during Physical Exercise in People with Type 1 Diabetes : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021;1–12.
41. Dovc K, Piona C, Mutlu GY, Bratina N, Bizjan BJ, Lepej D, et al. Faster Compared with Standard Insulin Aspart during Day-And-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care* 2020; 43(1): 29–36.
42. Morrison D, Zaharieva DP, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, Grosman B, et al. Comparable Glucose Control with Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Using a Second-Generation Hybrid Closed-Loop System During Exercise. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(2): 93–101.
43. Dovc K, Macedoni M, Bratina N, Lepej D, Nimri R, Atlas E, et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia* 2017; 60(11): 2157–67.
44. Breton MD, Chernavsky DR, Forlenza GP, DeBoer MD, Robic J, Wadwa RP, et al. Closed-loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents with type 1 diabetes: The artificial pancreas ski study. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1644–50.

45. Dovc K, Bergford S, Fröhlich-Reiterer E, Zaharieva DP, Potocnik N, Müller A, et al. A Comparison of Faster Insulin Aspart to Standard Insulin Aspart using Hybrid Automated Insulin Delivery System in Active Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Technol Ther* 2023; doi: 10.1089/dia.2023.0178. Epub ahead of print.
46. Tienne Myette-Cô Té E', Molveau J, Wu Z, Raffray M, Devaux M, Tagougui S, et al. A Randomized Crossover Pilot Study Evaluating Glucose Control During Exercise Initiated 1 or 2 h After a Meal in Adults with Type 1 Diabetes Treated with an Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther* 2023; 25(2).
47. Castle JR, El Youssef J, Wilson LM, Reddy R, Resalat N, Branigan D, et al. Randomized Outpatient Trial of Single- and Dual-Hormone Closed-Loop Systems That Adapt to Exercise Using Wearable Sensors. *Diabetes Care* 2018; 41(7): 1471–7.
48. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved open-loop glucose control with basal insulin reduction 90 minutes before aerobic exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2019; 42(5): 824–31.
49. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, van den Boom L, et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Pediatr Diabetes* 2020; 21(8): 1375–93.
50. Aronson R, Riddell MC, Conoscenti V, Junaidi MK. Effect of Mini-Dose Ready-to-Use Liquid Glucagon on Preventing Exercise-Associated Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2023; 46(4): 765–72.

SODOBNE TEHNOLOGIJE PRI ZDRAVLJENJU SLADKORNE BOLEZNI V NOSEČNOSTI

Draženska Pongrac Barlovič

IZVLEČEK

Nosečnost je zahtevno življenjsko obdobje, za katerega so poleg intenzivnih psihosocialnih sprememb značilne dinamične spremembe inzulinske občutljivosti in tolerance za glukozo. Ob omenjenih spremembah je pri nosečnici s sladkorno boleznijo v središču obravnave želja po doseganju strogih glikemičnih ciljev, ki posnemajo glikemijo v zdravi nosečnosti.

V zadnjem času je tehnološki napredek na področju sladkorne bolezni, predvsem sistemi za kontinuirano spremljanje glukoze z zdravljenjem z inzulinsko črpalko in brez nje korenito spremenil vodenje sladkorne bolezni. Zlasti novi, z algoritmi nadzorovani sistemi za dovajanje inzulina, ki temeljijo na kontinuiranem merjenju glukoze v podkožju v realnem času, so spremenili klinično pokrajino z zagotavljanjem novih terapevtskih ciljev pa tudi s povečanjem deleža ljudi s sladkorno boleznijo tipa 1, ki varno dosegajo terapevtske cilje. Vendar vloga teh sistemov pri nosečnicah s sladkorno boleznijo še ni dobro opredeljena, pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 2 ali z nosečnostno sladkorno boleznijo pa tudi primanjkuje podatkov o ciljnem območju glukoze, ki izhaja iz sistemov kontinuiranega merjenja glukoze.

Uvedba sodobnih pripomočkov za uravnavanje glikemije v zdravljenje sladkorne bolezni vselej trči ob vrsto psihosocialnih dejavnikov, ki v nosečnosti igrajo posebej pomembno vlogo. Zahteva po njihovi veliki točnosti in zanesljivosti, vključno z razumevanjem njihovega delovanja, je posebej izpostavljen dejavnik, ki pomembno vpliva na njihovo sprejemanje in uporabo.

UVOD

Zdravljenje pred nosečnostjo znane sladkorne bolezni je v nosečnosti zelo zahtevno, saj je potrebno doseganje normoglikemije sredi dinamičnih sprememb inzulinske občutljivosti in tolerance za glukozo (1). Po drugi strani pa se v nosečnosti pojavlja posebna vrsta sladkorne bolezni, t. i. nosečnostna sladkorna bolezen (NSB), za katero je značilna hiperglikemija samo v nosečnosti, ki s porodom izzveni. Ker je pri NSB največkrat učinkovito že nefarmakološko zdravljenje, se zdravljenje zdi zelo preprosto. Vendar sta za mnoge, sicer zdrave nosečnice lahko že spremljanje koncentracije glukoze in skrb za zdravo prehrano sredi hormonskih izzivov nosečnosti precejšnje breme.

Z nedavno uvedbo sistemov za kontinuirano spremljanje glukoze (*angl.* continuous glucose monitoring, CGM) z zdravljenjem z inzulinsko črpalko in brez njega se je zdravljenje sladkorne bolezni pomembno izboljšalo (2). Zlasti novi, z algoritmi nadzorovani sistemi za dovajanje inzulina, ki temeljijo na CGM v realnem času, t. i. hibridni sistemi z zaprto zanko (*angl.* hybrid closed-loop, HCL), so povsem spremenili klinični pristop. Tako si zastavljamo nove terapevtske cilje pa tudi delež oseb s sladkorno boleznijo tipa 1, ki jih varno dosegajo, se povečuje (3). Pa vendar vloga novih sistemov pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 še vedno ni dobro opredeljena.

V prispevku predstavljamo izzive, povezane s fiziologijo nosečnosti, ki se kažejo s spremembami v presnovi glukoze, opredeljujemo cilje zdravljenja hiperglikemije v nosečnosti in celostno opisujemo načine, kako jih dosegati s sodobno tehnologijo.

POSEBNOSTI URAVNAVANJA GLUKOZE V NOSEČNOSTI

V prvi polovici nosečnosti se povečata vnos hrane in izločanje inzulina kljub normalni ali celo začasno povečani občutljivosti tkiv na inzulin (4). K povečanemu izločanju inzulina najverjetneje prispevata prolaktin in humani placentni laktogen (5). Inzulin spodbuja lipogenezo, kar skupaj z večjim vnosom hrane vpliva na nastanek novih maščobnih zalog, ki so v drugi polovici nosečnosti in med dojenjem na voljo za pokrivanje večjih potreb po energiji (4).

V drugi polovici nosečnosti se občutljivost na inzulin zmanjša za 50–60 % (6), zlasti v skeletnih mišicah in maščevju, kar je podobno inzulinski odpornosti pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. K temu prispevajo hormoni in citokini, kot so placentni rastni hormon, kortizol, progesteron, dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α) in humani placentni laktogen (7). Presnovne spremembe dosežejo vrh v zadnjem trimesečju, ko so potrebe po energiji največje, inzulinska odpornost pa najbolj izrazita (4). Pri zdravi nosečnici tedaj celice beta (β) trebušne slinavke kompenzacijsko povečajo izločanje inzulina in koncentracija inzulina se lahko celo podvoji (8). Zato se pri zdravi nosečnici koncentracija glukoze v krvi na tešče ne poveča oziroma je celo nekoliko znižana, a ne doseže hipoglikemične ravni. Nasprotno je dogajanje po obroku, ko koncentracija glukoze kljub povečanemu izločanju inzulina poraste bolj kot pred nosečnostjo. To

kaže, da je vstopanje glukoze v tkiva, zlasti skeletne mišice, kljub obširnemu izločanju inzulina zmanjšano (4). Relativna postprandialna hiperglikemija je fiziološko pomembna za oskrbo ploda z glukozo, saj je prenos glukoze skozi posteljico odvisen od njene koncentracije v krvi nosečnice. Z vidika ploda je torej inzulinska odpornost smiselna in koristna fiziološka prilagoditev presnove noseče matere.

Koncentracija glukoze v krvi se zaradi energijskih potreb ploda in posteljice v postabsorptivnem obdobju hitro znižuje in ob merjenju na tešče doseže nižje vrednosti kot pred nosečnostjo. Zaradi inzulinske odpornosti nosečnica v postabsorptivnem obdobju hitreje preklopi na oksidacijo maščob in ob tem oksidira manj glukoze, kar omeji zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi (4). Brez inzulinske odpornosti bi bilo zmanjševanje koncentracije glukoze še hitrejše, saj bi ob povečani porabi glukoze s strani ploda in posteljice glukozo porabila tudi nosečnica. Nosečnostna inzulinska odpornost torej v postabsorptivnem obdobju ne povzroči hiperglikemije, ampak je obrambni mehanizem proti hipoglikemiji.

VRSTE SLADKORNE BOLEZNI V NOSEČNOSTI

V nosečnosti se srečamo z različnimi oblikami sladkorne bolezni – s sladkorno boleznijo tipa 1, sladkorno boleznijo tipa 2 ali sladkorno bolezen druge vrste. Najpogostejša je nosečnostna sladkorna bolezen, tj. sladkorna bolezen, ki se pojavi samo med nosečnostjo zaradi hormonskih sprememb in takoj po porodu izzveni. V redkih primerih se lahko zgodi, da ugotovimo sladkorno bolezen šele v nosečnosti, čeprav je bila prisotna že prej, a ni bila prepoznana. Včasih se sladkorna bolezen pojavi prav med nosečnostjo – največkrat sladkorna bolezen tipa 1. V tem primeru nosečnica sprva dobi diagnozo nosečnostna sladkorna bolezen, a se kmalu izkaže, da gre za sladkorno bolezen druge vrste, ki se po porodu nadaljuje. Zato moramo določiti vrednost glukoze iz kapilarne krvi takoj po porodu (še v porodnišnici) in v 2–6 mesecih po porodu opraviti obremenitveni oralni glukozni tolerančni test v skladu s smernicami (9, 10, 42). Pri tem upoštevamo, da polovica žensk z nosečnostno sladkorno boleznijo v prvih desetih letih po porodu razvije motnjo uravnavanja glukoze (6, 7, 9).

Ne glede na obliko ali trajanje sladkorne bolezni je ciljna vrednost glikemije med nosečnostjo enaka za vse (9). V prvi vrsti temelji na omogočanju optimalnega presnovnega okolja za razvoj ploda ter je namenjena preprečevanju obporodnih zapletov pri plodu in pri materi. Opredeljena je predvsem s posnemanjem glikemije pri zdravih nosečnicah, saj je malo randomiziranih raziskav, v katerih bi v nosečnosti primerjali izide pri različnih ciljih zdravljenja (10).

Kljub istim ciljem moramo vsako hiperglikemijo v nosečnosti natančno opredeliti. Vrsta sladkorne bolezni namreč narekuje potreben obseg prilagoditve življenjskega sloga, da dosežemo ciljno glikemijo. Številne nosečnice z NSB na primer navedejo, da so že z manjšimi spremembami v ritmu obrokov ali izbiri živil zlahka dosegle cilje zdravljenja, medtem ko morajo ženske s sladkorno boleznijo tipa 1 v nosečnosti

največkrat zelo prilagoditi ritem obrokov, sestavo obrokov in čas vbrizgavanja insulina, vsak teden spreminjati odmerke insulina in se veliko gibati. Glede na vrsto sladkorne bolezni se razlikuje tudi intenzivnost spremljanja koncentracije glukoze med nosečnostjo in po porodu.

GLIKEMIČNI CILJI V NOSEČNOSTI

Nosečnicam z NSB svetujemo redno spremljanje glikemije na tešče in po obrokih. Pri nosečnicah z obstoječo sladkorno boleznijo je poleg nefarmakološkega zdravljenja potrebno tudi zdravljenje z insulinom, zato koncentracije glukoze določamo pred obroki in po njih.

Ciljna koncentracija glukoze je glede na mednarodne smernice na tešče med 3,5 mmol/l in < 5,3 mmol/l, eno uro po obrokih < 7,8 mmol/l ter 120 minut po obrokih < 6,7 mmol/l, če jo je mogoče varno doseči (9). Nosečnicam s sladkorno boleznijo tipa 1 ob pre- in postprandialni samokontroli za izboljšanje glikemije in zmanjšanje tveganja makrosomije in neonatalne hipoglikemije ponudimo tudi kontinuirano merjenje glukoze (9). Ciljno območje glukoze med nosečnostjo je 3,5–7,8 mmol/l, ciljni čas v tem območju pa > 70 %. Ciljni čas > 7,8 mmol/l je < 25 %, ciljni čas < 3,5 mmol/l pa < 4 % (2,9). Povprečna senzorska koncentracija glukoze, ki zagotavlja ugodne perinatalne izide, naj bo 6,4 mmol/l ali manj (11).

VLOGA SODOBNIH TEHNOLOGIJ PRI URAVNAVANJU HIPERGLIKEMIJE V NOSEČNOSTI

Sladkorna bolezen tipa 1

Čeprav mednarodne smernice poudarjajo, da je v nosečnosti temelj samokontrole merjenje koncentracije glukoze v kapilarni krvi, si danes zdravljenja sladkorne bolezni tipa 1 med nosečnostjo praktično ne predstavljamo brez neprekinjenega merjenja glukoze v podkožju. Sisteme za neprekinjeno merjenje glukoze v splošnem razdelimo v dve skupini:

- sistemi za kontinuirano merjenje glukoze ali stalno spremljanje glukoze v realnem času (*angl.* real time continuous glucose monitoring, RT-CGM);
- sistemi za intermitentno spremljanje glukoze ali intermitentni sistem za kontinuirano spremljanje glukoze (*angl.* intermittently scanned continuous glucose monitoring, IS-CGM) ali t. i. flash glucose monitoring.

Po mednarodnih smernicah sta v nosečnosti oba sistema priporočljiva kot dodatek in nikakor ne kot nadomestilo za kapilarno merjenje glukoze v krvi (9). Med nosečnostjo si prizadevamo, da bi se čimbolj približali normoglikemiji – želimo torej povečati TIR (*angl.* time-in-range) ter hkrati zmanjšati TAR (*angl.* time-above-range), TBR (*angl.* time-between-range) in glikemično variabilnost. V nedavni randomizirani

multicentrični raziskavi CONCEPTT (*angl.* continuous glucose monitoring in women with type 1 diabetes in pregnancy trial) so pokazali, da z uporabo RT-CGM za kapilarno merjenje glukoze v krvi med nosečnostjo pri sladkorni bolezni tipa 1 nekoliko znižamo vrednost HbA1c ($-0,19\%$) brez večjega tveganja hipoglikemije in hkrati zmanjšamo tveganje makrosomije ploda in neonatalne hipoglikemije ter skrajšamo trajanje hospitalizacije po porodu v primerjavi s skupino, ki je za samonadzor uporabljala le merjenje koncentracije glukoze v kapilarni krvi (12). V drugi veliki kohortni raziskavi so ugotovili, da se perinatalni izidi glede na vrsto uporabljenega senzorskega sistema (IS-CGM ali RT-CGM) ne razlikujejo, a nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 1 ob uporabi RT-CGM manj časa preživijo v hipoglikemičnem območju (13).

V novejših opazovalnih kohortnih raziskavah uspešnosti raziskave CONCEPTT niso uspeli ponoviti. Izsledki nedavne obsežne retrospektivne opazovalne raziskave nosečnic s sladkorno boleznijo tipa 1 iz centra za sladkorno bolezen Joslin (ZDA) kažejo, da kljub nekoliko boljšemu nadzoru glikemije ob uporabi CGM (z nižjim HbA1c) ni prišlo do bistvenega izboljšanja katerega koli izida pri materi ali pri novorojenčku (14). Podobno kažejo tudi izsledki velike multicentrične retrospektivne analize iz Španije, da uporaba IS-CGM v primerjavi s klasičnim točkovnim spremljanjem glukoze v kapilarni krvi sicer omogoča začetno izboljšanje glikemične urejenosti, kar se odrazi z nižjo vrednostjo HbA1c v drugem trimesečju nosečnosti, a se izboljšanje glikemije v tretjem trimesečju nosečnosti oziroma v nadaljevanju nosečnosti ni obdržalo (15). V opisani kohorti nosečnic so celo ugotavljali, da je bila uporaba IS-CGM povezana z večjim tveganjem neonatalne hipoglikemije, medtem ko razlik v tveganju rojstva prevelikega otroka za nosečnostno starost (*angl.* large for gestational age, LGA) ni bilo (15).

Morda nekoliko paradokсно – spremljanje porodnih izidov v razvitih državah v zadnjih nekaj letih kaže trend naraščanja porodne teže otrok, rojenih materam s sladkorno boleznijo tipa 1 (16). Premik k večji pojavnosti pospešene rasti ploda nosi posledice – večje tveganje distocije ramen ploda, obporodnih poškodb in kirurškega dokončanja poroda. Potomci imajo tudi dolgoročno večje tveganje debelosti, sladkorne bolezni tipa 2 in srčno-žilnih bolezni (17, 18). Razloga za trend vse večje pogostosti pospešene rasti ploda ne poznamo natančno. Nekateri menijo, da je doseganje boljše glikemične urejenosti v zadnjih letih v predkonceptcijskem obdobju in ob spočetju razlog za boljšo placentacijo in s tem tudi boljšo preskrbo s hranili v zgodnjem fetalnem razvoju (19). Po eni najbolj uveljavljenih hipotez torej boljša placentacija na nek način razkrije suboptimalno glikemično urejenost med nosečnostjo, saj že blago povišanje koncentracije glukoze med nosečnostjo vodi v pospešeno rast ploda.

Pred kratkim so v dveh velikih multicentričnih raziskavah s podrobnimi analizami več kot 10,5 milijona meritev glukoze s CGM potrdili, da je za optimalno rast ploda pomembna glikemična urejenost pred 10. tednom nosečnosti (20). Pokazali so tudi, da brez časa v hipoglikemiji težko dosežemo normalno porodno težo dojenčka. Morda za koga presenetljivo je dejstvo, da je bila normalna porodna teža povezana s TBR $> 8\%$ med celotno nosečnostjo, kar je precej več od trenutno priporočenega cilja mednarodnega soglasja, ki je $\leq 4\%$ v območju TBR (20).

V metaanalizah in velikih opazovalnih raziskavah ugotavljajo, da zdravljenje z inzulinsko črpalko pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1 ni povezano z boljšimi perinatalnimi izidi, ampak z večjim zadovoljstvom pri zdravljenju in večjo svobodo pri prehranski izbiri (14, 21). V raziskavi CONCEPTT (12) je bil učinek CGM ne glede na način dovajanja inzulina (neprekinjeno dovajanje inzulina v podkožje z inzulinsko črpalko ali večkrat dnevne injekcije inzulina) enak. Nekateri novejši sistemi, ki CGM združujejo z neprekinjenim dovajanjem glukoze s pomočjo naprednih matematičnih računalniških algoritmov (t. i. sistemi zaprte zanke), so nosečnicam s sladkorno boleznijo tipa 1 omogočili boljšo urejenost glikemije. V kratkoročni randomizirani kontrolirani raziskavi na vzorcu 16 žensk, ki so uporabljale sistem z zaprto zanko DANA Diabecare R Insulin Pump in FreeStyle Navigator II, so v štirih tednih uporabe sistema čez noč poročali o višji vrednosti TIR in nižji povprečni koncentraciji glukoze (22), vendar sta bili med 24-urno uporabo tega sistema vrednost TIR in povprečna koncentracija glukoze primerljivi med dovajanjem inzulina z zaprto zanko in uporabo klasičnega sistema inzulinske črpalke s podkožnim senzorjem, pri čemer je bilo ob uporabi sistema z zaprto zanko manj hipoglikemičnih epizod (23). Objavljena so tudi tri poročila o uporabi sistema zaprte zanke med nosečnostjo s senzorji Dexcom G6 s pomočjo spletne odprtokodne platforme Nightscout in črpalke z dvosmerno komunikacijo. S sistemom je bilo sicer mogoče doseči dobro urejenost glikemije, a so uporabnice poročale o motnih tehničnih težavah (24, 25). Na voljo je tudi poročilo o primerih treh žensk, ki so uporabljale hibridni sistem zaprte zanke Minimed 670G s ciljno koncentracijo glukoze 6,7 mmol/l, ki je precej višja od priporočenega ciljnega območja v nosečnosti (26).

Rezultate randomizirane kontrolirane raziskave pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 s komercialno dostopnim hibridnim sistemom zaprte zanke MiniMed 780G (*angl.* hybrid closed loop, HCL) še čakamo. V našem centru smo zato primerjali obnašanje sistema MiniMed 780G pri ženskah, ki so ga uporabljale v trenutni nosečnosti, medtem ko so v prejšnji nosečnosti uporabljale inzulinsko črpalko s povezanim senzorskim sistemom (*angl.* sensor-augmented pump, SAP). Ugotovili smo, da je bil v drugem trimesečju delež TIR ob uporabi sistema HCL za skoraj 10 % večji kot ob uporabi SAP (27). Poleg tega so ženske v zadnjem trimesečju z uporabo HCL v povprečju dosegle 83,6 % TIR. Za primerjavo – po objavljenih podatkih nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 1 trenutno v TIR v povprečju preživijo 50 % v prvem trimesečju, 55 % v drugem trimesečju in 60 % v tretjem trimesečju (11,13). V randomizirani raziskavi CONCEPTT poročajo, da se je povprečna vrednost TIR v tretjem trimesečju povečala le do 68 % (12), kar je še vedno pod priporočeno vrednostjo > 70 % (2).

Sladkorna bolezen tipa 2

Doseganje ciljnih koncentracij glukoze v nosečnosti je bolj pogosto pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 (28, 29). Kljub temu podatki kažejo, da je tveganje resnih neželenih izidov nosečnosti (prirojene anomalije, mrtvorojenost, in neonatalna smrt) pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 2 celo višje kot pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 (30), pri čemer je vrednost glukoze pri materi glavni dejavnik tveganja perinatalne smrti. Znano je, da so nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 2 starejše ter imajo višji indeks telesne mase in višjo stopnjo socialne prikrajšanosti kot nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 1 (31). Ženske s sladkorno boleznijo tipa 2 pogosteje zanosijo med jemanjem potencialno škodljivih zdravil za zdravljenje hiperlipidemije ter ne prejemajo folne kisline in inzulina za optimizacijo ravni glukoze pred zanositvijo (31). V nacionalni populacijski raziskavi, ki so jo opravili v Združenem kraljestvu, je manj kot ena od petih žensk v rodni dobi s sladkorno boleznijo tipa 2 ob svojem prvem predporodnem obisku prejemala inzulin (30). Čeprav so pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 2 ravni HbA1c (10 mmol/mol ali ~1 %) nižje kot pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1, še vedno le tretjina žensk s sladkorno boleznijo tipa 2 zgodaj v nosečnosti doseže ciljne vrednosti HbA1c (< 48 mmol/mol ali 6,5 %) (28). Zato so novi pristopi in novi pripomočki, ki omogočajo hitrejšo optimizacijo ravni glukoze pri materah in zmanjšanje tveganja perinatalne smrti, ključni za izboljšanje izidov nosečnosti pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri njih je zato predkonceptijsko svetovanje še toliko bolj pomembno (32).

Podatkov o rezultatih uporabe CGM pri sladkorni bolezni tipa 2 kljub temu nimamo, saj je bilo pri NSB opravljenih le nekaj manjših raziskav (33).

Nosečnostna sladkorna bolezen

Za nosečnostno sladkorno bolezen (NSB) je značilna višja glikemija kot pri normalni nosečnosti in običajno ne doseže koncentracije glukoze, značilne za nosečnost pri ženskah z obstoječo sladkorno boleznijo (34). Vloga CGM pri NSB še ni natančno opredeljena. Čeprav nekateri menijo, da uporaba CGM pri NSB ni smiselna (35), izsledki nekaterih raziskav kažejo morebitne prednosti (36–38). Nekateri menijo, da so naprave CGM morda bolj prijazne v primerjavi s kapilarnimi meritvami glukoze v krvi ter lahko pomagajo pri izboljšanju življenjskega sloga in pridobivanju primerne telesne mase med nosečnostjo (39).

Na voljo so izsledki kohortnih raziskav o kratkotrajni uporabi CGM pri NSB. V prospektivni kohortni raziskavi na vzorcu 340 žensk z NSB so Yu in sodelavci pokazali (40), da so imele ženske, ki so ob standardni oskrbi štiri tedne uporabljale CGM, statistično značilno nižjo stopnjo preeklampsije, nižjo pojavnost poroda s carskim rezom in boljše vrednosti glikemičnih parametrov kot tiste, ki so bile deležne le standardne oskrbe. Pri ženskah, ki so uporabljale CGM, je bila verjetnost, da bodo zdravljene z inzulinom, večja kot pri tistih s standardno oskrbo (27,9 % oz. 12,2 %; $p < 0,001$).

V leta 2016 opravljeni raziskavi o uporabi RT-CGM v 4 ali 8 tednih nosečnosti niso odkrili razlik v vrednosti HbA1c ali v porodnih izidih, vključno z makrosomijo, neonatalno hipoglikemijo in porodom s carskim rezom, čeprav je to morda posledica kratkega trajanja izpostavljenosti CGM (37). Zanimivo je, da je tudi v omenjeni raziskavi zdravljenje z inzulinom potrebovalo več žensk s CGM kot v kontrolni skupini (31,3 % oz. 12,7 %; $p = 0,020$). Tudi čezmerno povečanje telesne mase matere med nosečnostjo je bilo v skupini s CGM nižje (33 % oz. 56,4 %; $p = 0,039$). V randomizirani raziskavi s tritedensko uporabo IS-CGM pri 50 ženskah z NSB, zdravljeno z inzulinom, so v skupini z IS-CGM ugotovili nižjo povprečno vrednost HbA1c v 37. tednu nosečnosti kot v kontrolni skupini ($5,2 \pm 0,4$ % oz. $5,6 \pm 0,6$ %; $p < 0,006$). V skupini z IS-CGM je ciljno vrednost HbA1c pri 37. tednih nosečnosti doseglo kar 92 % žensk, kar je bistveno več kot v kontrolni skupini, v kateri jo je doseglo le 68 % žensk ($p = 0,012$).

Na rezultate testiranja senzorskih sistemov v obdobju od postavitve diagnoze NSB do konca nosečnosti pri NSB še čakamo. V mednarodnih smernicah zato poudarjajo, da pri NSB glikemični cilji ob uporabi senzorskega sistema še niso opredeljeni, in tudi ne vemo, ali lahko z uporabo senzorjev izboljšamo glikemične oziroma perinatalne izide (9).

Spremljanje in uravnavanje glikemije med porodom in po porodu

Za optimalno urejenost glikemije moramo skrbeti tudi med porodom, ko glikemijo pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1 ali sladkorno boleznijo tipa 2 spremljamo vsako uro. Ciljna koncentracija glukoze med porodom je 4,0–7,0 mmol/l (41). Najbolje je, da se o uravnavanju glikemije med porodom in po njem z nosečnico pogovorimo že pred porodom (42).

Pri nosečnicah z NSB, ki se zdravijo z inzulinom, spremljajmo glikemijo med porodom na dve uri, nosečnice z NSB, ki se ne uporabljajo zdravil, pa rutinskega spremljanja glukoze med porodom ne potrebujejo (42).

Nosečnica, ki se zdravi z insulinsko črpalko (navadno uporablja tudi senzor za kontinuirano merjenje glukoze v podkožju), lahko med porodom nadaljuje z uravnavanjem hiperglikemije z insulinsko črpalko, če želi in če uspe na varen način vzdrževati ciljno koncentracijo glukoze. Če med porodom ne uspe sama zadovoljivo uravnavati glikemije, ji pomaga zdravstveni tim (babica, porodničar, anesteziolog). Po potrebi prejme inzulin in glukozo v obliki intravenske infuzije (42).

Če nosečnica prejema inzulin po insulinski črpalki, med aktivnim porodom potrebuje 50 % manj bazalnega inzulina kot pred porodom. Po porodu svetujemo pogosto določanje koncentracije glukoze v krvi, vsaj pred obroki in po njih, ter ustrezno zmanjšanje odmerkov inzulina, saj se potreba po inzulinu po porodu zelo zmanjša. Običajno ženska s sladkorno boleznijo tipa 1 po porodu potrebuje za 10–20 % manj inzulina kot na začetku nosečnosti, sploh, če doji (10).

OSEBNOSTNI DEJAVNIKI IN UPORABA TEHNOLOGIJE V NOSEČNOSTI

Ne glede na vrsto sladkorne bolezni sta spopadanje s hiperglikemijo in strah pred njenimi posledicami za zdravje ploda številnim ženskam v veliko breme, ki ni odvisno od vrste sladkorne bolezni. Nosečnost sicer sama po sebi običajno prinaša veliko veselja, a tudi preizkušenj, na katere se mora nosečnica telesno, čustveno, socialno in ekonomsko prilagoditi. S seboj prinaša večje družinske odgovornosti, preoblikovanje partnerske vloge in hkrati odkrivanje nove socialne vloge – vloge matere (43).

Odločilni dejavniki, ki lahko omejijo uporabo CGM, so (44):

- frustracija, ki jo občuti posameznik, zlasti ko pričakovanja glede uporabe CGM niso izpolnjena;
- občutek preobremenjenosti zaradi količine informacij, ki jih zagotavlja CGM v realnem času, in stalne razpoložljivosti odčitkov glukoze;
- neugodni odzivi družbenega okolja, ki lahko povzročijo potrebo po utemeljevanju, zakaj tehnični pripomoček nenehno nosimo (ali ga ne nosimo) na telesu.

Poznavanje vloge psihosocialnih dejavnikov ob uporabi tehnologije pri sladkorni bolezni v nosečnosti je za zdaj pomanjkljivo. Zato smo pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so pri zdravljenju uporabljale sistem HCL, opravili manjšo raziskavo. Ugotovili smo, da je ženskam tehnologija v pomoč (večja svoboda pri izbiri hrane, manj alarmov, boljša kakovost spanja ipd.) pa tudi v breme (občutek izgube nadzora, nerazumevanje delovanja algoritma črpalke, tehnične težave ipd.) (27).

ZAKLJUČEK

Razvoj sodobnih tehničnih pripomočkov za bolj enostavno uravnavanje glukoze v krvi izrazito spreminja obravnavo sladkorne bolezni v nosečnosti. Pri nosečnosti ob sladkorni bolezni tipa 1 so ti pripomočki že tako vpeti v rutinsko obravnavo, da si spremljanja nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 1 brez CGM ne moremo več predstavljati. V prihodnosti bomo morali več pozornosti nameniti raziskavam o optimalnem času v območju glikemije (TIR) glede na trimeser nosečnosti in glede na dnevni oziroma nočni čas (45). Pospešeno razvijajo tudi različne avtomatizirane algoritme, ki jih bo potrebno bolj prilagoditi fiziologiji nosečnosti in glikemičnim ciljem v nosečnosti. Nekoliko manj natančno so v tem trenutku opredeljeni glikemični cilji pri nosečnosti ob sladkorni bolezni tipa 2 ali nosečnostni sladkorni bolezni. Tu pri nosečnicah poleg fiziologije nosečnosti in sladkorne bolezni specifično vlogo na poseben način igrajo številne psihosocialne značilnosti, ki neposredno vplivajo na uporabo sodobnih tehnoloških pripomočkov in s tem tudi na izid nosečnosti.

LITERATURA

1. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*.2010; 53(3): 446–51.
2. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–603.
3. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(2): 113–9.
4. Pirkmajer S. Patofiziološki temelji nosečnostne sladkorne bolezni.: Diabetološko združenje Slovenije; 2022 [Dostopno na: https://endodiab.si/wp-content/uploads/2022/03/Nosecnostna-sladkorna-bolezen_2022_splet.pdf].
5. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18(6): 409–16.
6. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med* 2014; 31(3): 273–81.
7. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Jr., Layden BT. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes* 2015; 64(2): 327–34.
8. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5 Suppl): 1256s–61s.
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2022; 46(Supplement_1): S254–S66.
10. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl 1): S255–S82.
11. Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia* 2019; 62(7): 1123–8.
12. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multi-centre international randomised controlled trial. *The Lancet* 2017; 390(10110): 2347–59.
13. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 2019; 62(7): 1143–53.

14. Wang Z, James-Todd TM, Isganaitis E, O'Connell J, Helman S, Wyckoff JA, et al. Associations of insulin pump and continuous glucose monitoring use with pregnancy-related outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2022; 187: 109854.
15. Perea V, Picón MJ, Megia A, Goya M, Wägner AM, Vega B, et al. Addition of intermittently scanned continuous glucose monitoring to standard care in a cohort of pregnant women with type 1 diabetes: effect on glycaemic control and pregnancy outcomes. *Diabetologia* 2022; 65(8): 1302–14.
16. Desoye G, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER, van Poppel MNM. Secular trend for increasing birthweight in offspring of pregnant women with type 1 diabetes: is improved placentation the reason? *Diabetologia* 2023; 66(1): 33–43.
17. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 340–6.
18. Vlachová Z, Bytoft B, Knorr S, Clausen TD, Jensen RB, Mathiesen ER, et al. Increased metabolic risk in adolescent offspring of mothers with type 1 diabetes: the EPICOM study. *Diabetologia* 2015; 58(7): 1454–63.
19. Kuc S, Wortelboer EJ, Koster MP, de Valk HW, Schielen PC, Visser GH. Prediction of macrosomia at birth in type-1 and 2 diabetic pregnancies with biomarkers of early placentation. *Bjog* 2011; 118(6): 748–54.
20. Scott EM, Murphy HR, Kristensen KH, Feig DS, Kjölhede K, Englund-Ögge L, et al. Continuous Glucose Monitoring Metrics and Birth Weight: Informing Management of Type 1 Diabetes Throughout Pregnancy. *Diabetes Care* 2022; 45(8): 1724–34.
21. Lawton J, Kirkham J, Rankin D, White DA, Elliott J, Jaap A, et al. Who gains clinical benefit from using insulin pump therapy? A qualitative study of the perceptions and views of health professionals involved in the Relative Effectiveness of Pumps over MDI and Structured Education (REPOSE) trial. *Diabetic Medicine* 2016; 33(2): 243–51.
22. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(7): 644–54.
23. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O'Neil LK, Rayman G, Scott EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(7): 1391–9.
24. Lemieux P, Yamamoto JM, Donovan LE. Do-It-Yourself Artificial Pancreas System Use in Pregnant Women With Type 1 Diabetes in a Real-World Setting: 2 Case Reports. *Canadian Journal of Diabetes* 2021; 45(8): 804–8.e2.

25. Schütz-Fuhrmann I, Schütz AK, Eichner M, Mader JK. Two Subsequent Pregnancies in a Woman With Type 1 Diabetes: Artificial Pancreas Was a Gamechanger. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14(5): 972–3.
26. Polsky S, Akturk HK. Case series of a hybrid closed-loop system used in pregnancies in clinical practice. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2020; 36(3): e3248.
27. Munda A, Kovacic C, Pongrac Barlovic D. Carbohydrate Intake and Closed-Loop Insulin Delivery System during Two Subsequent Pregnancies in Type 1 Diabetes. *Metabolites*. 2022; 12(11): 1137.
28. Murphy HR, Bell R, Cartwright C, Curnow P, Maresh M, Morgan M, et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1668–77.
29. Yamamoto JM, Murphy HR. Benefits of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy. *Diabetes technology & therapeutics* 2021; 23(S1): S8–S14.
30. Murphy HR, Howgate C, O’Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(3): 153–64.
31. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med* 2011; 28(9): 1060–7.
32. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2514–20.
33. Wyckoff JA, Brown FM. Time in Range in Pregnancy: Is There a Role? *Diabetes Spectrum* 2021; 34(2): 119–32.
34. Nigam A, Sharma S, Varun N, Munjal Y, Prakash A. Comparative analysis of 2-week glycaemic profile of healthy versus mild gestational diabetic pregnant women using flash glucose monitoring system: an observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2019; 126(S4): 27–33.
35. Shen S-Y, Zurauskiene J, Wei D-M, Chen N-N, Lu J-H, Liu H-H, et al. Do pregnant women with gestational diabetes need continuous glucose monitoring? *The Lancet* 2019; 394: S77.
36. Tumminia A, Milluzzo A, Festa C, Fresa R, Pintaudi B, Scavini M, et al. Efficacy of flash glucose monitoring in pregnant women with poorly controlled pregestational diabetes (FlashMom): A randomized pilot study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2021; 31(6): 1851–9.

37. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial. *Sci Rep* 2016; 6: 19920.
38. Alfadhli E, Osman E, Basri T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 48.
39. Huhn EA, Linder T, Eppel D, Weißhaupt K, Klapp C, Schellong K, et al. Effectiveness of real-time continuous glucose monitoring to improve glycaemic control and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020; 10(11): e040498.
40. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycaemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4674–82.
41. Feldman AZ, Brown FM. Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep* 2016; 16(8): 76.
42. Pongrac Barlovič D, Zavratnik A, Steblovnik L. Nosečnost.: Diabetološko združenje Slovenije; 2022 [Dostopno na: <https://endodiab.si/wp-content/uploads/2022/06/26-NOSECNOST.pdf>.]
43. Munda A. Psihološki vidiki oskrbe nosečnic z nosečnostno sladkorno boleznijo.: Diabetološko združenje Slovenije; 2022 [Dostopno na: https://endodiab.si/wp-content/uploads/2022/03/Nosecnostna-sladkorna-bolezen_2022_splet.pdf.]
44. Ritholz MD, Atakov-Castillo A, Beste M, Beverly EA, Leighton A, Weinger K, et al. Psychosocial factors associated with use of continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2010; 27(9): 1060–5.
45. Benhalima K, Beunen K, Siegelaar SE, Painter R, Murphy HR, Feig DS, et al. Management of type 1 diabetes in pregnancy: update on lifestyle, pharmacological treatment, and novel technologies for achieving glycaemic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023. Published Online June 5, 2023.

Zapiski

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

**izbrana poglavja
iz endokrinologije**

