

izbrana poglavja iz endokrinologije

2



**UNIVERZA
V LJUBLJANI**

MF

**Medicinska
fakulteta**



Katedra za interno medicino
Katedra za pediatrijo

IZBRANA POGLAVJA IZ ENDOKRINOLOGIJE

Uredniki:

Tomaž Kocjan, Primož Kotnik, Mojca Jensterle Sever

Ljubljana, 2025

IZBRANA POGLAVJA IZ ENDOKRINOLOGIJE

Uredniki:	prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., izr. prof. dr. Primož Kotnik, dr. med., prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.
Recenzenta:	prof. dr. Tadej Battelino, dr. med. prof. dr. Andrej Janež, dr. med.
Lektorja:	Jože Faganel, Polona Mlakar
Tehnična urednika:	doc. dr. Katica Bajuk Studen, dr. med., izr. prof. dr. Primož Kotnik, dr. med.
Prelom:	Garamond, d. o. o.
Izdajatelja:	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino in Katedra za pediatrijo Združenje endokrinologov Slovenije
Založnik:	Založba UL MF, Ljubljana, 2025
1. e-izdaja	

PDF dostopen na: <https://endodiab.si/>

Publikacija je brezplačna.

© Katedra za interno medicino UL MF, Katedra za pediatrijo UL MF, 2025.



To delo je na voljo pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno-Brez predelav 4.0 Mednarodna licenca (CC BY-NC-ND 4.0).

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 232949251
ISBN 978-961-93276-6-1 (PDF)

AVTORJI

doc. dr. **Klemen Dovč**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija 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

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

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

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

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

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

prof. dr. **Tomaž Kocjan**, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 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, Ljubljana, Slovenija in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

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

Špela Volčanšek, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in metabolne bolezni, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

KAZALO

Prirojeni hipopituitarizem

Katarina Štajer, Primož Kotnik 7

Pridobljene motnje delovanja hipotalamično-hipofizne osi

Sončka Jazbinšek, Primož Kotnik 25

Sodobna obravnava hipofiznih tumorjev

Kristina Groti Antonić, Mojca Jensterle Sever 37

Dopolnilne terapije pri sladkorni bolezni tipa 1 – neinzulinski antihiperglikemiki in celostno presnovno zdravljenje

Špela Volčanšek, Klemen Dovč 57

Ocena srčno-žilne ogroženosti pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2

Miodrag Janić 77

Neodzivnost na ščitnične hormone

Miha Jesenko, Tomaž Kocjan, Simona Gaberšček 93

PRIROJENI HIPOPITUITARIZEM

Katarina Štajer, Primož Kotnik

IZVLEČEK

Hipopituitarizem je motnja pri izločanju enega ali več hormonov hipofize. Kombinirano pomanjkanje hormonov hipofize je pri otrocih pogosto posledica prirojenega vzroka in se lahko pojavi v sklopu sindromskih stanj. Motnje v hormonskih oseh se lahko pojavijo od obdobja novorojenca do odraslega obdobja. Med genetskimi vzroki hipopituitarizma so najpogostejše genetske spremembe transkripcijskih faktorjev, ki so vključeni v embrionalni razvoj hipofize. Ključnega pomena so zgodnja prepoznavna klinične slike in opravljene ustrezne hormonske preiskave. Ob potrjeni motnji delovanja ene hormonske osi hipofize je potrebno opraviti preiskave za opredelitev morebitnih hormonskih motenj v preostalih oseh in stanje ustrezno spremljati. Pridružene nehormonske motnje nas lahko usmerijo pri opredelitvi morebitnega sindromskega stanja. V tem primeru je treba posvetiti pozornost tudi nehormonskim zapletom.

UVOD

Hipopituitarizem je motnja pri izločanju enega ali več hormonov hipofize – rastnega hormona (RH), tireotropnega hormona (TH), luteinizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH), adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in prolaktina, lahko tudi v povezavi z diabetesom insipidusom, tj. s pomanjkanjem antidiuretičnega hormona (ADH). Ocenjena prevalenca hipopituitarizma je 1/16.000–26.000 (1). Kombinirano pomanjkanje hormonov hipofize (KPHH) je pri otrocih pogosto posledica prirojenega vzroka in se lahko pojavi v obliki sindromskega ali nesindromskega stanja. Klinični znaki in simptomi so najpogosteje sprva nespecifični, nastopijo pa lahko vse od neonatalnega obdobja do odraslosti (2). Redno ambulantno spremljanje je ključnega pomena za pravočasno odkrivanje morebitnih novonastalih hormonskih motenj.

EMBRIOLOGIJA HIPOFIZE

Hipofiza se med embrionalnim razvojem razvije iz ektoderma. Sprednji del hipofize (adenohipofiza) se razvije iz oralnega ektoderma in raste navzgor, medtem ko zadnji del hipofize (nevrohipofiza) nastane iz nevroektoderma in raste navzdol (3). V 4. tednu gestacije se iz strešja ustne jamice izboči pecelj, iz katerega se razvije hipofizna oz. Rathkejeva vreča (4). V 5. tednu gestacije se Rathkejeva vreča raztegne in poveže s pecljem hipofize (infundibulumom), ki izvira iz nevrohipofiznega popka in raste navzdol (3). Adenohipofizo tvorijo trije deli – *pars anterior*, *pars intermedia* in *pars tuberalis*. *Pars anterior* nastane iz celic sprednjega dela Rathkejeve vreče. Nato se razvije tanka plast, ki tvori *pars tuberalis* in prekrije deblo peclja hipofize. *Pars intermedia* tvori celice zadnjega dela Rathkejeve vreče, ki pa se ne razmnožujejo (3, 4). Somatotropne celice se razvijejo v kavdomedialnem delu hipofize in predstavljajo 50 % celic hipofize, gonadotropne celice se razvijejo rostroventralno in predstavljajo 10–15 % celic, kortikotropne celice se razvijejo ventralno in predstavljajo 10–20 % celic (4). Nevrohipofiza se razvije iz nevroektoderma možganov. Iz hipofiznega peclja se razvijejo: *pars nervosa*, *eminentia mediana* in *infundibularno deblo*. Celice distalnega dela *infundibuluma* se začnejo razmnoževati in diferencirati v pituicite. V 20. tednu gestacije se pričnejo sproščati hormoni iz nevroendokrinih celic hipotalamusa v obtok adenohipofize, hkrati pa se pričnejo sproščati hormoni iz nevrohipofize (3). Ker se vidni živec in optična kiazma tudi razvijeta iz nevroektoderma, so motnje vida povezane z nekaterimi oblikami genetskih vzrokov hipopituitarizma (4).

Najpogostejši genetski vzrok za KPHH so mutacije v genih za transkripcijske faktorje, ki so vključeni v razvoj hipofize. Transkripcijska faktorja PROP1 in POU1F1 sta t. i. pozna transkripcijska faktorja in povzročata klinične znake, specifične za okvaro hipofize z okvarami več hipofiznih hormonskih osi. Zgodnji transkripcijski faktorji (HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, GLI2 in SOX3) delujejo prej v procesu diferenciacije celic in mutacije v genih, ki nosijo zapis zanje, povzročajo pa poleg okvar hipofiznih osi tudi zunajhipofizne klinične znake. Nekateri drugi transkripcijski faktorji povzročajo kompleksna sindromska stanja, pri katerih so v ospredju nevrološki simptomi (GLI2, GLI3, IGSF1, SPINK5, FGF8, FGFR1, PROKR2, HMGA2 in GPR161). Transkripcijske faktorje in klinično sliko, ki spremlja genetske spremembe genov za transkripcijske faktorje, smo natančneje opisali v prejšnji izdaji Izbranih poglavij v endokrinologiji (5).

KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI

Pomanjkanje rastnega hormona

Poglavitna znaka pri pomanjkanju RH v obdobju novorojenca sta pojav hipoglikemij in manjše moško spolovilo – mikropenis (2). Hipoglikemije so lahko hude in povzročijo možganske krče. Ugotavljamo lahko tudi podaljšano hiperbilirubinemijo in hipotermijo. Pozorni moramo biti na novorojence, ki imajo anatomske anomalije v mediani liniji, saj se pri njih lahko razvijeta izolirano ali kombinirano pomanjkanje

hormonov hipofize (6). Pomanjkanje RH nima ključnega vpliva na rast v maternici, zato sta porodna teža in dolžina ponavadi v mejah normalnega, po rojstvu pa pride postopoma do zaostanka v rasti (2). V obdobju dojenčka lahko pride do slabšega uspevanja in pridobivanja na telesni teži (6).

Klinična slika pomanjkanja RH se kaže v otroštvu kot nizka rast in zaostanek v rasti s telesno višino < -2 SDS, $< -1,5$ SDS glede na srednjo višino staršev in/ali < -1 SDS prirastka na telesni višini ter zato padec rastne krivulje v enem letu $> 0,5$ SDS (1). Pri bolnikih lahko opazimo hipoplazijo srednjega dela obraza in poudarjeno čelo, prisotno je lahko tudi upočasnjeno izraščanje zobovja (6).

Pomanjkanje TSH – centralna prirojena hipotiroza

Novorojenci s pomanjkanjem TSH so manj spontano aktivni, se slabše hranijo (manj razvit sesalni refleks), več spijo in imajo lahko podaljšano obdobje fiziološke zlatenice. Pojavijo se lahko tudi motnje v uravnavanju temperature (hipotermija), popkovna kila, suha koža, bradikardija, makroglosija in zaprtje (2).

Nezdravljena centralna hipotiroza v obdobju otroštva vodi v zaostanek v rasti, zapoznelo kostno starost in motnje izraščanja zobovja, prisotni pa so še drugi nespecifični znaki (utrujenost, slabše prenašanje mraza, slabše pridobivanje na telesni teži, zaprtje itd.) (6).

V primeru, da je vzrok centralne hipotiroze patološka sprememba v *IGSF1*, pride do na kromosom X-vezane oblike centralne hipotiroze, ki je v poznejšem obdobju povezana z zapoznelo puberteto in makroorhidizmom v odraslem obdobju (2).

Pomanjkanje gonadotropnih hormonov

Pomanjkanje gonadotropnih hormonov pri dečkih vpliva na razvoj spolnih organov. Klinično lahko ugotavljamo mikropenis in kriptoorhidizem enostransko ali obojestransko. Mikropenis definiramo z dolžino penisa, ki je 2,5 SD manjša od povprečja – tj. $< 1,5$ cm v gestacijski starosti 30 tednov, 2 cm pri 34 tednih in $< 2,5$ cm pri donošenih novorojencih. Pomanjkanje gonadotropinov ne vpliva na razvoj spolovila pri deklkah (2).

V obdobju adolescence pri bolnikih ugotavljamo, da ne pride do začetka pubertetnega razvoja ali da pubertetni razvoj poteka prepočasi in suboptimalno. Poraščenost je lahko prisotna v različnem obsegu, prav tako volumen testisov pri dečkih, pri deklkah pogosto poleg zaostanka v razvoju telarh ugotavljamo tudi primarno amenorejo. Rast v telesno višino je lahko upočasnjena med adolescenco zaradi pomanjkanja pubertetnega zagona rasti, vendar so nekateri bolniki ob koncu obdobja rasti, če bolezen ni bila prepoznana, visoke rasti zaradi poznejšega zapiranja rastnih stik. Bolniki lahko tudi tožijo za anozmijo, kar nas usmeri v diagnozo Kallmanovega sindroma (6). Genetske spremembe, ki povzročajo hipogonadotropni hipogonadizem in/ali Kallmanov sindrom so predstavljene v Tabeli 2.

Pomanjkanje ACTH

Ob pomanjkanju ACTH lahko pride do holestaze v prvih 2 tednih življenja. Kortizol namreč spodbuja pretok žolča, zato pomanjkanje kortizola povzroča motnje v tvorbi in prenosu žolčnih kislin, kar povzroči holestazo. Po 2–4 tednih lahko v laboratorijskih izvidih opazimo povišane vrednosti transaminaz, vendar gama-GT ostane normalen. Ko pričnemo nadomestno zdravljenje s kortizolom, se stanje postopoma izboljša v približno 10 tednih (2). Ob pomanjkanju ACTH ne ugotavljamo hiperpigmentacij, značilnih za primarno adrenalno insuficienco (6), lahko pa pride do hudih hipoglikemij in slabšega uspevanja (2). Bolniki so ogroženi zaradi morebitnega nastanka adrenalne krize sekundarnega vzroka, ki povzroči hudo hiponatriemijo, hipovolemični šok in v posameznih primerih celo smrt. V primerjavi z bolniki s primarno adrenalno insuficienco so bolniki s pomanjkanjem ACTH nekoliko manj ogroženi za adrenalno krizo, ker je os angiotenzin-aldosteron ohranjena, adrenalna kriza pa se kljub temu lahko pojavi ob akutni bolezni ali kirurškem posegu (6).

Centralni diabetes insipidus

Diabetes insipidus je sindrom, ki se kaže s poliurijo ($> 6 \text{ ml/kg/h}$ pri novorojenčkih in $> 4 \text{ ml/kg/h}$ pri otrocih) in polidipsijo ($> 2 \text{ L/m}^2/\text{dan}$), ob čemer je osmolalnost urina nizka ($< 300 \text{ mOsm/L}$) (7). Centralni diabetes insipidus nastane zaradi pomanjkanja antidiuretičnega hormona (ADH) (8). Klinično se kaže s poliurijo, izgubo telesne teže, dehidracijo, hipernatriemijo, v neonatalnem obdobju pa tudi s polihidramnijem in razdražljivostjo (2). Pri otrocih lahko ugotavljamo tudi primarno enurezo, težave pri učenju uporabe stranišča, pri večjih otrocih pa se pojavlja tudi nikturija. Zaradi hude žeje lahko otroci zavračajo hranjenje in slabše uspevajo. Ob hudi hiponatriemiji lahko pride do konvulzij, ki ob hiperosmolarni dehidraciji in morebitni hipoksiji vodijo v intrakranialne krvavitve in zaostanek v razvoju (7).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Diagnozo postavimo na podlagi kliničnih podatkov, izvidov laboratorijskih in slikovnih preiskav, v nekaterih primerih pa tudi genetskih preiskav.

Laboratorijske preiskave

Laboratorijske preiskave za odkrivanje motenj v izločanju hormonov hipofize vključujejo preiskave bazalnih vrednosti hormonov in stimulacijske teste izločanja hormonov. Tako pri naročanju preiskav kot tudi pri njihovi interpretaciji je ključnega pomena upoštevati starost bolnika.

Pomanjkanje rastnega hormona

Ob kliničnem sumu na pomanjkanje rastnega hormona v neonatalnem obdobju potrdimo diagnozo na podlagi kombinacije laboratorijskih znakov: ponavljajočih se hipoglikemij, prisotnosti drugih hormonskih motenj, nizkih vrednosti inzulinu podobnega rastnega faktorja 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) in inzulinu podobnega rastni faktor vezujočega proteina 3 (angl. *insulin-like growth factor binding protein 3*, IGFBP-3) ter nizkih spontanih vrednosti rastnega hormona v prvih sedmih dnevih življenja (< 5 ng/mL). IGFBP-3 pojasni več od IGF-1 pri tej starosti, normalne vrednosti pa ne izključujejo pomanjkanja rastnega hormona (1, 9). Stimulacijski testi izločanja rastnega hormona so kontraindicirani do starosti 6 mesecev (9).

Pri otrocih in adolescentih, ki so nizke rasti, postavimo diagnozo glede na najvišjo izmerjeno vrednost rastnega hormona med stimulacijskim testom izločanja rastnega hormona (10). V primeru, da ima bolnik že potrjeno drugo hormonsko pomanjkljivost ali na magnetnoresonančnem slikanju (MRI) potrjeno anatomsko motnjo v predelu hipofize, lahko pomanjkanje rastnega hormona potrdimo le z enim testom izločanja rastnega hormona. V nasprotnem primeru pa moramo opraviti dva testa (1,10). Diagnozo potrdimo, če je na enem oz. obeh testih najvišja izmerjena vrednost rastnega hormona manjša od 7 ng/ml, ob tem pa je vrednost IGF-1 < -1 SDS (1). Za stimulacijski test izločanja rastnega hormona uporabljamo različne učinkovine – levodopa, arginin, glukagon, klonidin, in inzulin (11).

Pomanjkanje TSH

Diagnozo postavimo na podlagi znižanih vrednosti tiroksina (T4) in trijodtirozina (T3), ob katerih ne pride do povišanja TSH. Motnje v delovanju hipotalamusa lahko vodijo v zmerno povišane vrednosti TSH. Pri postavljanju diagnoze je pomembno izključiti nekatere druge vzroke hipotiroze – prehodno hipotirozo nedonošenosti, sindrom nizkega T3 in T4 pri kritično bolnih otrocih in iatrogene vzroke hipotiroze (ob terapiji z dopaminom, kortikosteroidi, kofeinom itd.) (12).

Pomanjkanje gonadotropnih hormonov

Pomanjkanje gonadotropnih hormonov lahko ocenjujemo med t. i. minipuberteto ali v obdobju adolescence (13). Minipuberteta je prehodno obdobje aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi v prvih 6 mesecih pri dečkih, pri deklicah pa znaki minipubertete lahko vztrajajo tudi do starosti 2–3 leta. Ob tem pride do porasta LH, FSH, estradiola in testosterona. Pri dečkih v obdobju novorojenca posumimo na pomanjkanje gonadotropnih hormonov v primeru nizkih vrednosti testosterona (< 1 ng/mL) in antimüllerjevega hormona (AMH; < 200 pmol/L) v krvi v prvih 3 dnevih življenja. Vrednosti LH in FSH v tem obdobju nista povedni. Diagnozo potrdimo v obdobju minipubertete, če v laboratorijskih izvidih ugotovimo pomanjkanje LH, FSH,

testosterona in AMH ter povišan inhibin B. Pri deklicah postavimo diagnozo ob neustreznem porastu LH in FSH med minipuberteto (14).

V obdobju adolescenca potrdimo diagnozo pri dečkih, starejših od 13 let v primeru nizkih vrednosti testosterona v krvi ter ob nizkih vrednostih gonadotropinov bazalno ali po stimulacijskem testu. Pri deklicah, starejših od 11 let, potrdimo diagnozo v primeru nizkih vrednosti estradiola ter ob nizkih vrednostih gonadotropinov bazalno ali po stimulacijskem testu. Občutljivost meritev estradiola v krvi je sicer nizka v zgodnjem pubertetnem obdobju (1).

Pomanjkanje ACTH

Samo pomanjkanje ACTH je redko. Pogosteje se pojavlja v sklopu KPHH (1). Pri novorojencih je postavitev diagnoze bolj zapletena, saj v prvih nekaj mesecih življenja še ni vzpostavljen cirkadiani ritem, vrednosti kortizola v krvi pa so lahko še fiziološko nizke. Tudi nižje vrednosti kortizola ob hipoglikemiji so nespecifične in se niso izkazale kot dobro diagnostično merilo (2, 15). Postavitev diagnoze mora zato temeljiti na več meritvah ravni kortizola in ACTH v krvi ob različnih urah v dnevu in morebiti tudi na rezultatih Synacthenskega testa (16). Vrednosti kortizola ob stimulacijskem testu nad 500 nmol/L so normalne (2)

Pri otrocih in adolescentih postavimo diagnozo na podlagi nizkih vrednosti kortizola v krvi, odvzetih med 7. in 9. uro zjutraj in/ali med stimulacijskim testom, ob katerem ne ugotavljamo primerne porasta ACTH (1, 16). Bazalna jutranja vrednost kortizola < 80 nmol/L potrdi diagnozo nezadostnega delovanja nadledvične žleze, medtem ko je ob vrednosti > 415 nmol/L diagnoza malo verjetna. Ob vrednostih med 80 in 415 nmol/L je potrebno opraviti stimulacijski test za potrditev diagnoze. Raven kortizola > 500 nmol/L štejemo za normalno. Z meritvijo bazalne vrednosti kortikotropina v krvi lahko ločimo med primarnim in sekundarnim vzrokom adrenalne insuficience. V primeru sekundarnega ali terciarnega vzroka so vrednosti kortikotropina nižje, vrednosti renina in aldosterona pa primerne (17).

Centralni diabetes insipidus

Pri centralnem diabetesu insipidusu v laboratorijskih izvidih ugotavljamo razmerje osmolalnosti urin/plazma < 1, osmolalnost plazme > 300 mOsm/L, hipernatriemijo in hemokoncentracijo. Izvidi preiskav plazme so lahko tudi v mejah normalnega ob izraziti polidipsiji. Za potrditev diagnoze lahko opravimo test koncentriranja urina, ki pa je kontraindiciran pri manjših otrocih (1). Meritve ADH niso povedne. K postavitvi diagnoze pa lahko pomembno prispeva rezultat koncentracije kopeptina v krvi. Kopeptin je stranski produkt pri pretvorbi pre- in pro-ADH v ADH. Koncentracija kopeptina < 8 pmol/L pri novorojencih in < 2,2 pmol/L pri otrocih ob preostalih naštetih merilih potrjuje diagnozo centralnega diabetesa insipidusa (18,19). Meritve vrednosti kopeptina pri nas trenutno niso na voljo.

Slikovne preiskave

Med slikovnimi preiskavami za diagnostično opredelitev hipopituitarizma odredimo MRI glave po protokolu za hipofizo. Odkritje strukturne spremembe nam lahko pojasni vzrok za hipopituitarizem, nas usmeri pri nadaljnjih preiskavah in prispeva k opredelitvi napovedi izida. Normalni izvid MRI glave pa ne izključuje prisotnosti diagnoze (1, 20). Malformacije v predelu hipotalamusa in hipofize so vzrok hipopituitarizma v 50–100 %, redkeje pa v primerih, da gre samo za pomanjkanje RH (21). Te anatomske spremembe so lahko hipoplastična hipofiza (manj kot 3 mm), ektopična posteriorna hipofiza s sindromom prekinjenega peclja hipofize ali brez tega sindroma, povečana hipofiza s homogenim kopičenjem kontrastnega sredstva, prazno turško sedlo in septooptična displazija. V primeru septooptične displazije ugotavljamo vsaj 2 od naslednjih meril: hipoplazija vidnega živca, nepravilnosti v srednjih strukturah možganov (agenzija corpora callosa in/ali odsotnost septuma pelucidum) in hipopituitarizem (2). Druge znotrajlobanjske spremembe, ki se lahko pojavijo, so ageneza olfaktornega bulbosa in predela, holoprocencefalija, shizencefalija, heterotopia, malformacija Chiari, malformacije malih možganov, persistentni hipofizni kanal, mikroftalmija in hipotalamični hamartom (1).

Genetske preiskave

Embrionalni razvoj hipofize uravnava zapleten sistem med seboj odvisnih transkripcijskih faktorjev (4). Genetske spremembe na ravni transkripcijskih faktorjev zato lahko povzročijo motnje v embrionalnem razvoju hipofize. Zato so te anatomske spremembe lahko vzrok hkratnih motenj v več hormonskih oseh, prizadete pa so lahko tudi bližnje strukture (oči, olfaktorni bulbus, srednje strukture možganov, prosencephalon itd.) (4, 5, 22). Vzrok sprememb v osi hipotalamus-hipofiza so lahko motnje v sintezi in sproščanju hormonov. Motnje se lahko pojavijo tudi na ravni receptorjev v tarčnih tkivih, kar je vzrok odpornosti na hormone (22). Genetsko analizo je še posebej smiselno opraviti v primeru pozitivne družinske anamneze in sindromskih stanj. Pri družinski anamnezi moramo biti pozorni tudi na bolj oddaljene sorodstvene povezave in različne klinične slike, da ne spregledamo tako avtosomno recesivnih oblik kot tudi avtosomno dominantnih oblik z različno penetranco. Med genetskimi preiskavami se poslužujemo sekvenciranja naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS) in/ali primerjalne genomske hibridizacije na mikromrežah (angl. *comparative genomic hybridisation*, CGH), če pa je rezultat teh preiskav negativen, pa tudi sekvenciranja celotnega genoma (angl. *whole genome sequencing*, WGS) (4). Z razvojem in dostopnostjo genetskih analiz pa bi bilo smiselno razmisliti tudi o izvedbi genetske analize pri vseh bolnikih s hipopituitarizmom, saj nam opredelitev vzroka bolezni lahko zelo pomaga pri kliničnem spremljanju teh bolnikov.

Povzetek o genetskih vzrokih hipopituitarizma, ki povzročajo tudi nizko rast, je na voljo v prvem volumnu Izbranih poglavij v endokrinologiji (5). V tem prispevku navajamo še nekaj genetskih sprememb, ki povzročajo oblike hipopituitarizma, ko ni v ospredju nizka rast.

Patološke spremembe v *ARNT2* so vzrok napačnega razvoja možganov že intra-uterino. Obseg glave je ob rojstvu normalen, nato pa pride do sekundarne mikrocefalije v prvih nekaj mesecih življenja in s specifičnim vzorcem hipoplazije, ki prizadene frontalni in temporalni reženj. Pri bolnikih pride do razvoja debelosti, diabetesa insipidusa, pomanjkanja ACTH in TSH. Patološke spremembe v *ARNT2* so lahko vzrok zgodnje smrti, pogostejša pa so tudi poročila o splavu. *ARNT2* igra tudi pomembno vlogo pri razvoju sečil in vidne poti v centralnem živčevju. Zato imajo bolniki pogosto prirojene motnje sečil in motnje vida. Pojavi se lahko tudi pomanjkanje oksitocina in disregulacija sinteze RH, čeprav to še ni povsem pojasnjeno (23).

Patološke variante v *PAX6* povzročajo prirojene motnje oči in centralno hipotirozo, motnje v drugih hormonskih oseh pa so redkejša. Lahko pride do hipoplazije sprednjega režnja hipofize in hujših motenj razvoja centralnega živčevja predvsem v primeru prisotnosti patoloških variant na obeh alelih, ki pogosto niso združljive z življenjem (24).

Patološke spremembe v *CHD7* najpogosteje povzročajo sindrom CHARGE, redkeje pa pri bolnikih pride tudi do razvoja kombiniranega pomanjkanja hormonov hipofize s hipogonadotropnim hipogonadizmom, centralno hipotirozo, občasno tudi pomanjkanjem rastnega hormona in razvojnim zaostankom ter hipoplazijo sprednjega režnja hipofize (25,26).

Prirojeno obliko pomanjkanja ACTH najpogosteje povzročajo recesivne genetske spremembe v *TBX19* (včasih poimenovan *TPIT*). Predstavljajo 65 % primerov izoliranega prirojenega pomanjkanja ACTH, ki se pokaže v neonatalnem obdobju (2).

Patološke variante v *CDON* povzročajo holoprozencefalijo 11 s sindromom prekinjenega peclja hipofize. V literaturi navajajo primere s panhipopituitarizmom in hiperprolaktinemijo (27).

V Tabeli 2 navajamo genetske spremembe, ki so vzrok hipogonadotropnega hipogonadizma, Kallmanovega sindroma ali obojega. Spremembe v genih, ki so vključeni v fetalni razvoj in migracijo GnRH nevronov, pogosteje povzročajo Kallmanov sindrom, medtem ko spremembe v genih, ki so vključeni v GnRH-gonadotropno os, pa pogosteje povzročajo hipogonadotropni hipogonadizem brez anozmije (13).

Tabela 1. Genetske motnje, ki povzročajo KPHH in niso bile navedene v (5), saj v ospredju klinične slike ni nizka rast.

Motnja/ sindrom	Gen	Dedovanje	Laboratorijske vrednosti hormonov v serumu					Druge značilnosti
			RH	TSH	LH in FSH	ACTH	Prolaktin	
KPHH (2,13,21)	ARNT2	AR	↓	↓	-	↓	NP	DI, hipoplazija sprednjega režnja hipofize, motnje oči in sečil, mikrocefalija, konvulzije, zgodnja smrt.
	PAX6	AR	↑	↓	↓	↓	NP	Motnje delovanja oči.
	BRAF	AD	↓	↓	↓	↓	NP	Septooptična displazija, kardio-facio-kutani sindrom.
	FOXA2	AD	↓	↓	↓	↓	NP	Prirojeni hiperinsulinizem, dizmorfni znaki, motnje delovanja oči, srca, prebavil, spolovila.
	HID1	AR	↓	↓	↓	↓	NP	Sindromska infantilna encefalopatija, razvojna in epileptična encefalopatija.
	PNPLA6	AR	↓	↓	↓	↓	NP	Boucher-Neuhauserjev sindrom, Oliver-McFarlanov sindrom, spastična paraplegija.
	TBC1D32	AR	↓	↓	↓	↓	NP	Oro-facio-digitalni sindrom, kraniofacialne anomalije, hipoplazija sprednjega režnja hipofize, ektopični zadnji reženj hipofize.
	CHD7	AD	↓	↓	↓	-	NP	Motnje delovanja oči, srca, ORL področja, rasti in razvoja, sečil, rodil, prisotnost gluhost, prisotnost ektopičnega zadnjega režnja hipofize, razvojni zaostanek, hipoplazija sprednjega režnja hipofize.
	Hipogonadotropni hipogonadizem/ Kallmanov sindrom (28)	AD	-	-	↓	-	-	Anozmija pri Kallmanovem sindromu.
	Holoprozencefalija 11 (27)ob	AD z različnim penetriranjem	↓	↓	↓	↓	↑	Sindrom prekinjenega hipofiznega pecjla, motnje delovanja oči, dizmorfni znaki.

Kratice: AR, avtosomno-recesivno dedovanje; AD, avtosomdominantno dedovanje; ↓, znižana koncentracija; ↑, višja koncentracija; -, normalna koncentracija; NP – ni podatka.

Tabela 2. Genetske motnje, ki povzročajo hipogonadotropni hipogonadizem in/ali Kallmanov sindrom.

Motnja/sindrom	Gen	Dedovanje	Druge značilnosti
Hipogonadotropni hipogonadizem (13,29–31);	<i>FSHB</i>	AR	/
	<i>GNRH1</i>	AR	/
	<i>GNRHR</i>	AR	/
	<i>KISS1R</i>	AR	/
	<i>LEP</i>	AR	Debelost, hiperfagija, motnje imunskega sistema.
	<i>LEPR</i>	AR	Debelost, hiperfagija, motnje imunskega sistema, nizka rast z nizkim IGF-1.
	<i>LHB</i>	AR	/
	<i>SOX10</i>	AD	Motnje delovanja oči, senzorinevralna gluhost, motnje izraščanja zob, motorični in kognitivni razvojni zaostanek, hipopigmentacije, aksialna hipotonija, povišan tonus mišic, znamenja tipa café au lait.
	<i>TAC3</i>	AR	/
	<i>TACR3</i>	AR	/
Kallmanov sindrom (13,32)	<i>ANOS1</i>	XR	Anozmija, asimetrija obraza.
	<i>IL17RD</i>	AR	Anozmija, naglušnost, motnje izraščanja zob.
	<i>NDNF</i>	AD	Anozmija, hipoplazija olfaktornega bulbosa.
Hipogonadotropni hipogonadizem ali Kallmanov sindrom (13)	<i>KLB</i>	AD	Anozmija v primeru Kallmanovega sindroma.
	<i>PLXNA3</i>	XR	Anozmija v primeru Kallmanovega sindroma.
	<i>PROK2</i>	AR	Anozmija v primeru Kallmanovega sindroma, redko debelost in nevrološke motnje.
	<i>SEMA3F</i>	AD	Anozmija v primeru Kallmanovega sindroma.
	<i>WDR11</i>	AD	Anozmija v primeru Kallmanovega sindroma.

Kratice: AR, avtosomno-recesivno dedovanje; AD, avtosomno-dominantno dedovanje; XR, na kromosom X-vezano recesivno dedovanje.

Soobolevnost

Ker imajo bolniki s KPHH in/ali s sindromskimi boleznimi pogosto določene motnje, ki niso neposredno povezane z osjo hipotalamus-hipofiza, je pomembno, da pojav morebitnih soobolevnost redno spremljamo. Številne prirojene oblike KPHH vključujejo anatomske anomalije v osrednjem živčevju, ki jih lahko prepoznamo pri MRI. Pozorni moramo biti na morebitni zaostanek v razvoju, epilepsija pa se pojavlja redkeje (1). Oftalmološke težave so prisotne pri 10–20 % bolnikov in vključujejo širok nabor težav (kolobom, mikroftalmija, hipoplazija vidnega živca itd.), ki jih je nujno čimprej prepoznati, da se ohranja vid (33). Ob pregledu lahko ugotavljamo različne dismorfne znake in anomalije otorinolaringološkega področja – izbočeno čelo, hipertelorizem, hipoplazija srednjega dela obraza (sedlast nos, anomalije nosu, stenoza

ali atrezija hoan, stenoza vhoda v nosno votlino), različne oblike shiz, agenezija zob, enojni centralni maksilarni sekalec, globok filtrum zgornje ustnice in tanjša zgornja ustnica, manjša brada itd. Kongenitalni hipopituitarizem je pogosto tudi povezan s težavami s sluhom. Anomalije ustne votline so lahko vzrok motenj govora. Pri bolnikih s hipoplazijo sekalcev in drugimi nepravilnostmi zob so pogosto potrebni ortodontski posegi (1, 33). Pri nekaterih bolnikih lahko opazimo znake hipotalamične disfunkcije – zgodnja in hitro napredujoča debelost, hipotalamična adipsija s hipernatriemijo, motnje v uravnavanju temperature in dihanja ter vedenjske motnje. Določeni pridruženi znaki in simptomi nas lahko usmerijo pri postavljanju diagnoze za specifične sindrome, kot so sindrom CHARGE, Kallmanov sindrom, Webb-Dattanijev sindrom ali Culler-Jonesov sindrom (1).

ZDRAVLJENJE IN SPREMLJANJE

Spremljanje in zdravljenje bolnikov s prirojenimi oblikami hipopituitarizma mora potekati v terciarni ustanovi. Z zdravljenjem poskušamo ublažiti simptome in preprečiti zaplete.

Nadomeščanje hormonov

Zdravljenje pomanjkanja rastnega hormona

V zgodnjem otroštvu je glavni cilj nadomeščanja rastnega hormona preprečevanje hipoglikemije, pri večjih otrocih pa doseči ustrezno končno telesno višino (1). V neonatalnem ob močnem sumu na pomembno pomanjkanje rastnega hormona ključnega pomena pričeti z zdravljenjem pred potrditvijo diagnoze (9). Priporočeni odmerek rekombinantnega humanega rastnega hormona za nadomeščanje je 25–35 mcg/kg/dan subkutano. Odmerek je potrebno prilagoditi glede na klinični odziv in raven IGF-1 (1, 2).

Zdravljenje centralne hipotiroze

Centralno hipotirozo zdravimo z levotiroksinom per oralno. V neonatalnem obdobju v primeru hude centralne hipotiroze (prosti T4 < 5 pmol/L) se priporoča odmerek 8–10 mcg/kg/dan, v primeru bolj blage oblike pa 5–7 mcg/kg/dan levotiroksina v enkratnem dnevnem odmerku. Pri večjih otrocih lahko odmerek znižamo na 3–5 mcg/kg/dan, pri adolescentih pa na 2–2,4 mcg/kg/dan (1,12). Preden uvedemo zdravljenje centralne hipotiroze, je treba izključiti morebitno pridruženo centralno adrenalno insuficienco. V primeru prisotnosti centralne adrenalne insuficience je treba pričeti zdravljenje s hidrokortizonom pred začetkom zdravljenja centralne hipotiroze (12).

Zdravljenje pomanjkanja gonadotropinov

Hipogonadotropni hipogonadizem, ugotovljen v neonatalnem obdobju, zdravimo med minipuberteto. Po smernicah (34) poteka zdravljenje v tem obdobju z re-kombinantnimi androgeni intramuskularno ali v obliki gela za topično uporabo, kar je uspešno pri zdravljenju mikropenisa, ne vpliva pa na rast testisov ali kriptoorhidizem (13, 35).

Indukcija pubertete vodi v pojav sekundarnih spolnih znakov, zagon rasti, pomembna je za kostno-mišični razvoj, ima pa tudi psihosocialni pomen. Potekati mora ob fiziološki starosti – pri deklicah po 11. in pri dečkih po 12. letu starosti. Deklice zdravimo z 17-beta-estradiolom peroralno ali v obliki transdermalnih obližev, odmerke postopoma višamo 2–3 leta in nato po prebojni menstrualni krvavitvi dodamo še progesteron (1). Dečke zdravimo z intramuskularnimi injekcijami testosterona, katerega odmerek postopno povečujemo 3 leta do odmerka z odrasle, kar vodi v virilizacijo brez rasti testisov ali spermatogeneze (1, 14).

Zdravljenje z gonadotropini vpliva na rast penisa, proliferacijo Sertolijevih celic ter rast in razvoj testisov. Številne raziskave kažejo, da je zdravljenje z gonadotropini smiselno tako v obdobju minipubertete kot tudi med indukcijo pubertete, saj ima pozitiven dolgoročen vpliv na plodnost (13). V obdobju pubertete je možno zdravljenje s pulzi gonadotropinov večkrat na teden subkutano ali preko črpalke GnRH. Ta vrsta zdravljenja vodi v virilizacijo, rast testisov in spermatogenezo (1).

Zdravljenje pomanjkanja ACTH

V neonatalnem obdobju je nadomeščanje hidrokortizona urgentno stanje. Z nadomestnim zdravljenjem s hidrokortizonom poskušamo zadostiti dvema ciljema – preprečevanje adrenalne insuficience zaradi pomanjkanja ACTH in izboljšanje kakovosti življenja bolnika s preprečevanjem občutka utrujenosti (1). Priporočeni odmerek v obdobju dojenčka je 15 mg/m²/dan in 8–10 mg/m²/dan za otroke v 2–3 deljenih odmerkih peroralno (16).

Akutna adrenalna insuficienca je urgentno stanje, zato je zdravljenje treba pričeti pred prejemom izvidov laboratorijskih preiskav. Takoj je potrebno pričeti nadomeščati hidrokortizon sukcinat parenteralno (intravensko, intramuskularno ali subkutano) v odmerku 1–2 mg/kg na 6–8 ur. Ob tem je ključno tudi nadomeščanje tekočin in zdravljenje hipoglikemije. Potrebno je spremljanje ravni glukoze in natrija v krvi in prilagajanje zdravljenja glede na vrednosti. Po stabilizaciji kliničnega stanja lahko nadomeščanje hidrokortizona nadaljujemo peroralno v 3-kratnem bazalnem odmerku 3-krat dnevno. Odmerek v nekaj dneh postopoma znižamo na bazalni odmerek. Za preprečevanje adrenalne insuficience v primeru akutne bolezni ali večjih kirurških posegov je treba bazalni odmerek v primeru akutne bolezni povišati na 30 mg/m²/dan v 2–3 odmerkih dnevno (16).

Zdravljenje diabetesa insipidusa

Centralni diabetes insipidus zdravimo z dezmopresinom, sprva v nižjih odmerkih (1–2 mcg/kg/dan), ki jih nato prilagajamo glede na diureze, telesno težo in raven natrija (36). Najpogosteje dezmopresin apliciramo oralno ali nazalno. Redkeje, npr. pri zdravljenju v intenzivnih enotah, dajemo zdravilo na druge načine (intravensko, intramuskularno ali subkutano). Pri novorojenčkih in dojenčkih je potrebna posebna previdnost zaradi nevarnosti zastrupitve z vodo zaradi slabše zmožnosti koncentriranja urina in uživanja izključno tekoče hrane (1). Cilj zdravljenja je doseganje primerne tekočinske bilance s primernimi diurezami. Pomembno je, da bolnike oz. starše naučimo, kako prilagajati vnos zdravil – v primeru anurije med dvema odmerkoma morajo naslednji odmerek izpustiti, v primeru poliurije pa ga zvišati. Bolniki lahko pijejo tekočine po želji, toda količino zaužitih tekočin je potrebno beležiti (1).

Spremljanje

Pri bolnikih s hipopituitarizmom je ključnega pomena redno spremljanje v endokrinološki ambulanti zaradi natančnega prilagajanja zdravljenja na osnovi rezultatov preiskav ter zaradi morebitnega nastanka dodatnih hormonskih pomanjkljajev med odrasčanjem.

Spremljanje hormonskih pomanjkljivosti

V primeru hormonskih pomanjkljivosti je potrebno spremljanje v pediatrični endokrinološki ambulanti in sicer enkrat mesečno v obdobju novorojenčka in dojenčka ter nato dalje na 4–6 mesecev do konca obdobja adolescence. Redni kontrolni pregledi so potrebni tudi zaradi morebitnega nastanka hormonskih pomanjkljivosti v preostalih hormonskih oseh. Pri spremljanju nas lahko usmerjajo dokazane vzročne genetske spremembe.

Pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona je glavni dejavnik, ki ga spremljamo ob ambulantnih kontrolah, telesna višina. V laboratorijskih izvidih preverjamo raven ravnih faktorjev (IGF-1), pri čemer je cilj v območju 0–2 SDS (1, 10). Zdravljenje z rekombinantnim RH nadaljujemo do zaključka rasti (< 2 cm prirastka na telesno višino letno). V tem obdobju je smiselno ponovno preveriti raven ravnih faktorjev in v primeru, da nižje vrednosti vztrajajo, opraviti stimulacijski test izločanja ravnega hormona za opredelitev potrebe po nadaljnjem zdravljenju v obdobju po zaključku rasti zaradi metabolnih učinkov in uravnavanja sestave telesa tudi v odraslem obdobju (1, 37). Ponovne preiskave pred tranzicijo v obravnavo k endokrinologu internistu niso potrebne pri bolnikih, ki imajo znan genetski vzrok za hipopituitarizem in/ali anatomsko anomalijo možganov ali kraniofacialnega predela v mediani liniji ter v primeru hude prirojene oblike KPHH s pomanjkljivim delovanjem v 3 ali več hormonskih oseh (10, 38). Izjema je ektopični zadnji režanj hipofize, ki je lahko v nekaterih primerih tudi reverzibilni vzrok pomanjkanja RH (1).

V primeru centralne hipotiroze je potrebno spremljati laboratorijske vrednosti prostega tiroksina, pri čemer so tarčne vrednosti v zgornjem delu referenčnega območja. Preverjanje ravni TSH ni potrebno (1).

V času pubertetnega razvoja je potrebno klinično spremljati napredovanje pubertetnega stadija po Tannerju vsakih 6 mesecev, ob tem pa je treba spremljati tudi telesno višino in kostno starost (14). Pri dečkih je potrebno opraviti tudi laboratorijske preiskave krvne slike in ravni testosterona (14). Oceno gonadotropne osi je smiselno ponovno opraviti ob koncu pubertetnega razvoja, če gre le za pomanjkanja gonadotropinov, saj so določene oblike motnje ozdravljive. Pred ponovnim testiranjem je potrebno prekiniti zdravljenje za obdobje 1–3 mesece (1, 32).

Ob nadomestnem zdravljenju s hidrokortizonom se moramo za oceno primernosti odmerka zanašati na klinične znake in simptome – v primeru previsokega odmerka lahko pride do znakov za iatrogeni Cushingov sindrom (čezmerno pridobivanje na telesni teži, upočasnjena rast in pubertetni razvoj), v primeru prenizkega odmerka pa lahko nastopijo znaki adrenalne insuficience (utrujenost, anoreksija, izguba telesne teže) (16).

V primeru centralnega diabetesa insipidusa je pomembno redno spremljanje tekočinskega vnosa in ravni natrija v krvi. Bolniki oz. njihovi starši morajo doma beležiti vnos in izločanje tekočin, pozorni pa morajo biti na t. i. znake zastrupitve z vodo (glavobol, slabost, pridobivanje na telesni teži, zmedenost, konvulzije) in dehidracije. Kontrolni pregled pri pediatru pa je potreben vsaj vsakih 6 mesecev (1).

Spremljanje zapletov

Pri spremljanju bolnika moramo biti pozorni tudi na težave, ki niso neposredno povezane s hormonskim statusom. Nevrokognitivni zapleti se lahko pojavijo v sklopu sindromskih stanj in anatomskih anomalij v osrednjem živčevju. Lahko so tudi posledica ponavljajočih se hipoglikemij predvsem v neonatalnem obdobju, nezdravljenega hipotiroidizma ali velikega nihanja natrija ob centralnem diabetesu insipidusu. Ob ambulantnih kontrolnih pregledih moramo zato biti pozorni na morebitno odstopanje v psihomotornem razvoju, v primeru ugotovljenih težav pa je smiselno izvesti širšo nevrološko in psihološko oceno. Oftalmološka ocena s pregledom očesnega ozadja je smiselna ob postavitvi diagnoze in nato ponovno v starosti 12–15 mesecev in 3–4 let. Ker pri bolnikih s hipopituitarizmom pogosto ugotavljamo nižjo kostno gostoto, je pomemben primeren vnos kalcija in vitamina D. Ob koncu otroškega obdobja je zato smiselno kostno gostoto oceniti z denzitometrijo. KPHH je tudi dejavnik tveganja za kardiometabolne zaplete, še posebej v primeru nezadostnega nadomeščanja pomanjkanja določenega hormona (1).

ZAKLJUČEK

Prirojene oblike hipopituitarizma vključujejo širok spekter stanj in sindromov z izoliranim ali kombiniranim pomanjkanjem izločanja hormonov hipofize ali panhipopituitarizmom. Motnje v hormonskih oseh se lahko pojavljajo v različnih starostnih obdobjih – od obdobja novorojenca do odraslega obdobja. Zato je ključnega pomena natančno spremljanje bolnikov in pozornost, ali morda nastanejo nove motnje hormonskih osi. Pri tem so nam v pomoč genetske preiskave, saj z opredelitvijo vzrokov za hipopituitarizem uspešneje napovemo potek bolezni. Določene oblike hipopituitarizma so del klinične slike sindromskih stanj, pri katerih je pomembno ustrezno zastaviti kompleksno spremljanje več vrst specialistov.

LITERATURA

1. Castets S, Thomas-Teinturier C, Villanueva C, et al. Diagnosis and management of congenital hypopituitarism in children. *Arch Pédiatrie* 2024; 31(3): 165–71.
2. Bosch i Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital Hypopituitarism During the Neonatal Period: Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Options, and Outcome. *Front Pediatr* 2021; 8: 600962.
3. Petrovič D. Embriologija živčevja. *Med Razgl* 2000; 39: 381–8.
4. Cullingford DJ, Siafarikas A, Choong CS. Genetic Etiology of Congenital Hypopituitarism. V: Endotext. MDText.com, Inc.; 2023.
5. Štajer K, Šuput Omladič J, Kotnik P. Genetika nizke rasti. V: Kocjan T, Kotnik P, Jensterle Sever M, ur; Izbrana poglavja iz endokrinologije. Medicinska Fakulteta. 2023; 67–82.
6. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1): 235–61.
7. Mishra G, Chandrashekhar SR. Management of diabetes insipidus in children. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15(Suppl3): S180–7.
8. Djermane A, Elmaleh M, Simon D, et al. Central Diabetes Insipidus in Infancy With or Without Hypothalamic Adipsic Hypernatremia Syndrome: Early Identification and Outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2): 635–43.
9. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, et al. Rational Approach to the Diagnosis of Severe Growth Hormone Deficiency in the Newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2219–26.
10. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(6): 361–97.

11. Yau M, Rapaport R. Growth Hormone Stimulation Testing: To Test or Not to Test? That Is One of the Questions. *Front Endocrinol* 2022; 13.
12. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7(5): 225–37.
13. Rohayem J, Alexander EC, Heger S, et al. Mini-Puberty, Physiological and Disordered: Consequences, and Potential for Therapeutic Replacement. *Endocr Rev* 2024; 45(4): 460–92.
14. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(9): 547–64.
15. Kelly A, Tang R, Becker S, et al. Poor Specificity of Low Growth Hormone and Cortisol Levels During Fasting Hypoglycemia for the Diagnoses of Growth Hormone Deficiency and Adrenal Insufficiency. *Pediatrics* 2008; 122(3): e522–8.
16. Reznik Y, Barat P, Bertherat et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol* 2018; 79(1): 1–22.
17. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet* 2014; 383(9935): 2152–67.
18. Evers KS, Wellmann S. Arginine Vasopressin and Copeptin in Perinatology. *Front Pediatr* 2016; 4: 75.
19. Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, et al. Copeptin role in polyuria-polydipsia syndrome differential diagnosis and reference range in paediatric age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88(6): 873–9.
20. Henry RK, Miller BS. Approach to the Patient: Case Studies in Pediatric Growth Hormone Deficiency and Their Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(11): 3009–21.
21. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm Res Paediatr* 2015; 84(5): 323–30.
22. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, et al. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Require Genetic Testing? *Front Endocrinol* 2019; 10: 602.
23. Webb EA, AlMutair A, Kelberman D, et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. *Brain* 2013; 136(10): 3096–105.
24. Takagi M, Nagasaki K, Fujiwara I, et al. Heterozygous defects in PAX6 gene and congenital hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(1): 37–45.
25. Gregory LC, Gevers EF, Baker J, et al. Structural Pituitary Abnormalities Associated With CHARGE Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4): E737–43.

26. Obata Y, Takayama K, Nishikubo H, et al. Combined pituitary hormone deficiency harboring CHD7 gene missense mutation without CHARGE syndrome: a case report. *BMC Endocr Disord* 2023; 23: 118.
27. Obara-Moszyńska M, Budny B, Kałużna M, et al. CDON gene contributes to pituitary stalk interruption syndrome associated with unilateral facial and abducens nerve palsy. *J Appl Genet* 2021; 62(4): 621–9.
28. Kim HG, Ahn JW, Kurth I, et al. WDR11, a WD Protein that Interacts with Transcription Factor EMX1, Is Mutated in Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome. *Am J Hum Genet* 2010; 87(4): 465–79.
29. Bondurand N, Moal FDL, Stanchina L, et al. Deletions at the SOX10 Gene Locus Cause Waardenburg Syndrome Types 2 and 4. *Am J Hum Genet* 2007; 81(6): 1169–85.
30. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392(6674): 398–401.
31. Dehghani MR, Mehrjardi MYV, Dilaver N, et al. Potential role of gender specific effect of leptin receptor deficiency in an extended consanguineous family with severe early-onset obesity. *Eur J Med Genet* 2018; 61(8): 465–7.
32. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *N Engl J Med* 2007; 357(9): 863–73.
33. Jullien N, Saveanu A, Vergier J, et al. Clinical lessons learned in constitutional hypopituitarism from two decades of experience in a large international cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94(2): 277–89.
34. Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol* 2022; 186(6): G9–49.
35. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, et al. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(3): 172–82.
36. Ooi HL, Maguire AM, Ambler GR. Desmopressin administration in children with central diabetes insipidus: a retrospective review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(11–12): 65–70.
37. Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult Growth Hormone Deficiency – Benefits, Side Effects, and Risks of Growth Hormone Replacement. *Front Endocrinol* 2013; 4: 64.
38. Juul A, Kastrop KW, Pedersen SA, et al. Growth Hormone (GH) Provocative Retesting of 108 Young Adults with Childhood-Onset GH Deficiency and the Diagnostic Value of Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(4): 1195–201

PRIDOBLENE MOTNJE DELOVANJA HIPOTALAMIČNO-HIPOFIZNE OSI

Sončka Jazbinšek, Primož Kotnik

IZVLEČEK

Pridobljene motnje hipotalamično-hipofizne osi v obdobju otroštva in adolescence se najpogosteje kažejo z motnjo rasti, pubertetnega razvoja in lahko vodijo do dolgoročnih posledic v odraslem obdobju. Vzroki pridobljenih motenj delovanja osi so raznoliki. Največkrat so posledica prisotnosti benignih in malignih tumorjev tega področja ter zdravljenja le-teh, redkeje pa nastopijo v sklopu vnetnih/infiltrativnih bolezni centralnega živčevja. Najpogosteje je prizadeta os rastnega hormona, in sicer predvsem po obsevanju hipotalamično-hipofizne področja. Sledi gonadotropna os, ki je lahko prehodno celo dezinhibirana, kar vodi do prezgodnjega pubertetnega razvoja, ki kasneje preide v trajen centralni hipogonadizem. Motnja v delovanju hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi lahko vodi do akutne motnje delovanja nadledvičnice in ogroža življenje. Prispevek opredeljuje vzroke pridobljenih motenj delovanja hipotalamično-hipofizne osi. Diagnostični algoritmi in zdravljenje so opisani v poglavju o prirojenih oblikah motenj delovanja hipotalamično-hipofizne osi.

UVOD

Vzroki pridobljenih motenj hipotalamično-hipofizne osi v obdobju otroštva in adolescence so raznoliki. Najpogosteje nastanejo zaradi poškodbe ob rasti tumorskih sprememb v tej regiji ter kot posledica onkološkega zdravljenja tumorjev centralnega živčnega sistema (poškodba pri kirururškem posegu, med obsevalnim zdravljenjem ali v sklopu hipofizitisa ob kemoterapevskem zdravljenju). Redkeje se motnje delovanja osi se pojavijo tudi ob prisotnosti kongenitalnih cističnih sprememb v supraselarnem področju, ob travmatski poškodbi glave, vnetnih procesih v centralnem živčevju ali pri infiltrativnih boleznih (1, 2). Vzroki so povzeti v Tabeli 1.

Tabela 1. Vzroki pridobljenih motenj delovanja hipotalamično-hipofizne osi.

Supra-/intraselarni tumorji	Benigni Adenomi hipofize (najpogostejše prolaktinom) Kraniofaringeom Gliomi (pilocitni astrocitom) Hamartom Hordom Meningeom	Maligni Germinom Metastaze (limfom, levkemija, meduloblastom, ependimom, karcinom nazofarinksa)
Neneoplastične cistične spremembe	Rathkejeva cista, arahnoidna cista, epidermoidna/dermoidna cista	
Radioterapija	Tumorji CŽS, obsevanje v okviru zdravljenja hematoloških bolezni, pred presaditvijo kostnega mozga	
Vnetje	Meningitis/encefalitis, absces, avtoimunska vnetje (limfocitni hipofizitis)	
Infiltracija	Langerhansova histiocitoza, hemokromatoza	
Travma	Poškodba, operacija	
Psihosocialna deprivacija		

CŽS – centralni živčni sistem. Povzeto po (1, 2).

TUMORJI CENTRALNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

Primarni tumorji centralnega živčnega sistema (CŽS) predstavljajo najpogostejšo obliko solidnih tumorjev v otroški populaciji. Pogostnost pojavljanja je 25–40 obolelih otrok/milijon otrok letno, maligne oblike pa se najpogosteje pojavijo v prvem desetletju življenja (1). Tveganje za okvaro hipotalamično-hipofizne osi je največje pri tumorjih v supra-/intraselarnem področju, ki predstavljajo 17,7 % vseh tumorjev CŽS pri otrocih. Med najpogostejše tumorje v tem področju sodijo tumorji hipofize (adenomi, gliomi), ki predstavljajo 14 % vseh tumorjev CŽS, sledi jim adamantinomatozni tip kraniofaringeoma v 3,3 % (3). Adenomi hipofize so v zgodnjem otroštvu zelo redki. Najpogostejše se v tem starostnem obdobju pojavljajo kortikotropinomi. V adolescenci se pojavljajo pogostejše. V več kot polovici primerov gre za prolaktinom (2, 4). Endokrini zapleti predstavljajo najpogostejše pozne zaplete zdravljenja možganskih tumorjev v otroškem obdobju, kumulativna incidenca pa se s časom spremljanja otrok povečuje. Z vsaj eno motnjo se srečuje kar 62–80 % preživelih v desetletjih po zaključenem zdravljenju (5).

Okvara hipotalamično-hipofizne osi se pri tumorskih spremembah v tem področju lahko pojavi, še preden se postavi diagnoza in je posledica tumorja hipofize same ali pa zaradi pritiska/vraščanja tumorske spremembe v to področje. Okvara osi je lahko tudi sekundarna, in sicer zaradi poškodbe ob operaciji, med radioterapevtskim ali kemoterapevtskim zdravljenjem, kar pa se lahko pojavi predvsem pri tumorjih CŽS, ki ležijo zunaj supra-/intraselarnega področja(6). Izpadi hipotalamično-hipofiznih osi se lahko pojavijo tudi po več mesecih ali letih po zaključenem zdravljenju tumorja CŽS in je najpogostejše posledica obsevanja tega področja. Do postopne okvare osi pa vodi tudi prisotnost hidrocefalusa (2). Spremembe načina obsevanja, kot je obsevanje s protoni (v primerjavi s fotoni), dokazano lahko zmanjšajo tveganje za pojav nekaterih endokrinopatij (TSH-LH/FSH) in to brez kratkoročnega povečanja tveganja ponovitve osnovne bolezni. Raziskave dolgoročnih poznih posledic pri preživelih ob uporabi protonskega obsevanja še potekajo (8). Med najpogostejšo motnjo pri preživelih po zdravljenju možganskega tumorja v otroški dobi (ne glede na umeščenost tumorja) sodi pomanjkanje ravnega hormona, saj je somatotropinska os najbolj občutljiva za obsevalno zdravljenje. Opisana je pri 12,5–17 % preživelih, sledi pa ji pojav centralne prezgodnje pubertete (5, 9, 10). Prevalenco endokrinopatij ter razlogi zanje prikazuje Tabela 2. Kot posledico pritiska tumorja na hipofizni pecelj lahko pri vseh supraselarnih tumorjih ugotavljamo blago hiperprolaktinemijo. Slednja je lahko tudi posledica radioterapije z visokimi odmerki ob obsevanju hipotalamično-hipofizne osi (2). Okvara nevrohipofize, predvsem pojav centralnega diabetesa insipidusa, je lahko po kirurškem posegu tudi prehodna. Motnja je značilno prisotna pri tumorskih spremembah, kot sta germinom in Langerhansova histiocitoza, seveda pa se lahko pojavi tudi v sklopu drugih tumorskih sprememb v tej področju (11). Poleg hormonskih motenj pa poškodba hipotalamusa lahko privede še do motenj spanja, uravnavanja temperature, motenj v energijskem ravnovesju ter hiperfagije, kar dalje vodi do nastanka hipotalamične debelosti (7).

Pojavnost izpadov hipotalamično-hipofiznih osi po zdravljenju možganskega tumorja pri otrocih je najvišja pri otrocih s kraniofarigeomom. V slovenski populaciji (19 preživelih) zdravljenih do 18. leta starosti med letoma 1979 in 2019 je panhipopituitarizem prisoten pri vseh preživelih, v 80 % pa so dodatno izpolnjevali merila za postavitev diagnoze metabolični sindrom (12).

Tabela 2. Pojavnost centralnih endokrinopatij po zdravljenju tumorja CŽS v otroštvu.

Dejavnik tveganja	Pomanjkanje RH	Centralna prezgodnja puberteta	Pomanjkanje TSH	Pomanjkanje LH/FSH	Pomanjkanje ACTH	Diabetes insipidus
Primarna bolezen	Tumor ali operacija v področju HH	Tumor ali operacija v področju HH, gliom optičnih živcev, NF tip 1	Tumor ali operacija v področju HH	Tumor ali operacija v področju HH	Tumor ali operacija v področju HH	Tumor ali operacija v področju HH
Prejeti odmerek obsevanja v področju HH	10 – 18 Gy ≥30 Gy → definitivno pomanjkanje	≥18 Gy	≥30 Gy	≥30 Gy	≥30 Gy	/
Kemoterapija	Anti-CTLA4 monoklonsko protitelo (ipilimumab), trozin kinazni inhibitor (Imatinib)		Anti-CTLA4 monoklonsko protitelo (ipilimumab)	Anti-CTLA4 monoklonsko protitelo (ipilimumab)	Anti-CTLA4 monoklonsko protitelo (ipilimumab)	
Drugo	Nižja starost ob obsevanju CŽS	Nižja starost ob obsevanju CŽS, ženski spol, hidrocefalus, višji ITM				Langerhansova histiocitoza, germinom, levkemija z infiltracijo CŽS
Prevalenca	12,5–17 %	9,8–15,2 %	7,5–9,2 %	4,2–7,5 %	2,9–5 %	2,6–5,2 %

HH – hipotalamus-hipofiza, RH – rastni hormon, TSH – tirotropin, ACTH – adrenokortikotropin, LH – luteinizirajoči hormon, FSH – folikle stimulirajoči hormon, CŽS - centralno živčni sistem, ITM – indeks telesne mase; povzeto po (2, 9, 10, 13).

Podatki o motnji hipotalamično-hipofizne osi, ki so jo v otroški populaciji povzročili izključno kemoterapevtiki so izjemno redki. V literaturi so opisani pri uporabi inhibitorjev tirozin kinaze ter imunomodulatorjev, kot je ipilimumab (1, 14). Uporaba slednjega lahko privede do avtoimunskega hipofizitisa z okvaro adeno- in nevrohipofize. Motnje v delovanju osi so kljub imunosupresivnemu zdravljenju trajne (14).

Metastaze v supraselarnem področju so posledica hematogenega/likvorskega ali lokalnega razsoja. Strukture, kot so tuber cinereum, hipofizni pecelj in nevrohipofiza, nimajo krvno-možganske pregrade in so zato bolj podvržene nastanku hematogenih metastaz. Najpogostejše so opisane pri že v osnovi primarnih možganskih tumorjih (ependimom, meduloblastom, germinom, pineoblastom) ter pri limfomih in levkemijah (2).

NENEOPLASTIČNE CISTIČNE SPREMEMBE

Motnjo v delovanju hipotalamično-hipofizne osi povzročajo tudi benigne cistične spremembe v supraselarnem področju, kot so Rathkejeva, arahnoidna, dermoidna ali epidermoidna cista.

Najpogostejša sprememba, Rathkejeva cista, je ostanek embrionalne strukture Rathkejeve vreče, ki se nahaja v področju *pars intermedia* hipofize. Najpogostejše gre za naključno najdbo brez simptomov (15). Redko se ob povečanju spremembe pojavijo simptomi, kar vodi do pojava endokrinopatij, glavobolov in/ali izpadov vidnega polja. Najpogostejše opisane endokrinopatije so centralni diabetes insipidus, zagon centralne prezgodnje pubertete, pomanjkanje ravnega hormona in hiperprolaktinemija (16). Spremembe, ki jih premljajo simptomi zahtevajo kirurško zdravljenje. Radiološko je spremembo potrebno ločiti od kraniofaringeoma, pri katerem poleg cistične komponente pričakujemo tudi prisotnost solidnega dela tumorja.

Arahnoidna cista je dobro omejena struktura, izpolnjena z likvorjem. Gre najverjetneje za prirojeno spremembo, lahko pa je tudi pridobljena. Njen nastanek pa povezujejo tudi s poškodbo, z operacijo ali okužbo. V pediatrični populaciji je prevalenca po oceni 1–2 % (15). Pojavlja se lahko kjer koli, v 10–15 % pa jo najdemo supraselarno. Večina cist je prisotna brez simptomov in se rasti ne pričakuje. V primeru povečanja ciste se lahko odtekanja likvorja preprečuje. Nastane hidrocefalus (lahko se kaže z makrocefalijo) ali se pojavijo endokrinopatije. Pri tretjini otrok z arahnoidno cisto je v literaturi opisan nastanek centralne prezgodnje pubertete (17).

OKUŽBA CENTRALNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

Prizadetost hipotalamično-hipofizne osi v sklopu okužb CŽS je redka. V literaturi je opisana ob prebolelem meningitisu, encefalitisu ali zdravljenih CŽS abscesih bakterijskih povzročiteljev. Najpogostejše, v 20–50 %, se nedelovanje osi v odrasli in otroški populaciji opisuje pri pojavu tuberkuloznega meningitisa (18). Okvara osi je opisana pri drugih bakterijskih (*streptokoki skupine B*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. burgdorferi*), glivičnih (*Cryptococcus sp.*, *Aspergillus sp.*), virusnih (*citomegalovirus*, *coxsackie*, *herpes simplex*, *enterovirus*, *influenzae A*, *varicella zoster*, *klopni meningoencefalitis*) ter parazitskih okužbah (*cisticerkoza*, *T. cruzi*), pri katerih pa je pogostnost pojavljanja endokrinopatij v primerjavi s tuberkulozno okužbo nižja (19). Najpogostejše je opisana okvara somatotropinske osi (v 70 %), sledi ji gonadotropinska (v 50 %), ostale motnje pa se pojavijo v približno 10 % (1). Pojavnost endokrinopatij je višja pri nastanku hipotalamično-hipofiznega tuberkuloma, zapletu tuberkulozne okužbe, ki se pogosto pokaže s pojavom glavobola in okvaro vida (18). Ob ustreznem zdravljenju okužbe je pridobljena okvara hipotalamično-hipofizne osi lahko prehodna. Ker pa se lahko kasneje v življenju tudi ponovi, je potrebno bolnike dolgoročno spremljati (1).

LIMFOCITNI HIPOFIZITIS

Primarna oblika hipofizitisa je v pediatrični populaciji redko stanje. Deli se na 3 histološke podtipе: limfocitni, granulomatozni in ksantomatozni podtip, med katerimi je limfocitni podtip najpogostejši. Bolezen je najverjetneje avtoimunske narave ter se v odrasli populaciji pojavlja predvsem pri ženskah, pogosto v povezavi z drugimi avtoimunskimi boleznimi, ter med nosečnostjo ali v zgodnjem poporodnem obdobju. Prisotnost hipofiznih avtoprotiteles se ugotovi pri približno 70 % primerov (potrjeni so z biopsijo). Pri otrocih pojavnost pri ženskem spolu ni višja in v manjši meri povezana s prisotnostjo drugih avtoimunskih bolezni (20). Bolezen se pri odraslih pogostejše pojavi z glavobolom, bruhanjem in/ali motnjo vida, pri otrocih pa z znaki okvare hipotalamično-hipofizne osi. V 50 % je ob pojavu motnje prisotna sočasna prizadetost adeno- in nevrohipofize. Najpogostejše opisana motnja v otroški populaciji je diabetes insipidus (85 %), sledi ji prizadetost somatotropinske (76 %), gonadotropinske (32 %), tiotropinske (29 %) ter adrenokortikotropinske osi (20 %). Prizadetost osi je v primerjavi z odraslimi drugačna, ker je pri njih v ospredju prizadetost adrenokortikotropinske in tiotropinske osi. Radiološko se hipofizitis kaže s prisotnostjo homogene hipofizne supraselarne mase, z zadebeljenim hipofiznim pecljem in izgubo intenzivnosti obarvanja nevrohipofize. Ob prisotnih opisanih radioloških znakih moramo diferencialno-diagnostično pomisliti še na Langerhansovo histiocitozo ali germinom (11). Opisani potek bolezni v pediatrični populaciji je variabilen. Opisujejo spontani radiološki regres bolezni v več kot polovici primerov in to v različnih časovnih intervalih (med 3 meseci in 10 leti). V literaturi je ob spremljanju otrok opisan tudi razvoj t. i. "empty sella syndrome" in kasnejši razvoj germinomov (v 4 % opisanih primerov). Ob klinično

in radiološko postavljenem sumu za prisotnost limfocitnega hipofizitisa in odsotnosti znakov povišanega znotrajlobanjskega tlaka je zdravljenje bolezni v prvi vrsti farmakološko (imunosupresivno). Ob zdravljenju je nujno nadaljnje spremljanje hormonskih osi ter preverjanje stanja z občasnimi slikovnimi preiskavami. Kljub farmakološkemu zdravljenju in zmanjšanju supraselarne mase pa v literaturi ni opisa povrnitve funkcije okvarjenih hipotalamično-hipofiznih osi. V primeru napredovanja bolezni in poslabšanju kliničnega stanja bolnika je zdravljenje kirurško (21).

INFILTRATIVNE BOLEZNI

Histiocitoza Langerhansovih celic je klonska proliferativna bolezen dendritičnih antigen-reprezentativnih celic, ki se lahko kopičijo v različnih organih. Bolezen lahko prizadene samo en organ ali pa je razsejana (najpogosteje prizadene kožo, vranico, jetra, pljuča, hematopoetski sistem). Prizadetost CŽS je pri otrocih opisana v 4 % primerih, in sicer prvenstveno v diseminirani obliki bolezni. Najpogosteje prizadene področje hipotalamusa in hipofize, sledi pa ji cerebelum. Bolezen je redka, z incidenco 2,6–8,9 primerov/milijon/letno. Pogostejša je pri otrocih kot pri odraslih (22). Mediana starost ob postavitvi diagnoze znaša 2–3,8 let. V sklopu bolezni je vedno prizadeta nevrohipofiza, prisoten je centralni diabetes insipidus. Infiltracija adenohipofize je redkejša. Najpogosteje se kaže kot pomanjkanje rastnega hormona, ki je prisotna pri približno polovici otrok. Infiltracija hipotalamusa vodi do pojava hipotalamične debelosti (23, 24). Radiološko se bolezen sprva kaže z zadebelitvijo hipofiznega peclja ter nato napreduje v pojav supraselarne mase z izgubo hiperintenzivnosti nevrohipofize. Radiološko ni ločljiva od drugih razlogov zadebelitve peclja hipofize (germinom, hipofizitis). Trenutne možnosti zdravljenja bolezni obsegajo različne kemoterapevtske sheme, ki omejujejo napredovanje bolezni. Ob zdravljenju pa okvare hipotalamično-hipofizne osi ostanejo prisotne (2, 25).

Hematokromatoza je motnja čezmernega kopičenja železa v različnih organskih sistemih, ki je lahko primarna (mutacija genov, vključenih v presnovo in skladiščenja železa) ali sekundarna (posledica preobremenitve z železom). Primeri sekundarne hematokromatoze so v pediatrični populaciji pogostejši, opisani predvsem pri β -talasemiji maior in intermedii ter pri drugih stanjih, pri katerih je potreba po transfuzijskem zdravljenju pogosta (kemoterapevtsko zdravljenje). Presežek prostega železa se absorbira v endokrinih žlezah, v trebušni slinavki, ščitnici, gonadah ter hipotalamusu in hipofizi (26). V slednjih dveh gre za najpogostejšo okvaro gonadotropinske osi, ki se v pediatrični populaciji kaže kot odsotnost pubertetnega razvoja/zastoj pubertete ali s primarno oz. sekundarno amenorejo. V literaturi opisana pri 59 % posameznikov. Sledi ji okvara somatotropinske osi, nezadosten prirast in nižja končna višina, ki je v isti raziskavi opisana pri 36 % posameznikov (27). Ob ustreznem zdravljenju (venepunkcije v sklopu primarne, kelatorji železa v sklopu sekundarne hematokromatoze) so v literaturi opisani primeri, pri katerih so se opisane motnje hipotalamično-hipofizne osi popravile (1).

TRAVMATSKA POŠKODBA

Poškodba možganov pri travmatski poškodbi glave je lahko primarna in/ali sekundarna ter lahko vodi do motenj v delovanju hipofize. Primarna poškodba je posledica motnje prekrvitve tkiv in vodi do ishemičnih okvar. Sekundarna poškodba se razvije v urah, dnevih po poškodbi kot posledica reperfuzije tkiva, kar vodi do nadaljnje ishemije, možganskega edema in vnetja možganovine (28). V literaturi je v pediatrični populaciji po poškodbi glave najpogostejše opisano pomanjkanje ravnega hormona, sledi pojav prezgodnjega pubertetnega razvoja ter hipogonadotropnega hipogonadizma. Pojav teh motenj je povezan z bolj izpostavljenostjo lateralno umeščenosti somatotropinskih in gonadotropinskih celic znotraj adenohipofize in njihovo ožiljenostjo, ki je ob poškodbi bolj nagnjeno k disrupciji. Pogost je pojav hiperprolaktinemije, ki pa je prehodna. Ostale endokrinopatije so redkejše (29). Doslej povezava med resnostjo poškodbe glave in pojavom endokrinopatij še ni opredeljena (30). Disfunkcija hipotalamično-hipofizne osi se lahko pojavi v dnevih oz. tednih po poškodbi ali pa kasneje, tj. v tednih ali mesecih po poškodbi. V akutni fazi zdravljenja poškodbe lahko pride do motenj delovanja osi, ki so prehodne (pomanjkanje ACTH, centralni diabetes insipidus, SIADH) in lahko zrcalijo odziv na akutno bolezen (29).

Zaenkrat ni splošno sprejetih smernic za spremljanje morebitne okvare hipofize pri otrocih, ki so utrpeli poškodbo glave. Z rednim spremljanjem otrokove rasti in razvoja sekundarnih spolnih znakov lahko posumimo na prisotnost dveh najpogostejše opisanih endokrinoloških motenj. V letu 2023 so bila v slovenskem prostoru v skladu z dosedanjimi podatki v literaturi za spremljanje otrok s poškodbo glave sprejeta naslednja priporočila; ob hudi poškodbi glave je predvideno testiranje ACTH osi ob odpustu ter kontrolni pregled v endokrinološki ambulanti 6 mesecev po dogodku, ob zmerni poškodbi glave pa naj bi otroci opravili pregled pri endokrinologu, da se s preveri delovanja hormonskih osi 12 mesecev po travmatskem dogodku (31).

PSIHOSOCIALNA DEPRIVACIJA

Vzrok pridobljene motnje hipotalamično-hipofizne osi pri otrocih je lahko rezultat psihosocialnega distresa, in sicer zanemarjanja ali zlorabe. Najpogostejše se izrazi v obliki nizke rasti (psihosocialna nizka rast), v literaturi pa so opisani tudi primeri zapoznelega pubertetnega razvoja. Ostajata 2 podtipa psihosocialne nizke rasti; tip 1 je pogostejši, prisoten pri mlajših otrocih in je povezan z zanemarjanjem, fizično zlorabo ter znaki podhranjenosti. Tip 2 se pojavi v povezavi z zanemarjanjem in/ali s čustveno zlorabo pri starejših otrocih (3 leta). Oba podtipa lahko spremljajo tudi druge motnje, kot so hiperfagija, polidipsija, enkopreza, enureza, motnje spanja, zaostanek v razvoju, selektivni mutizem (1, 32). Psihosocialna nizka rast se laboratorijsko kaže z nizko koncentracijo IGF-1, normalnim odzivom na stimulacijske teste izločanja ravnega hormona in se ne odziva na zdravljenje z ravnim hormonom. Pridobljena motnja izločanja

rastnega hormona izgine v 2–3 tednih po odstranitvi otroka iz stresnega okolja. Toda ti otroci kljub nadomestni rasti v novem okolju pogosto ne dosežejo svojega genetskega potenciala (33, 34).

ZAKLJUČEK

Vzroki pridobljene okvare hipotalamično-hipofizne osi so raznoliki: od tumorskih sprememb in poškodb tega področja ob zdravljenju le- teh, travmatskih poškodb glave, vnetnih in infiltrativnih bolezni do psihosocialnih vzrokov. Hipopituitarizem je pri opisanih bolezenskih stanjih lahko prisoten že ob začetku bolezni same ali pa se razvije sčasoma. Pri otrocih in adolescentih z opisanimi bolezenskimi stanji je zato ključnega pomena skrbno spremljanje rasti in razvoja ter zgodnja vključitev pediatra endokrinologa v njihovo obravnavo za aktivno iskanje in zdravljenje morebitnih hormonskih motenj.

LITERATURA

1. Dattani MT, & BCG. Brook's clinical pediatric endocrinology. 7th ed. Disorders of Hypothalamo-Pituitary Axis. John Wiley & Sons.; 2019. 133–174p.
2. Mehta S, Cohen B, Kohn B. Pituitary Disorders. Nonpituitary Sellar Masses and Infiltrative Disorders. Wiley; 2019.
3. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol* 2021;23(12 Suppl 2):iii1–105.
4. Walz PC, Drapeau A, Shaikhouni A, et al. Pediatric pituitary adenomas. *Childs Nerv Syst* 2019;35(11):2107–18.
5. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3):465–72.
6. Lawson SA, Horne VE, Golekoh MC, et al. Hypothalamic-pituitary function following childhood brain tumors: Analysis of prospective annual endocrine screening. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(5):e27631.
7. Müller HL, Tauber M, Lawson EA, et al. Hypothalamic syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):24.
8. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18(6):881–7.
9. González Briceño LG, Kariyawasam D, Samara-Boustani D, et al. High Prevalence of Early Endocrine Disorders After Childhood Brain Tumors in a Large Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(5):e2156–66.

10. Clement SC, Schouten-van Meeteren AYN, Boot AM, et al. Prevalence and Risk Factors of Early Endocrine Disorders in Childhood Brain Tumor Survivors: A Nationwide, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4362–70.
11. Varan A, Atas E, Aydın B, et al. Evaluation of patients with intracranial tumors and central diabetes insipidus. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(7):668–73.
12. Jazbinšek S, Kolenc D, Bošnjak R, et al. Prevalence of Endocrine and Metabolic Comorbidities in a National Cohort of Patients with Craniopharyngioma. *Horm Res Paediatr* 2020;93(1):46–57.
13. Chemaitilly W, Cohen LE. Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol* 2017;176(4):R183–203.
14. Chodakiewitz Y, Brown S, Boxerman JL, et al. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;125:125–30.
15. Spampinato MV, Castillo M. Congenital pathology of the pituitary gland and parasellar region. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16(4):269–76.
16. Han SJ, Rolston JD, Jahangiri A, et al. Rathke's cleft cysts: review of natural history and surgical outcomes. *J Neurooncol* 2014;117(2):197–203.
17. Adan L, Bussi eres L, Dinand V, et al. Growth, puberty and hypothalamic-pituitary function in children with suprasellar arachnoid cyst. *Eur J Pediatr* 2000;159(5):348–55.
18. Lam KS, Sham MM, Tam SC, et al. Hypopituitarism after tuberculous meningitis in childhood. *Ann Intern Med* 1993;118(9):701–6.
19. Schaefer S, Boegershausen N, Meyer S, et al. Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *Eur J Endocrinol* 2008;158(1):3–9.
20. Gellner V, Kurschel S, Scarpatetti M, et al. Lymphocytic hypophysitis in the pediatric population. *Childs Nerv Syst* 2008;24(7):785–92.
21. Kalra AA, Riel-Romero RMS, Gonzalez-Toledo E. Lymphocytic Hypophysitis in Children: A Novel Presentation and Literature Review. *J Child Neurol* 2011;26(1):87–94.
22. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1):71–5.
23. St  lemark H, Laurencikas E, Karis J, et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1):76–81.
24. Donadieu J, Rolon MA, Pion I, et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):604–9.

25. Abła O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):354–9.
26. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet* 2016;388(10045):706–16.
27. Skordis N. The growing child with thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(4):467–9.
28. Allen KA. Pathophysiology and Treatment of Severe Traumatic Brain Injuries in Children. *J Neurosci Nurs* 2016;48(1):15–27; quiz E1.
29. Reifschneider K, Auble BA, Rose SR. Update of Endocrine Dysfunction following Pediatric Traumatic Brain Injury. *J Clin Med* 2015;4(8):1536–60.
30. Casano-Sancho P. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: are there definitive data in children? *Arch Dis Child* 2017;102(6):572–7.
31. Mrčela A, Kotnik P. Kritično bolan otrok. *Endokrinološka ocena po poškodbi glave pri otrocih*. Katedra za pediatrijo; 2023. 55–60 p.
32. Blizzard RM, Bulatovic A. Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6(3):687–712.
33. Gohlke BC, Stanhope R. Final height in psychosocial short stature: is there complete catch-up? *Acta Paediatr* 2002;91(9):961–5.
34. Skuse D, Albanese A, Stanhope R, et al. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency. *Lancet* 1996;348(9024):353–8.

SODOBNA OBRAVNAVA HIPOFIZNIH TUMORJEV

Kristina Groti Antonić, Mojca Jensterle Sever

IZVLEČEK

Hipofizni tumorji so neoplazme, ki zrastejo v turškem sedlu. Najpogostejši so adenomi hipofize, ki so tretji najpogostejši tumorji osrednjega živčevja. Obravnava je interdisciplinarna in vključuje endokrinologa, nevroradiologa, oftalmologa, nevrokirurga, patologa ter po potrebi radioterapevta in otorinolaringologa. Klinični pojavi so raznoliki, in sicer od incidentalomov do lokalnih učinkov, ki jih povzročajo veliki adenomi, oziroma sekundarnih simptomov zaradi presežka ali pomanjkanja hipofiznih hormonov. Podrobna ocena z uporabo sodobnih diagnostičnih metod in novih klasifikacij na podlagi najnovejših smernic Svetovne zdravstvene organizacije pomaga razvrstiti adenome hipofize v različne podtipe in opredeliti značilnosti, ki pomagajo pri izbiri najučinkovitejšega zdravljenja.

OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOGIJA SELARNIH SPREMEMB

Hipofizni tumorji so neoplazme, ki zrastejo v turškem sedlu ali njegovi neposredni bližini. Večinoma nastanejo iz celic hipofize. V hipotalamo-hipofiznem področju lahko zrastejo tudi tumorji iz ostankov kraniofaringealnega voda in tumorji, ki izvirajo iz drugih tkiv.

Nevroendokrini tumorji hipofize

V turškem sedlu prevladujejo benigni tumorji, ki nastanejo iz celic hipofize. Tradicionalno jih imenujemo »**hipofizni adenomi**«, v najnovejši klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za tumorje osrednjega živčevja pa so jih poimenovali »**hipofizni nevroendokrini tumorji** (angl. *pituitary neuroendocrine tumors*, PitNET) (1, 2). V literaturi se uporabljata obe poimenovanji, pri kliničnem delu pa še vedno pogosteje uporabljamo tradicionalno poimenovanje.

Pojavnost hipofiznih adenomov v splošni populaciji je ocenjena na **16,7 %** (3). Pojavljajo se v odrasli dobi in le izjemoma v otroštvu. Predstavljajo približno 18 % vseh intrakranialnih tumorjev. V eni od kirurških serij so hipofizni adenomi predstavljali 91 % od 1.120 tumorskih mas v turškem sedlu. So **tretji najpogostejši intrakranialni tumorji**, ki zahtevajo **kirurški poseg**, takoj za gliomi in meningiomi (4).

Druge novotvorbe hipotalamo-hipofiznega območja

Kraniofaringeomi so tumorji, ki nastanejo iz ostankov kraniofaringealnega voda. Predstavljajo 3 % vseh intrakranialnih tumorjev in več kot 10 % možganskih tumorjev v otroštvu. Pogosteje leže nad sedlom kot pa v njem (5).

V hipotalamično-hipofiznem območju lahko nastanejo tudi tvorbe, ki izvirajo iz drugih tkiv. Predstavljajo redkejša diferencialnodiagnostična možnosti novotvorb selarnega območja, ki jih povzemamo v Tabeli 1.

Tabela 1. Diferencialnodiagnostične možnosti spremembe v turškem sedlu, ki niso adenomi hipofize, prirejeno po (1).

Novotvorbe	Kraniofaringeom, meningeom, hondrosarkom, hondrom, metastaze, limfom, pituicitom, hipofizni karcinom idr.
Ciste	Rathkejeva, arahnoidna, dermoidna, epidermoidna, druge ciste
Žilne	Anevrizma, kavernoza malformacija
Prazno turško sedlo (angl. <i>empty sella</i>)	
Vnetni (primarni ali sekundarni sistemski proces)	Sarkoidoza, histiocitoza Langerhansovih celic, z IgG4 povezana bolezen, povzročena z zdravili idr.
Infekcijski	Bakterijski absces, sifilis, tuberkuloza, glivična okužba, cisticerkoza
Hiperplazija hipofize	Povezana z nosečnostjo, hipofunkcijo tarčne žleze ali ektopičnim izločanjem sprostilnega hormona

RAZVRŠČANJE NEVROENDOKRINIH TUMORJEV HIPOFIZE

Za razvrščanje adenomov hipofize je bilo sprejetih več klasifikacijskih sistemov. Razvrščamo jih lahko na podlagi velikosti, značilnosti rasti, ugotovljene pri slikovnih preiskavah, na podlagi funkcionalnega statusa, glede na patološke izvide pri svetlobni mikroskopiji z barvanjem s hematoksilinom in eozinom in glede na adenohipofizno celično linijo v skladu s kombiniranim imunohistokemičnim izražanjem hipofiznih hormonov in transkripcijskih dejavnikov.

Razvrščanje hipofiznih tumorjev na podlagi velikosti

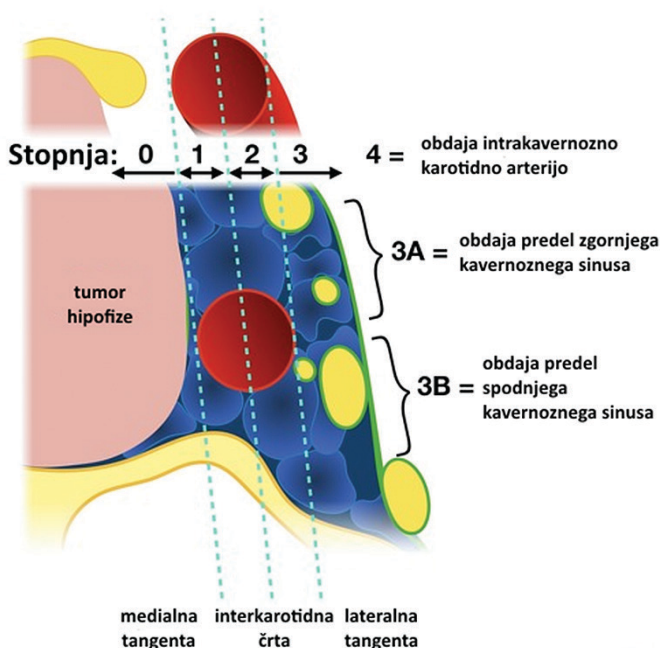
Hipofizne adenome razdelimo glede na velikost na **mikroadenome**, če merijo v premeru manj kot 1 cm, in **makroadenome**, če so večji od 1 cm. Adenomi, ki so večji od 4 cm, so **gigantski** (6). Najpogostejši so mikroadenomi hipofize.

Razvrščanje hipofiznih tumorjev na podlagi invazije v okoliške strukture

Radiološki klasifikaciji, ki opisujeta invazijo tumorja v strukture, povezane s selarnim prostorom, sta Hardyeva in Knospova klasifikacija.

Hardyjeva klasifikacija opisuje invazijo v dno turškega sedla (7). Stopnja 0 je, ko adenom ostane znotraj anatomske meje turškega sedla. Stopnja I pomeni, da je turško sedlo fokalno razširjeno in da je tumor manjši kot 10 mm. Pri stopnji II je tumor večji kot 10 mm, turško sedlo je povečano, a dno ostane nedotaknjeno. Stopnja III je, ko pride do lokalne erozije dna turškega sedla, pri stopnji IV pa je celotno dno erodirano ali uničeno. Spremenjena različica Hardyve klasifikacije, znana kot Hardy-Willsonova klasifikacija, opisuje supraselarno invazijo, vendar ni uporabna za namen kirurškega zdravljenja in ocenjevanja zapletov (8).

Knospova klasifikacija opisuje invazijo v paraselarni prostor (Slika 1) (9). Stopnja 0 pomeni, da adenom leži medialno glede na medialno tangento notranje karotidne arterije. Pri stopnji I se adenom razširi v prostor med medialno tangento in interkarotidno črto. Pri stopnji II adenom sega med interkarotidno črto in lateralno tangento. Stopnja III je, ko adenom sega preko lateralne tangente, vendar ne obdaja intrakavernozne karotidne arterije, kar pa opisuje stopnja IV.



Slika 1. Slikovni prikaz Knospove klasifikacije – prevzeto po (10).

Legenda: stopnja I – adenom se razširi v prostor med medialno tangento in interkarotidno črto; stopnja II – adenom sega med interkarotidno črto in lateralno tangento; stopnja III – adenom sega preko lateralne tangente, vendar ne obdaja intrakavernozne karotidne arterije; stopnja IV – adenom sega preko lateralne tangente in obdaja intrakavernozno karotidno arterijo.

Razvrščanje hipofiznih tumorjev na podlagi funkcionalnega statusa

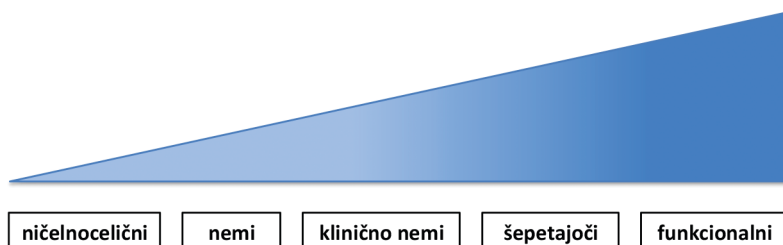
Celice hipofiznih adenomov so lahko visoko diferencirane in vsebujejo sekrecijska zrnca. Takšni adenomi običajno izločajo enega ali več hipofiznih hormonov hkrati. Kadar se hormoni izločajo v zadostni količini, povzročajo klinično sliko, povezano s čezmernim izločanjem hipofiznega hormona oz. zato s čezmernim izločanjem hormonov tarčne žleze. Hormonsko aktivni adenomi se imenujejo **funkcionalni adenomi** (11). Najpogostejši so prolaktinomi oz. adenomi, ki izločajo prolaktin (PRL) (30–60 %) sledijo nefunkcionalni adenomi (14–55 %), adenomi, ki izločajo rastni hormon (STH) (10–15 %), in kortikotropin (ACTH) izločajoči adenomi (2–6 %). Adenomi, ki izločajo tiotropin (TSH) ali gonadotropine (LH, FSH), so izjemno redki (<1 %) (12). Vrste funkcionalnih adenomov hipofize in njihove klinične značilnosti so povzete v Tabeli 2 (13).

Tabela 2. Vrste funkcionalnih adenomov hipofize in njihove klinične značilnosti. Prirejeno po (13).

Vrsta adenoma	Incidenca	Čezmerno izločanje	Klinična slika
Prolaktinom	30–60 %	PRL	Moški: znižan libido, erektilna disfunkcija – slika hipogonadizma pri moških. Ženske: sindrom amenoreje, lahko tudi galaktoreja. Oba spola: neplodnost, osteoporoza, glavobol, motnje vida.
Somatotropni adenomi	11 %	STH	Akromegalija
Kortikotropni adenomi	2 %	ACTH	Cushingova bolezen
Tirotropni adenomi	redko	TSH	Hipertiroza
Gonadotropni adenomi	redko	LH, FSH	Večinoma se kažejo kot nefunkcionalni adenomi. Redko povzročijo nastanek cist na jajčnikih, hiperstimuliranje jajčnikov, oligomenorejo in neplodnost pri ženskah in makroorhidizem (hipersekrecija FSH. ali vedenjske simptome in eritrocitozo (hipersekrecija LH) pri moških.

Legenda: PRL – prolaktin, STH – rastni hormon (somatropin), ACTH – kortikotropin, TSH – tirotropin, LH – luteinizirajoči hormon, FSH – folikle stimulirajoči hormon.

Nekateri adenomi, ki vsebujejo sekrecijska zrnca, ne izločajo hormonov in so klinično nemi ali pa jih izločajo v zelo majhni količini ("šepetajoči" adenomi). Sama navzočnost peptidnih hormonov v tumorskih celicah še ne pomeni, da se hormon izloča tudi v krvni obtok oz. da se izloča v klinično in biokemično zaznavni koncentraciji. Adenome hipofize, ki ne izločajo hormonov ali katerih izločanje hormonov ne povzroča kliničnih simptomov, imenujemo **nefunkcionalni adenomi**. Približno tretjina adenomov hipofize je klinično nemih ali hormonsko neaktivnih. Celoten spekter funkcionalnosti med nemimi in funkcionalnimi adenomi prikazuje Sliki 2.

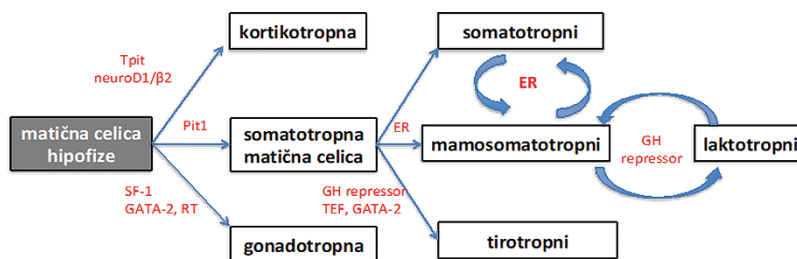


Slika 2. Nprekinjen spekter funkcionalnosti med nemimi in funkcionalnimi adenomi. Prirejeno po (14). **Ničelnocelični** (angl. null-cell) – klinično in biokemično nemi, hormonsko negativni, transkripcijski dejavniki negativni; **nemi** – klinično in biokemično nemi, hormonsko negativni ali pozitivni, transkripcijski dejavniki pozitivni; **klinično nemi** – klinično nemi, biokemično blagi, hormonsko pozitivni, transkripcijski dejavniki pozitivni; **šepetajoči** – klinično mejno aktivni, biokemično pozitivni, hormonsko pozitivni, transkripcijski dejavniki pozitivni; **funkcionalni** – klinično pozitivni, biokemično pozitivni, hormonsko pozitivni, transkripcijski dejavniki pozitivni.

Redkeje so adenomi manj diferencirani, včasih rastejo precej invazivno in postanejo veliki. Širijo se lahko supraselarno in paraselarno v kavernozi sinus. Tedaj povzročajo izpade v vidnem polju oz. motnje v bulbomotoriki. Velikokrat stisnejo in uničijo hipofizo in delno ali popolno okvarijo njeno delovanje, kar imenujemo (pan) hipopituitarizem.

Razvrščanje hipofiznih tumorjev glede na izvor celične linije

Sodobna razdelitev hipofiznih adenomov upošteva izvor adenohipofizne celične linije, ki temelji na kombiniranem **imunohistokemičnem izražanju** hipofiznih hormonov in **transkripcijskih dejavnikov** (13). Glavni transkripcijski faktorji, ki sodelujejo pri diferenciaciji celic adenohipofize so povzeti na Sliki 3 (15).



Slika 3. Glavni transkripcijski faktorji, ki sodelujejo pri diferenciaciji celic adenohipofize, povzeto po (15). Legenda: ER – estrogenski receptor; GH – rastni hormon angl. growth hormone; Pit1 – hipofizno-specifični transkripcijski faktor razreda POU, angl. pituitary-specific POU-class homeodomain transcription factor; Tpit – član družine T-box TBX19, angl. T-box family member TBX19; SF-1 – steroidogeni faktor, ki uravnava diferenciacijo gonadotropnih celic, angl. steroidogenic factor regulating gonadotroph cell differentiation; GATA-2 – GATA vezujoči protein 2, angl. GATA binding protein-2; neuroD1/ β 2 – dejavnik nevronske diferenciacije 1/ β 2, angl. neuronal differentiation 1/ β 2; TEF – tiotropni embrionalni dejavnik, angl. thyrotroph embryonic factor; GH repressor – zaviralec rastnega hormona, angl. growth hormone repressor.

Povzetek klasifikacije neuroendokrinih tumorjev hipofize, na podlagi morfoloških značilnosti, imunoloških kazalcev in transkripcijskih faktorjev prikazuje Tabela 3.

Barvanje Ki-67 in mitotska aktivnost lahko pomagata pri napovedovanju kliničnih izidov. Čeprav razpoložljivi podatki o napovedni vrednosti Ki-67 niso povsem enotni, smernice SZO iz leta 2022 spodbujajo natančno kvantifikacijo (pozitivno obarvanje na 500 – 1.000 neoplastičnih celic v dveh žariščih) (16).

KLINIČNI PRIKAZ HIPOFIZNIH TUMORJEV

Adenomi hipofize se lahko kažejo z več različnimi kliničnimi slikami, ki so posledica čezmernega ali pomanjkljivega izločanja hipofiznih hormonov, učinka mase tumorja na okoliške strukture ali pa apopleksije hipofize. Neredko se odkrijejo po naključju in ne povzročajo klinične slike.

Tabela 3. Klasifikacija adenomov hipofize Svetovne zdravstvene organizacije, povzeto po (15).

Tip adenoma	Morfološke značilnosti	Hormoni hipofize, imunološki kazalci	Transkripcijski in drugi faktorji
Somatotropni adenomi	Gosto granuliran	STH $\pm$ PRL $\pm$ α -podenota	PIT-1
	Redko granuliran	STH $\pm$ PRL $\pm$ [CK]	PIT-1
	Mamosomatotropni	STH $\pm$ PRL (v istih celicah) $\pm$ α -podenota	PIT-1, Era
	Somatotropno-laktotropni	STH $\pm$ PRL (v različnih celicah) $\pm$ α -podenota	PIT-1, Era
Laktotropni adenomi	Redko granuliran ^a	PRL	PIT-1, Era
	Gosto granuliran	PRL	PIT-1, Era
	Acidofilni adenom matične celice	PRL, STH (fokalni in spremenljivi)	PIT-1, Era
Tirotropni adenom		β -TSH, α -podenota	PIT-1
Kortikotropni adenomi	Gosto granuliran ^a	ACTH, [CK]	T-PIT
	Redko granuliran	ACTH, [CK]	T-PIT
	Adenom Crooke-ovih celic	ACTH, [CK]	T-PIT
Gonadotropni adenom		B-FSH, β -LH, α -podenota (različne kombinacije)	SF-1, GATA-2, Era
Ničelnocelični adenom		/	/
Plurihormonalni adenomi	Plurihormonalni PIT-1 pozitivni	STH, PRL, β -TSH $\pm$ α -podenota	PIT-1
	Adenomi z neobičajnimi imunohistokemičnimi kombinacijami	Različne kombinacije: ACTH/STH, ACTH/PRL	N/A

^a najpogostejša morfološka različica

Legenda: PRL – prolaktin, STH – rastni hormon (somatotrin), ACTH – adrenokortikotropin, TSH – tiotropin, LH – luteinizirajoči hormon, FSH – folikle stimulirajoči hormon; CK – citokeratin; PIT-1 – hipofizno-specifični transkripcijski faktor razreda POU, angl. *pituitary-specific POU-class homeodomain transcription factor*; T-PIT – član družine T-box TBX19, angl. *T-box family member TBX19*; SF-1 – steroidogeni faktor, ki uravnava diferenciacijo gonadotropnih celic, angl. *steroidogenic factor regulating gonadotroph cell differentiation*; GATA-2 – GATA vezujoči protein 2, angl. *GATA binding protein-2*; ER – estrogenski receptor.

Hipofizni incidentalomi

Hipofizni incidentalomi so novotvorbe v turškem sedlu, ki jih **odkrijemo naključno** s računalniško tomografijo (CT) ali z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) in ne povzročajo kliničnih simptomov in znakov. Incidentalome hipofize pogosto odkrijejo pri obdukcijah; pojavnost je v obdukcijskih serijah ocenjena na 1,5–27 %. V metaanalizi, ki je vključevala 18.631 obdukcij, je bila razširjenost hipofiznih incidentalomov 10,6 %, pri čemer je bilo le 7 incidentalomov večjih od 1 cm, po večini je šlo za adenome hipofize (17).

Če so incidentalomi hipofize manjši od 1 cm, je verjetnost, da bodo zrasli, manjša od 10 %, če pa so večji od 1 cm, je ta verjetnost okrog 30 %. Ob odkritju incidentaloma naredimo enake hormonske teste kot pri drugih hipofiznih adenomih, iščemo tudi morebitno hormonsko aktivnost. Incidentalomi hipofize lahko izločajo presežek hormonov ob neprepoznani ali neizraženi klinični sliki. Hiperprolaktinemija je bila prisotna pri 5/42 (11,9 %) bolnikov z mikro-incidentalomi hipofize in pri 2/16 (12,5 %) bolnikov z makro-incidentalomi. Povišan inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (IGF1) je bil prisoten pri 1/11 (9,1 %) bolnikov z makro-incidentalomi, pozitivno imunobarvanje na STH pa pri 2/13 (15,4 %) incidentalomov. Cushingovo bolezen so potrdili pri 5/68 (7,3 %) incidentalomov. O hipopituitarizmu pri bolnikih z incidentalomi hipofize so poročali pri 10–46 % bolnikov. Hipogonadizem je bil ugotovljen pri do 30 % bolnikov, hipotiroidizem pri do 28 % bolnikov, hipokorticism v do 18 % primerov, pomanjkanje STH pa pri do 8 % bolnikov (18–20).

Nefunkcionalni adenomi hipofize

Nefunkcionalni adenomi hipofize so v 80 % **gonadotropnega izvora**. Nesekrecijski adenomi laktotropnega, somatotropnega, kortikotropnega ali tiotropnega izvora ter adenomi z ničelnimi celicami predstavljajo preostanek nefunkcionalnih adenomov hipofize. Pri nekaterih bolnikih z gonadotropnimi adenomi so povečane serumske vrednosti α -podenote, folikle stimulirajoči hormon (FSH) ali luteinizirajoči hormon (LH), povečane serumske ravni spolnih steroidov pa so zelo redke (2,21). Indirektna hiperprolaktinemija ni pogosta. Serumske koncentracije prolaktina so bile v eni od raziskav bolnikov z nefunkcionalnimi adenomi hipofize in indirektno prolaktinemijo < 100 ng/mL (100 μ g/L) pri skoraj vseh bolnikih (223/226 ali 98 % bolnikov). Pri bolnikih z makroadenomi je potrebno upoštevati možnost t. i. »hook effect«-a in šele meritev ravni prolaktina v razredčenih vzorcih (1:10) zagotovi, da je izmerjena koncentracija prolaktina zanesljiva (22).

Nefunkcionalni adenomi hipofize so lahko povezani s hipopituitarizmom, in sicer pogosteje pri makroadenomih kot pri mikroadenomih. Med 459 bolniki z nefunkcionalnimi mikroadenomi so pomanjkanje hipofiznih hormonov potrdili pri 48 bolnikih, večinoma (85 %) pri tistih s hipofiznimi tumorji premera > 5 mm. Le pri dveh bolnikih (0,6 %), pri katerih so se tumorji med spremljanjem povečali, se je medtem pojavilo pomanjkanje hipofiznih hormonov (23).

Funkcionalni adenomi hipofize

Ena najpogostejših kliničnih prezentacij adenomov hipofize so hormonske motnje. Hipersekrecija enega od hipofiznih hormonov povzroči značilen klinični sindrom, ki je povezan z endogenim učinkom hormona ciljne žleze. Možne klinične sindrome prikazujemo v Tabeli 2.

Hipopituitarizem zaradi hipofiznih tumorjev

Hipopituitarizem je klinično stanje, za katero je značilna odpoved delovanja perifernih žlez zaradi zmanjšane izločanja enega ali več hormonov, ki jih proizvaja sprednji del hipofize (adenohipofiza). Do hipopituitarizma, povezanega s hipofiznimi tumorji, lahko pride zaradi tumorja hipofize, ki pritiska na okoliško zdravo tkivo hipofize, po operaciji hipofize, ali po obsevanju v predelu hipofize (v selarni regiji). Odpoved hipofize je popolna (panhipopituitarizem), kadar pride do zmanjšane izločanja vseh hormonov hipofize, torej pomanjkanja STH, LH, FSH, TSH, PRL in ACTH, ali pa delna, ko pride do pomanjkanja posameznih hormonov. Zaradi odpovedi delovanja sprednje-ge režnja hipofize lahko pride do sekundarne hipotiroze, sekundarnega hipogonadizma, sekundarnega hipokortizma, sindroma pomanjkanja rastnega hormona pri odraslem, pri otroku pa pride zato do zaostajanja v rasti.

Prevalenca hipopituitarizma je 45,5 primerov na 100.000 prebivalcev, incidenca pa 4,2 primera na 100.000 prebivalcev (25). Do hipopituitarizma pride, ko je prizadetih 75 % hipofize. Hipofizna funkcija zaradi rasti hipofiznega tumorja usiha počasi s postopnim izpadom posameznih osi (26).

Klinični pojavi hipopituitarizma so lahko od blagih do hudih znakov z akutno klinično sliko, ki je predvsem posledica hipokortizma. Bolniki z dolgotrajno neprepoznanim in nezdravljenim hipopituitarizmom imajo suho, tanko kožo, ki je bleda in slabo pigmentirana. Sekundarna poraščenost je zmanjšana, obrvi so na zunanjih delih zredčene. Okrog oči in ust imajo drobne gubice. Zaradi hipogonadizma pri moških pride do atrofije testisov, pri ženskah do zmanjšanja maternice in motenj menstrualnega ciklusa. Bolniki navajajo utrujenost. Pri otrocih izostane puberteta in rast se upočasni (27). Nezdravljen hipopituitarizem je povezan s povečanim tveganjem umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni in bolezni dihal. Zato je ključnega pomena zgodnje odkrivanje (28).

Lokalni simptomi in znaki

Lokalni simptomi so običajno povezani z večjimi (> 1 cm) spremembami v hipofiznem območju. Niso odvisni od vrste tumorja, marveč od njegove rasti in širjenja. Če raste tumor supraselarno, potisne diafragmo turškega sedla navzgor, nateg dure in večjih žil pa povzroča glavobol. Tumor lahko pritiska na križišče vidnih živcev. Najprej prizadene osrednja prekrížana vlakna vidnih živcev, kar povzroči izpad zgornjih temporalnih kvadrantov vidnega polja. Nadaljnja rast tumorja okvari vsa prekrížana vlakna v

kiazmi, zaradi česar se razvije popolna bitemporalna hemianopsija. Včasih raste tumor asimetrično, zato prizadene en vidni živec bolj kot drugega. Počasi se pojavijo v vidnem polju še dodatni skotomi, vidni živci atrofirajo, sledi popolna slepota. Motnje delovanja drugih (III, IV, VI) kranialnih živcev so povezane z invazijo v kavernožnem sinusu. Nastanejo motnje bulbomotorike in dvojni vid. Redko se pojavljajo pri adenomih hipofize, večkrat pa pri bolnikih z apopleksijo hipofize. Tudi zožitev notranje karotidne arterije (ICA) je pri adenomih redka. (29).

Rast tumorja v hipotalamus lahko povzroči diabetes insipidus, kar pogosto vidimo pri kraniofaringeomih. Če vrašča tumor v hipotalamus in proti tretjemu ventriklu, lahko povzroči motnje v odtoku likvorja, redko pa hidrocefalus s povečanim intrakranialnim pritiskom. Včasih nastanejo motnje v izločanju hipotalamičnih sproščevalnih in zaviralnih hormonov, lahko se pojavijo velik apetit s polifagijo in zato t. i. hipotalamična debelost, včasih anoreksija, motnje v regulaciji telesne temperature, nespečnost ali čezmerna zaspanost. Razvijejo se lahko tudi motnje v uravnavanju vegetativnega živčevja s čezmernim znojenjem, akrocianozo, tahikardijami itn. Nekateri bolniki se psihično spremenijo. Obsežno širjenje tumorja lahko povzroči temporalno epilepsijo. Kadar tumor razžre dno turškega sedla in vrašča v obnosne votline, se pojavita likvoreja in meningitis.

Apopleksija hipofize

Apopleksija je posledica razraščanja tumorja preko zadostnega dela mrežja žilne preskrbe, kar povzroči hemoragični infarkt tumorske mase. Klinično se običajno prokaže s pojavom močnega glavobola v čelnem ali retroorbitalnem predelu. Okvare vidnega polja, paraliza kranialnih živcev ter znaki in simptomi meningealnega draženja niso redki. Približno 80 % bolnikov razvije hipopituitarizem, pri čemer je pomanjkanje ACTH najbolj kritično (30). Tveganje za hipofizno apopleksijo je po izsledkih nekaterih raziskav večje pri funkcionalnih adenomih hipofize (npr. adenomi, ki izločajo STH, in prolaktinomi), hkrati pa obstajajo nasprotujoči si podatki, ki nakazujejo večje tveganje pri nefunkcionalnih adenomih hipofize (31). Ugotovljenih je bilo več dejavnikov tveganja za hipofizno apopleksijo, vključno z nenadnimi spremembami krvnega tlaka (npr. večje operacije), neurejen krvni tlak, koagulacijske motnje in uporaba antikoagulacijskih zdravil, radioterapija, kontracepcijske tablete in poškodba glave (30–32).

DIAGNOSTIČNI ALGORITEM

Slikovne preiskave

MRI z gadolinijevim kontrastom je pri sumu na intraselarne, supra- in parase-larne spremembe metoda izbire in natančno prikaže tudi morebitno lateralno širjenje tumorja. Preiskava bolnika ne obremenjuje z žarčenjem (33). Povečana intenzivnost signala 3-tesla (3-T) MR je koristna pri odkrivanju zelo majhnih mikroadenomov, na primer pri sumu na Cushingovo bolezen, zlasti v kombinaciji z dinamičnim slikanjem (34).

Slikanje z računalniško tomografijo (CT) visoke ločljivosti z natančnimi rezi med 1,5 in 3,0 mm lahko pride v poštev pri bolnikih s kontraindikacijami za magnetnoresonančno slikanje (MRI). Možganske strukture vključno s hipofizo so vidne bolj natančno z MRI kot na posnetkih s CT, ki pa je učinkovitejši pri odkrivanju poškodb kosti v turškem sedlu in sosednjem lobanjskem dnu pri večjih tumorjih (33). CT je metoda izbire slikanja v primeru prisotnosti akutnih nevroloških simptomov, vključno z izgubo vida (bitemporalna hemianopsija), ki jo vidimo pri hipofizni apopleksiji; lahko hitro pomaga potrditi prisotnost intraselarne oz. supraselarne mase, ki pritiska na optično kiazmo. Medtem ko je hiperatenuacija s CT lahko očitna v prvih nekaj urah, je MRI boljše za prikaz začetne izointenzivnosti na sekvencah T1 in hipointenzivnosti T2, ki ji sledi kasnejša hiperintenzivnost T1 in T2, pogosto z ravnijo tekočine, kar zrcali razvoj krvavitev v tumorjih (34).

Študijsko se uporabljajo tudi naprednejše tehnike slikanja. MRI elastografija se je pokazala kot uporabna pri oceni trdnosti makroadenomov pred kirurško resekcijo, posebej pri bolnikih z invazivnim funkcionalnim makroadenomom hipofize (35). Novejši multimodalni tehniki slikanja s PET-metionin (z metioninom ogljika 11) in O-(2-[¹⁸F]fluoroetil)-l-tirozin ([¹⁸F]FET) PET kažeta visoko natančnost pri ugotovitvi umestitve majhnega funkcionalnega adenoma hipofize pri bolnikih s Cushingovo boleznijo in akromegalijo, kar zagotavlja izboljšanje pri postavitvi diagnoze, načrtovanju operacij in kliničnem izidu ter spremljanju teh bolnikov, zlasti tistih s ponavljajočimi se negativnimi ali nedokončnimi rezultati MRI z vzorčenjem spodnjih petroznih sinusov ali brez (angl. *inferior petrosal sinus sampling*, IPSS) (35, 36).

Hormonsko diagnosticiranje

Delovanje hipofize opredelimo ob diagnozi, takoj po operaciji in 3 do 6 mesecev po operaciji. Načeloma določamo hkrati hipofizni hormon in hormon ciljne žleze.

Hipofizno-periferne osi oziroma delovanje adenohipofize preverimo z rutinskimi hormonskimi preiskavami: hitri ACTH test i.v. z določanjem kortizola bazalno in po 30 minutah, tirotropin, prosti trijodtironin – pT₃, prosti tiroksin – pT₄, PRL, FSH, LH, IGF-1, pri moških še testosteron. Redkeje se odločimo za insulinski tolerančni test, ko s hipoglikemijo spodbujamo izločanje ACTH in kortizola, predvsem pa ta test uporabljamo za ugotavljanje pomanjkanja STH. Če ob znižanem IGF-1 sočasno potrdimo pomanjkanje še vsaj treh hipofiznih hormonov (1 od 3 je lahko tudi znižani prolaktin), za potrditev pomanjkanja STH pa zadošča znižana koncentracija IGF-1.

Če ima bolnik znake in simptome čezmernega izločanja enega ali več hipofiznih hormonov, opravimo še dodatne teste, običajno supresijske, s katerimi opredelimo hipersekrecijo.

Z merjenjem tekočinskega ravnovesja, osmolalnosti prvega jutranjega urina in serumskega natrija preverjamo presnovo vode oz. delovanje nevrohipofize.

Nevro-ofthalmološka diagnostika

Testiranje vidnega polja je priporočljivo pri spremembah, ki se stikajo z optičnim aparatom.

Spremembe hipofize, ki stisnejo optično kiazmo, pogosteje povzročajo okvare perifernega vidnega polja kot centralne ostrine (37), zato se statična perimetrija priporoča rutinsko pri nevro-ofthalmološki oceni bolnikov. Oblika izgube vidnega polja je odvisna od različnih dejavnikov, vključno z individualnimi mikroanatomskimi variacijami v križanju živčnih vlaken, anatomskim razmerjem med kiazmo in lobanjsko bazo ter vrsto in umestitev kompresivne spremembe (38). Do stika s kiazmo in stiskanja običajno ne pride, dokler se adenomi hipofize ne razširijo 8 mm ali več nad diafragma sele (39). Tipični izpadi vidnega polja vključujejo bitemporalno hemianopsijo (32–81 %), skotome (4–39 %), redkeje pa monokularne centralne okvare. Do homonimne hemianopije pride, če kompresijski tumor pretežno prizadene lateralno kiazmo ali optične poti (33, 40).

Pregled očesnega ozadja in vidnega polja po Goldmanu opravi bolnik s hipofiznim tumorjem pri oftalmologu po ugotovitvi hipofiznega tumorja. Nevro-ofthalmološko spremljanje hipofiznih in paraselarnih sprememb se priporoča zaradi odkrivanja naknadne izgube vida, ki je lahko prvi znak ponovitve tumorja (41). Testiranje ostrine vida in statično perimetrijo priporočamo 2–3 mesece po kirurški resekciji ali radioterapiji. Dolgoročno nevro-ofthalmološko spremljanje naj bi se izvajalo rutinsko v 12-mesečnih intervalih, v primeru subjektivnih pritožb bolnikov glede spremembe vida pa prej (33).

Pri bolnikih z mikroadenomom hipofize lahko ugotovimo manjše okvare vidnih poti z elektrofiziološko preiskavo vidnih evociranih potencialov (VEP) tudi brez kliničnih znakov okvare vida iz rutinskega oftalmološkega pregleda, če pregled očesnega ozadja in vidnega polja ne pokažeta značilnega vzorca (42).

ZDRAVLJENJE

Hipofizne tumorje operiramo, zdravimo z zdravili, obsevamo ali opazujemo. Hormonsko neaktivne incidentalome opazujemo.

Kirurško zdravljenje

Večje hormonsko neaktivne tumorje, ki povzročajo klinične simptome (glavobol, motnje vida, hipopituitarizem itn.), z operacijo odstrani nevrokirurg po transsfenoidalni poti. Kirurško zdravljenje je terapija prve izbire pri hormonsko aktivnih mikroadenomih in makroadenomih. Ta doktrina ne velja za prolaktinome, ki jih zaenkrat večinoma zdravimo z zdravili. Pri mikroprolaktinomih in dobro omejenih makroprolaktinomih (Knosp stopnje 0 in 1), zlasti pri mladih ženskah, je glede na zadnja priporočila smiselno razmisliti o kirurškem zdravljenju kot o terapiji prve izbire.

V zadnjih letih je endoskopski endonazalni transsfenoidni pristop postal zlati standard za kirurško zdravljenje adenomov hipofize (43). Skozi nos in sfenoidno kost se nevrokirurg prebije do dna turškega sedla, ki ga odpre. Nato z mikroskopom selektivno odstrani adenom, preostalo hipofizo pa se trudi ohraniti.

Napredek pri slikanju tumorjev med operacijo je pokazal, da je lahko uporaba barvila indocianin zeleno (ICG, angl. *indocyanine green*) v veliko korist pri endoskopski endonazalni transsfenoidni kirurgiji adenomov hipofize, ki jih težje ločujemo od hipofize (44). Po intravenski aplikaciji se barvilo ICG veže na serumski albumin in povzroči fluorescenco žilnih struktur. Zaradi goste vaskulature hipofize in slabše vaskulature adenoma je ICG obetaven označevalec med operacijo pri adenomih hipofize (45).

Zdravljenje z zdravili

Z zdravili zdravimo primarno le hormonsko aktivne adenome, ki izločajo PRL. Druge vrste adenomov pa zdravimo z zdravili šele po neuspešni operaciji ali če ta ni mogoča. Zdravila, ki učinkujejo na ravni hipofiznih tumorjev so agonisti dopamina in analogi somatostatina ter nekatera sodobnejša, predvsem tarčna zdravila.

Dopaminski agonisti (bromergokriptin, kabergolin) zavirajo izločanje PRL in praviloma povzročijo skrčenje ali celo izginotje prolaktinomov. Manj uspešni so pri zdravljenju akromegalije, v izjemnih primerih zmanjšajo tudi nekatere hormonsko neaktivne adenome.

Analoge somatostatina, oktreotid ali lanreotid, redkeje pa novejši pasireotid, uporabljamo za zdravljenje akromegalije, z njimi pa lahko zdravimo tudi nekatere hormonsko neaktivne adenome in TSH-adenome. Somatoprim je novi analog somatostatina, ki je učinkovitejši od ostalih somatostatinskih analogov. Subkutani oktreotid, ki je v fazi razvoja, bo omogočil lažje dajanje kot trenutna oblika za vbrizganje v mišico. Prav tako v klinično uporabo vstopa oralni oktreotid za vzdrževalno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje z oktreotidom ali lanreotidom (46, 47). Razvijajo tudi sintezne protismislene oligonukleotide, ki z vezavo na informacijsko RNK zavrejo sintezo proteinov in s tem blokirajo izražanje receptorja za STH (48).

Na kortikotropne tumorje učinkuje novejši somatostatinski analog pasireotid v monoterapiji ali v kombinaciji s kabergolinom. Novejša zdravila v razvoju za zdravljenje kortikotropnih adenomov so roskovitin, inhibitor ciklinsko odvisne kinaze, ki povzroči zaviranje proopiomelanokortina (POMC) in zato zmanjšanje tvorbe ACTH, in gefitinib, zaviralec receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), ki zmanjša sintezo ACTH v kortikotropnih tumorjih bolnikov z mutacijo USP8. Pri agresivnih kortikotropnih tumorjih so bili z delno učinkovitostjo uporabljeni temozolomid, bevacizumab, monoklonsko protitelo proti receptorju za žilni endotelijski rastni dejavnik (VEGF) in everolimus (49).

Temozolomid uporabljamo tudi v zdravljenju nemih agresivnih tumorjev hipofize in redkih hipofiznih karcinomov.

Če je hipofizni tumor ali njegovo zdravljenje povzročilo nastanek hipopituitarizma ali diabetesa insipidusa, bolniku nadomeščamo manjkajoče hormone.

Obsevanje

Radioterapija se priporoča, če kirurško zdravljenje tumorjev hipofize ni bilo uspešno, ali pri agresivnih tumorjih hipofize (radiološko invazivni, hitro rastoči ali glede na patohistološke kazalce, ki nakazujejo agresivnejšo naravo tumorja). Z radioterapijo lahko poleg adenomov hipofize zdravimo tudi druge. Opravi se v več (najmanj 20) frakcijah s skupnim odmerkom 40–45Gy. Posamezni žarki visokoenergetskega sevanja se usmerijo na majhno območje, vendar sevanje vključuje tudi zdravo okoliško tkivo. Učinki obsevanja na tumor se začnejo kazati po nekaj mesecih, dokončni uspeh pa je viden šele po več letih (50).

Stereotaktična radiokirurgija (SRS) je natančno zdravljenje z visokim odmerkom, ki je osredinjen na tumor. Izraz »stereotaktičen« izhaja iz dolgo uveljavljenih nevrokirurških tehnik in označuje metodo določanja položaja spremembe v možganih z uporabo zunanjega 3D koordinatnega sistema, ki temelji na metodi imobilizacije, običajno invazivnega nevrokirurškega stereotaktičnega okvirja glave. Pri SRS se lahko uporabljajo fotoni (*gamma knife*, LINAC, *cyber knife*) ali protoni. SRS oddaja več žarkov z visokimi gradienti, kar omogoča dobro ohranitev sosednjih struktur. Stereotaktična radiokirurgija z gama nožem (angl. *gamma knife*, GK) je namenjena zdravljenju manjših ostankov hipofiznih tumorjev, ki so dovolj oddaljeni od optične kiazme (51). Z računalnikom se usmerijo gama žarki iz izvora ^{60}Co , vgrajenega v čelado, ki jo namestijo bolniku na glavo, natančno na območje tumorja (52). Zaradi invazivne narave stereotaktičnega okvirja glave GK (kirurško pritrjenega na lobanjo) se zdravljenje z obsevanjem GK izvaja z eno frakcijo (51). *Cyber knife* (cyberski nož) oz. linearni pospeševalnik (LINAC) na robotski roki uporablja več ozkih fotonskih žarkov z nizko hitrostjo odmerka, ki jih je treba sešteti, da se ustvari porazdelitev odmerka, enakovredna tisti, ki jo dosežemo z drugimi tehnikami (53). Fotonska radioterapija se je v zadnjih desetletjih še izboljšala, Nastale so nove tehnike: slikovno-vođeno radioterapija (IGRT), volumetrično-modulirana terapija (VMAT) in spiralna tomo-terapija (54).

Terapija s protonskimi žarki je natančnejša in uspešnejša od klasičnega rentgenskega obsevanja. Protoni potujejo skozi tkivo v ravni črti, s hitrejšim padcem sevanja z oddaljenostjo od tumorja in odsotnostjo izhodnega odmerka (učinek Braggovega vrha). S protonsko terapijo zdrava tkiva ohranimo pred sevanjem zaradi manj difuzije sevanja. Redkeje se razvije hipopituitarizem, ker je mogoče delce usmeriti do milimetra natančno v globino. Ta vrsta obsevanja zahteva ciklotron, zato jo izvajajo le v nekaj centrih na svetu (55,56).

Incidenca novonastalega hipopituitarizma po konvencionalni radioterapiji pri bolnikih z recidivom ali ostankom adenoma hipofize doseže 30–100 % po 10-letnem spremljanju (57). Novejši podatki kažejo, da je mogoče s sodobnimi tehnikami obsevanja, kot je stereotaktična radiokirurgija, doseči dolgoročni nadzor tumorja z nižjo

pojavnostjo hipopituitarizma, ki ga povzroči obsevanje (10–40 % bolnikov po 5 letih) v primerjavi s konvencionalnimi tehnikami obsevanja (58). V veliki multicentrični mednarodni študiji so spremljali 1.023 bolnikov z adenomom hipofize z mediano spremljanja 51 mesecev po radiokirurgiji z nožem gama, v kateri je le 24,2 % bolnikov razvilo hipopituitarizem (59).

Po veljavnih smernicah je potrebno razmisliti o adjuvantni radioterapiji v primeru klinično pomembnega ostanka invazivnega tumorja s visokimi patološkimi označevalci (indeks Ki-67, število mitoz, imunodetekcija p53), ki močno nakazujejo agresivno naravo tumorja (50).

Opazovanje

Če incidentalom hipofize nima hormonske aktivnosti in ne povzroča hipopituitarizma, potem ga opazujemo. Če je manjši od 1 cm, MRI ponovimo čez 1, 2 in 5 let; če je večji od 1 cm, pa čez 6 mesecev, 1, 2 in 5 let (49).

Spremljanje

Po operaciji simptomatskega nefunkcionalnega tumorja hipofize naredimo MRI 3–4 mesece po operaciji. V primeru neradikalne operacije MRI ponavljamo na 1–2 leti prvih 5–10 let, nekateri po tem obdobju priporočajo občasno, manj pogosto MRI spremljanje do 20 let. Če tumor raste, ponovimo hormonsko testiranje in razmislimo o začetku zdravljenja s kabergolinom ali somatostatinskimi analogi. Enkrat letno ocenimo učinke uvedene terapije na rast tumorja. Bolnika po neradikalni operaciji nefunkcionalnih tumorjev hipofize spremlja tudi nevrokirurg, ki oblikuje dokončno shemo morfološkega sledenja in se v primeru rasti po potrebi odloči za ponovno operacijo ali obsevanje.

Po operaciji funkcionalnih tumorjev hipofize opravimo pooperativni MRI 3–4 mesece po operaciji, nato pa je spremljanje predvsem biokemično, MRI pa ponavljamo le v primeru dinamike v hormonskih izvidih ali pa, če se pojavijo lokalni znaki in simptomi.

Pri mikroprolaktinomom, pri katerem z dopaminskim agonisti dosežemo normalizacijo prolaktina, lahko opravimo do največ eno kontrolno slikanje z MRI čez 1–2 leti. Če prolaktin ob terapiji poraste, najprej preverimo bolnikovo sodelovanje, nato pa ponovimo MRI.

Pri makroprolaktinomom po uvedbi dopaminskega agonista ponovimo MRI čez 3–6 mesecev in nato na 1–2 leti do stabilizacije velikosti tumorja. Ko sta velikost makroprolaktinoma in koncentracije prolaktina ob zdravljenju stabilna, kontrolni MRI načeloma ni potreben. MRI pri makroprolaktinomom ponovimo, če prolaktin raste, če se pojavijo lokalni simptomi in znaki, pred načrtovano nosečnostjo, če načrtujemo ukinitve dopaminskih agonistov in približno 6 mesecev po ukinitvi dopaminskih agonistov (49).

LITERATURA

1. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(1): 81–117.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol* 2021; 23(8): 1231–51.
3. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101(3): 613–9.
4. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(5): 381–406.
5. Jensterle M, Jazbinsek S, Bosnjak R, et al. Advances in the management of craniopharyngioma in children and adults. *Radiol Oncol* 2019; 53(4): 388–96.
6. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA* 2023; 329(16): 1386–98.
7. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol* 1976; 15: 261–73.
8. Araujo-Castro M, Acitores Cancela A, et al. Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases. *Front Oncol* 2021; 11: 807040.
9. Knosp E, Steiner E, Kitz K, et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993; 33(4): 610–7.
10. Gaillard F, Sharma R, Khana F, et al. Knosp classification of cavernous sinus invasion by pituitary macroadenomas. Reference article, *Radiopaedia.org* (Accessed on 30 Aug 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-71525>.
11. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA* 2017; 317(5): 516–24.
12. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med* 2020; 382(10): 937–50.
13. Ntali G, Capatina C, Grossman A, et al. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4423–33.
14. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, et al. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(7): 2473–89.
15. Kobalka PJ, Huntoon K, Becker AP. Neuropathology of Pituitary Adenomas and Sellar Lesions. *Neurosurgery* 2021; 88(5): 900–18.
16. Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* 2022; 33(1): 6–26.

17. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1): 151–71..
18. Reincke M, Allolio B, Saeger W, et al. The “incidentaloma” of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA* 1990; 263(20): 2772–6.
19. Feldkamp J, Santen R, Harms E, et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clin Endocrinol* 1999; 51(1): 109–13.
20. Toini A, Dolci A, Ferrante E, et al. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients affected with pituitary incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(4): 363–9.
21. Djerassi A, Coutifaris C, West VA, et al. Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2): 591–4.
22. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol* 2006; 65(4): 524–9.
23. Hamblin R, Fountas A, Lithgow K, et al. Natural history of non-functioning pituitary microadenomas: results from the UK non-functioning pituitary adenoma consortium. *Eur J Endocrinol* 2023; 189(1): 87–95.
24. Curtò L, Trimarchi F. Hypopituitarism in the elderly: a narrative review on clinical management of hypothalamic-pituitary-gonadal, hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal axes dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2016; 39(10): 1115–24.
25. Regal M, Páramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol* 2001; 55(6): 735–40.
26. Abdelmannan D, Aron DC. Incidentally discovered pituitary masses: pituitary incidentalomas. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5(2): 253–64.
27. Jullien N, Saveanu A, Vergier J, et al. Clinical lessons learned in constitutional hypopituitarism from two decades of experience in a large international cohort. *Clin Endocrinol* 2021; 94(2): 277–89.
28. Qiao N. Excess mortality after craniopharyngioma treatment: are we making progress? *Endocrine* 2019; 64(1): 31–7.
29. Molitch ME, Cowen L, Stadiem R, et al. Tumors invading the cavernous sinus that cause internal carotid artery compression are rarely pituitary adenomas. *Pituitary* 2012; 15(4): 598–600.
30. Jho DH, Biller BMK, Agarwalla PK, et al. Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system. *World Neurosurg* 2014; 82(5): 781–90.

31. Johnston PC, Hamrahian AH, Weil RJ, et al. Pituitary tumor apoplexy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2015; 22(6): 939–44.
32. Randeve HS, Schoebel J, Byrne J, et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol* 1999; 51(2): 181–8.
33. Wang MTM, Meyer JA, Danesh-Meyer HV. Neuro-ophthalmic evaluation and management of pituitary disease. *Eye* 2024; 38(12): 2279–88.
34. Shih RY, Schroeder JW, Koeller KK. Primary Tumors of the Pituitary Gland: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2021; 41(7): 2029–46.
35. Hughes JD, Fattahi N, Van Gompel J, et al. Magnetic resonance elastography detects tumoral consistency in pituitary macroadenomas. *Pituitary* 2016; 19(3): 286–92.
36. Pruis IJ, Verburg FA, Balvers RK, et al. [(18)F]FET PET/MRI: An Accurate Technique for Detection of Small Functional Pituitary Tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2024; 65(5): 688–92.
37. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, et al. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2014; 21(5): 735–40.
38. Danesh-Meyer HV, Yoon JJ, Lawlor M, et al. Visual loss and recovery in chiasmal compression. *Prog Retin Eye Res* 2019; 73: 100765.
39. Schmalisch K, Milian M, Schimitzek T, et al. Predictors for visual dysfunction in non-functioning pituitary adenomas - implications for neurosurgical management. *Clin Endocrinol* 2012; 77(5): 728–34.
40. Barzaghi LR, Medone M, Losa M, et al. Prognostic factors of visual field improvement after trans-sphenoidal approach for pituitary macroadenomas: review of the literature and analysis by quantitative method. *Neurosurg Rev* 2012; 35(3): 369–78.
41. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2017; 8(3): 33–48.
42. Lachowicz E, Lubiński W, Gołowski W, et al. The electrophysiological tests in the early detection of the visual pathway dysfunction in patients with microadenoma. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2021; 143(2): 115–27.
43. Messerer M, Cossu G, George M, Thomas Daniel R. Endoscopic Endonasal Trans-sphenoidal Approach: Minimally Invasive Surgery for Pituitary Adenomas. *J Vis Exp* 2018; (131): 55896.
44. Inoue A, Kohno S, Ohnishi T, et al. Tricks and traps of ICG endoscopy for effectively applying endoscopic transsphenoidal surgery to pituitary adenoma. *Neurosurg Rev* 2021; 44(4): 2133–43.

45. Litvack ZN, Zada G, Laws ERJ. Indocyanine green fluorescence endoscopy for visual differentiation of pituitary tumor from surrounding structures. *J Neurosurg* 2012; 116(5): 935–41.
46. Christofides EA. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1217–25.
47. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* 2021; 24(1): 1–13.
48. Antunes X, Kasuki L, Gadelha MR. New and emerging pharmacological treatment options for acromegaly. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(12): 1615–23.
49. Gheorghiu ML, Negreanu F, Fleseriu M. Updates in the Medical Treatment of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab* 2020; 52(1): 8–24.
50. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(1): G1–24.
51. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102(4): 316–9.
52. Lasak JM, Gorecki JP. The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Otolaryngol Clin North Am* 2009; 42(4): 593–9.
53. Adler JRJ, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69(1-4 Pt 2): 124–8.
54. McLaren DS, Devi A, Kyriakakis N, et al. The impact of radiotherapy on the hypothalamo-pituitary axis: old vs new radiotherapy techniques. *Endocr Connect* 2023; 12(9): e220490.
55. Durante M, Loeffler JS. Charged particles in radiation oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(1): 37–43.
56. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(3): 532–9.
57. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocr Dev* 2009; 15: 1–24.
58. Minniti G, Flickinger J. The risk/benefit ratio of radiotherapy in pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(2): 101269.
59. Cordeiro D, Xu Z, Mehta GU, et al. Hypopituitarism after Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas: a multicenter, international study. *J Neurosurg* 2019; 131(4): 1188–96.

DOPOLNILNE TERAPIJE PRI SLADKORNI BOLEZNI TIPA 1 – NEINZULINSKI ANTIHIPERGLIKEMIKI IN CELOSTNO PRESNOVNO ZDRAVLJENJE

Špela Volčanšek, Klemen Dovč

IZVLEČEK

Kljub celoviti obravnavi in razširjeni uporabi novih tehnologij doseganje priporočenih ciljev vodenja sladkorne bolezni ostaja izziv za visok delež oseb s sladkorno boleznijo tipa 1 (SB1). Cilj dopolnilnega zdravljenja, tj. uporaba neinzulinskih antihiperglikemikov skupaj z inzulinom, je izboljšati nadzor glikemije in telesne mase, zmanjšati potrebo po inzulinu in preprečiti zaplete, kot so bolezni srca, ožilja in ledvic, a brez sočasnega povečanja tveganja za hipoglikemijo. Pramlintid, analog amilina, je trenutno edini odobreni način dopolnilnega zdravljenja SB1 v ZDA. Dapagliflozin, predstavnik skupine zaviralcev natrijevega kotransporterja-2 (SGLT2i), je imel kratko licenčno obdobje za uporabo pri SB1 v Evropi (2019–2021). SGLT2i so se izkazali za obetavne pri izboljšanju nadzora glikemije in zmanjšanju potreb po inzulinu pri SB1, vendar so potrebne še dolgoročneje raziskave, da bi v celoti razumeli njihove koristi in z njihovo uporabo povezana tveganja. Raziskane so bile tudi koristi dopolnilnega zdravljenja z metforminom, agonisti receptorjev GLP-1 (GLP1-RA) in drugimi zdravili iz inkretinske skupine. Vse več dokazov zaščitne vloge SGLT2i in GLP-1RA za bolezni srca in ledvic ter zmanjšanja bremena debelosti pri osebah s SB2 navdihuje raziskave njihovih možnih koristi pri populaciji s SB1. Ker se razširjenost debelosti in s tem t.i. *dvojne* sladkorne bolezni, povečuje, postaja pri osebah s SB1 obvladovanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni vse pomembnejše. Brisanje ločnic med avtoimunskimi in presnovnimi fenotipi povečuje možnost uspešnih terapevtskih pristopov v skladu z načeli individualizirane oskrbe. Največ pozornosti je bilo doslej namenjene podskupini oseb s SB1 in sočasno debelostjo ter osebam z ohranjenim delovanjem β -celic. Omejitve dosedanjih raziskav je zanašanje na HbA1c kot primarni opazovani dogodek. Nadomeščanje inzulina kot popravek sekrecijske okvare je sicer fiziološki pristop, vendar nemara preveč poenostavljen. V pregledu literature razpravljamo o spreminjajočih se trendih in vidikih presečišča med SB1 in debelostjo in nanizamo prikaz pomembnejših raziskav dopolnilnih načinov zdravljenja.

UVOD

Pojavnost in razširjenost sladkorne bolezni tipa 1 (SB1) se vztrajno povečujeta. V Evropi smo v zadnjih dveh desetletjih beležili kar podvojitev primerov SB1 pri otrocih, mlajših od 5 let, dodatno pa se povečuje tudi pojavnost in razširjenost novonastalega avtoimunskega diabetesa, ki se prvi pojavi v odrasli dobi (1). Po ocenah za SB1 oboli 15 na 100.000 oseb po vsem svetu, z najvišjimi deleži prebivalstva Severne Amerike in v skandinavskih državah ter najnižjimi po poročanju v Afriki (1). Na nezanesljivost teh ocen vpliva pomanjkanje podatkov, zlasti v državah z nizkim življenjskim standardom, in predvsem veliko število verjetno napačno razvrščenih oblik sladkorne bolezni (SB) po vsem svetu pa (1, 2). Poleg genetskih dejavnikov povečujejo tveganje za SB1 življenjski slog, socialno-ekonomske in okoljske razmere (3). Po drugi strani se je izoblikovala tudi natančnejša razvrstitev skupkov oz. vzorcev SB pod krovnim pojmom sladkorne bolezni tipa 2 (SB2). Za te skupke so značilne posebne klinične značilnosti, različno napredovanje bolezni in posebni dejavniki tveganja (4). Z razvrščanjem bolnikov v te skupine si raziskovalci prizadevajo bolje razumeti osnovne mehanizme bolezni in razviti bolj ciljno usmerjene strategije zdravljenja (4).

Po ključnih značilnostih se SB razvrščajo v 5 različnih podskupin, od katerih je prva, doslej znana kot SB1, ki je huda avtoimunska sladkorna bolezen (angl. *Severe Autoimmune Diabetes*, SAID), sledijo ostali fenotipi na spektru različnih stopenj neimunskega pomanjkanja inzulina, predvsem veliko število verjetno napačno razvrščenih oblik sladkorne bolezni (SB), vse do oblik z inzulinsko rezistenco (4).

Pri obravnavi SB1 je bil dosežen znaten napredek z razvojem novejših in hitrejših formulacij inzulina, glukoznega senzorja (angl. *continuous glucose monitoring*; CGM) in avtomatiziranih sistemov za dovajanje inzulina (angl. *automated insulin delivery*, AID) (5, 6). Kljub izboljšani dostopnosti do sodobnih tehnoloških pripomočkov pa natančna vseživljenjska obravnava SB in doseganje optimalnega dolgoročnega nadzora glikemije ostaja velik izziv za znaten del populacije s SB1 po vsem svetu (2, 7, 8). Povprečne ravni HbA1c v svetu znašajo med 8 % in 9 %, poleg tega pa natančen nadzor glikemije ne zadostuje za zmanjšanje splošnega zdravstvenega bremena SB1. Tudi pri osebah s SB1 z doseženo ciljno glikemijo ($\text{HbA1c} \leq 6,9 \%$) tveganje za smrt zaradi katerega koli ali zaradi srčno-žilnega vzroka ostaja dvakrat večje kot pri osebah iste starosti brez SB (9). Pri tem pa lahko sočasna prisotnost presnovnega sindroma zmanjša pozitivne učinke, ki jih je mogoče pripisati dobremu nadzoru glikemije (10, 11).

Dopolnilne terapije, opredeljene kot uporaba terapevtskih sredstev skupaj z inzulinom, ponujajo obetavno pot za izboljšanje glikemije in presnovnega zdravja v širšem pomenu besede, saj lahko obravnavajo pridružene dejavnike tveganja, zaplete SB in celo pridružene presnovne bolezni, kot je med drugim debelost. Dopolnilno zdravljenje je tudi ena od strategij za izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in zmanjšanja bremena SB (8, 10, 12–14). Glede na podatke registrov različnih starostnih populacij oz. držav dopolnilno zdravljenje prejema med 5 % in 13 % oseb s SB1 (8, 15).

Sopojavnost SB1 in presnovnega sindroma, poimenovanega *dvojni diabetes*, je v zadnjih letih deležna velike pozornosti (11, 16). Debelost je postala zelo pogosta pridružena bolezen oseb s SB1 in je povezana s povečano odpornostjo proti inzulinu ter tudi z večjim kardiometaboličnim tveganjem in pogostejšimi kroničnimi zapleti v primerjavi s posamezniki s SB1 z normalno telesno maso (11, 16). Prevalenca čezmerne telesne mase in debelosti pri SB1 se je razvila z roko v roki s trendi v splošni populaciji (8, 10, 12–14). Vendar pa podatki iz registrov iz ZDA in Evrope kažejo na še večje povečanje debelosti v več kohortah oseb s SB1 v primerjavi z osebami brez SB. Debelostno (obesogeno) okolje in bio-psiho-socialno breme, specifično za SB1, prispevajo k pojavu debelosti. Čezmerni prirast telesne mase pri otrocih je možen pospeševalnik SB1, ker bi stres v β -celicah in odpornost proti inzulinu v otroštvu lahko sprožila procese avtoimunosti. Povečanje telesne mase, ki ga povzroča inzulin, in kasnejša odpornost proti inzulinu, ki jo povzroča visoka telesna masa, zahtevata večje odmerke insulina, da se dosežejo glikemični cilji (11, 16), s čimer se začarani krog sklene. Zapleti SB1, kot sta nevropatija in retinopatija, lahko omejijo raven telesne dejavnosti. Zmanjšana telesna dejavnost pa je znan dejavnik tveganja za povečanje telesne mase. Nenazadnje tudi strah pred hipoglikemijo privede do obrambnega prehranjevalnega vedenja, ker posamezniki zaužijejo dodatne kalorije, da bi se izognili hipoglikemičnim dogodkom. Kljub temu pa je uporaba zdravil za nadzor telesne mase omejena, hkrati pa varnost in učinkovitost zdravljenja debelosti pri tej populaciji še ni dodobra raziskana (7, 11, 16). Priporoča se celovit pristop, vključno z uravnoveženim hipokaloričnim vzorcem prehranjevanja, redno telesno dejavnostjo in kognitivno vedenjsko terapijo, tudi z možnostjo vključitve farmakoterapije debelosti in presnovne kirurgije (7, 11, 16).

Precejšnje breme kronične ledvične bolezni in bolezni srca in ožilja pri SB1 poudarja potrebo po opredelitvi novih terapevtskih pristopov pri tej posebej ranljivi podskupini oseb s SB (11, 16, 17). Sodobno zdravljenje kronične ledvične bolezni (KLB) pri SB1 daje prednost nadzoru glikemije, zaviranju renin-angiotenzinskega sistema in nadzoru nad srčno-žilnimi dejavniki tveganja, vključno s krvnim tlakom, lipidi in telesno maso. Čeprav so te terapevtske strategije dokazano izboljšale rezultate pri bolnikih s SB1 in KLB, je ta populacija še vedno izpostavljena znatno povečanemu tveganju za ledvične zaplete in srčno-žilne dogodke. V zadnjih desetletjih je pri nadaljnjem zmanjševanju tega tveganja opaziti vendarle vsaj omejen napredek. Precejšnje breme kronične ledvične bolezni in bolezni srca in ožilja pri SB1 poudarja nujno potrebo po opredelitvi novih terapevtskih pristopov (18).

Tabela 1. Želene, dejanske in pričakovane lastnosti dopolnilnega zdravljenja SB1, povzeto po (14).

	Idealno dopolnilno zdravljenje	Pramlintid	Metformin	DPP-4i	SGLT-2i	GLP-IRA
Znižanje HbA1	✓	✓	X	X	✓	✓
Znižanje telesne mase	✓	✓	✓	X	✓	✓
Zmanjšana potreba po inzulinu	✓	✓	✓	?	✓	✓
Brez povečanja možnosti za hipoglikemije*	✓	✓	✓	✓	✓	?
Brez povečanja možnosti za ketozo, DKA*	✓	✓	✓	✓	X	✓
Brez neželenih učinkov na prebavila	✓	X	X	✓	✓	X
Srčno-žilna zaščita	✓	X	?možno†	X	?verjetno††	?verjetno†††

*z ustrezno prilagoditvijo odmerka insulina.

†nadomestni izidi in prenos vrednosti podatkov iz dognanj pri sladkorne bolezni tipa 2.

††prenos vrednosti podatkov iz dognanj pri sladkorne bolezni tipa 2 in posameznikih brez sladkorne bolezni.

†††prenos vrednosti podatkov iz dognanj sladkorne bolezni tipa 2.

Opomba: Samo pramlintid (ZDA), metformin (Francija) in ipragliflozin (Japonska) imajo trenutno dovoljenje za uporabo kot dopolnilno zdravljenje pri sladkorni bolezni tipa 1. Pripravka za zdravljenje debelosti semaglutid (registriran za starost 12 let in več) in tirzepatid (registriran za starost 18 let in več) nista kontraindicirana pri osebah s SB1 in sočasno debelostjo.

Legenda: DKA; diabetična ketoacidoza, GLP1-RA; agonisti receptorjev, SGLT2i; zaviralci natrijevega kotransporterja-2, DPP-4i; zaviralci dipeptidilpeptidaze-4.

MOŽNOSTI DOPOLNILNEGA ZDRAVLJENJA IN PREDSTAVNIKI SKUPIN ZDRAVIL

Metformin

Metformin, temelj zdravljenja SB2, ki je na trgu več kot 60 let (19), je bil pogosto preizkušen kot možno dopolnilno zdravljenje SB tipa 1 (SB1) (8, 10, 12–14). Čeprav se natančni mehanizmi metformina še vedno preiskujejo, pa glede na mehanistične in klinične raziskave izboljša občutljivost za inzulin in lahko prinese srčno-žilne koristi. Glavni argumenti v prid temu zdravilu so nizki stroški, pozitiven varnostni profil, njegova učinkovitost pri zniževanju ravni glukoze in pozitivni srčno-žilni podatki, ki večinoma izhajajo iz študije UKPDS. Učinek metformina na zniževanje glukoze pripisujemo predvsem zmanjšani glukoneogenezi v jetrih in povečanemu perifernemu privzemu glukoze, stimuliranemu z inzulinom, predvsem v skeletnih mišicah, z zaviranjem mitohondrijske dihalne verige in aktiviranjem z AMP aktivirane proteinske kinaze (20).

Dokazi metaanaliz sicer majhnih raziskav nakazujejo, da adjuvantno zdravljenje z metforminom pri SB1 vodi v znižanje telesne mase in odmerka inzulina s skromnim vplivom na HbA1c (8, 10, 12–14). Na podlagi teh ugotovitev je britanski NICE leta 2015 pogojno predlagal metformin za odrasle osebe s SB1 s čezmerno telesno maso za izboljšan glikemični nadzor ob omejevanju odmerka inzulina. Raziskava *TID Exchange Trial* je ugotovila skromne koristi pri nadzoru telesne mase in nižjih potrebah po inzulinu z metforminom pri čezmerno hranjenih mladostnikih, vendar so pomembni gastrointestinalni neželeni učinki vodili v pogosto opuščanje zdravljenja (8, 10, 12–14). Raziskava REMOVAL, številčno največja in najdaljša raziskava metformina v SB1 (21), se je osredinila na odrasle z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni je tudi edina vključevala srčno-žilne izide zdravljenja. V to multicentrično, dvojno slepo, s placebom nadzorovano raziskavo je bilo vključenih 428 odraslih s SB1 (starejših od 40 let) z vsaj 3 znanimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja. Primarni izid je ocenil napredovanje nadomestnega označevalca aterosklerotičnega procesa. Čeprav primarni izid (debelina intime-medie karotidne arterije; *angl.* cIMT) ni pokazal pomembne razlike med skupino, ki je prejela metformin in placebo, je raziskava nakazala, da bi metformin lahko deloval zaščitno pri progresu aterosklerotičnih procesov v žilni steni pri nekadilcih (21). Ta ugotovitev slikovito podkrepi škodljive učinke kajenja kot dejavnika tveganja za aterosklerozo pri SBT1. Dodatne koristi so vključevale znižanje telesne mase in zmanjšan celokupni dnevni odmerek inzulina. Kar zadeva mikrovaskularne zaplete, program REMOVAL ni pokazal razlike v napredovanju obstoječe retinopatije ali razvoju novo nastale retinopatije (21). Predvsem so uporabniki metformina znatno povečali (ocene) filtracijske sposobnosti ledvic (21). Vendar podatki o albuminuriji niso bili na voljo in kakršen koli pozitiven učinek metformina na mikrovaskularno bolezen pri SB1 ostaja posreden (21). Dokazi iz majhne randomizirane kontrolirane študije kažejo tudi na manjšo glikemično variabilnost pri uporabnikih metformina s SB1 (22).

Metaanaliza, ki povzema osem s placebom nadzorovanih raziskav uporabe metformina v SB1 (23), je pokazala znatno izgubo telesne mase (–2,4 kg), celokupnega

dnevnega odmerka inzulina ($-1,36$ IE) in izboljšanje LDL holesterola v skupini z metforminom. HbA1c in glukoza v plazmi na tešče ter tveganje za hipoglikemijo in diabetično ketoacidozo (DKA) se v preiskovanih skupinah niso razlikovali (23). Preiskovanci, ki so uporabljali metformin, so pogostejše izkusili neželene učinke (v prebavilih), zato je bila prekinitev uporabe pogostejše tej skupini v primerjavi s placebom (27 % intervencijske in 12 % skupine, ki je prejela placebo) (23). Pri osebah, zdravljenih z metforminom, je bilo pogostejše tudi pomanjkanje vitamina B12 (12 % proti 5 % v 3 letih), kar ni zanemarljivo glede na to, da so pri osebah s SB1 perniciozna anemija, celiakija in diabetična gastropareza dobro znana spremljevalna stanja (23).

Kljub ugotovitvam REMOVAL-a nedavne smernice ne priporočajo metformina za SB1 (razen v Franciji), vendar ostaja pogosto uporabljen v nekaterih regijah, t. i. *off label* ali nenamenska uporaba. Raziskovalni fokus se je preusmeril v raziskovanje novjših zdravil, ki se uporabljajo pri SB2 za morebitno spremembo namena v SB1 (8, 10, 12–14).

Pramlintid, analog amilina

Amilin se izloča hkrati z inzulinom iz celic beta kot odgovor na povišano raven glukoze v krvi. Ko se izloča amilin, upočasni praznjenje želodca, zavira sproščanje glukagona iz celic alfa trebušne slinavke in spodbuja centralno uravnavan občutek sitost. Pramlintid (biosintetični analog amilina) je FDA za uporabo pri SB1 odobrila že pred skoraj 20 leti na podlagi rezultatov randomiziranih kliničnih raziskav faze 3, ki so pokazale, da je pramlintid učinkovit pri zniževanju HbA1c, ob tem je bila njegova uporaba pri osebah s SB1 in prekomerno telesno maso povezana z izgubo telesne mase (24, 25). Glavna ovira za široko uporabo tega zdravila je, da je zanj dodatno potrebnih 3–4 podkožnih injekcij na dan, kar se je izkazalo za preveč omejujoče za veliko večino oseb s SB1. Novejše raziskave so usmerjajo v uporabo pramlintida v sistemu AID (26), a predvsem z željo zmanjšati potrebo po številu ogljikovih hidratov oz. se približati sistemu za popolnoma samodejno uravnavanje glukoze. V nedavni kratkotrajni klinični raziskavi, v katero je bilo vključenih 28 odraslih preiskovancev s SB1 (24 preiskovancev je raziskavo zaključilo), je bil dosežen čas v ciljnem območju (angl. *Time in Range*; TIR) 3,910 mmol/l oz. 70–80 mg/dl z uporabo popolne AID ter s sočasnim dovajanjem pramlintida in hitreje delujočega inzulina aspart 74,3 %, kar je bilo znatno ugodneje v primerjavi s hibridno AID brez pramlintida (78,1 %, $p=0,28$) (27).

Zaviralci SGLT2

Ledvice igrajo eno ključnih vlog pri natančnem uravnavanju ravni glukoze v telesu. Po filtraciji krvi v glomerulih glukoza preide iz plazme v proksimalne kanalčke. V njih se nahaja natrij-glukozni prenašalni sistem 2 (angl. *sodium glucose cotransporter 2*; SGLT2), ki posredujejo pri prenosu 90 % glukoze iz limfne celice v proksimalni kanalček in nazaj v krvni obtok. Preostalih 10 % reabsorpcije omogočijo SGLT1, ki se nahajajo predvsem v tankem črevesju, ledvicah, srcu in skeletnih mišicah. Zaviralci

SGLT1 ter predvsem SGLT2 (SGLT1i in SGLT2i) izkoriščajo ta mehanizem, preprečijo reabsorpcijo glukoze ter tako neodvisno od izločanja inzulina zmanjšajo raven glukoze v krvi ali zmanjšujejo potrebo po inzulinu (28). Prve SGLT2i (dapagliflozin, kanagliflozin) so odobrili za zdravljenje SB2 že pred približno desetletjem (29). Smernice priporočajo uporabo SGLT2i z metforminom ali brez njega kot začetno zdravljenje pri osebah s SB2 z večjim tveganjem za srčno popuščanje, kronično ledvično bolezen in/ali aterosklerotično srčno-žilno bolezen (30). Poleg tega se je izkazalo, da imajo SGLT2i tudi druge ugodne učinke pri posameznikih s SB2, vključno z zmanjšanim tveganjem za pomembne srčno-žilne dogodke in počasnejšim napredovanjem bolezni ledvic (29).

Leta 2015 je bila izvedena s placebom nadzorovano klinična raziskava, ki je preučevala učinkovitost in varnost dopolnilnega zdravljenja z uporabo SGLT2i kanagliflozina pri odraslih SB1, ki so imeli HbA1c nad priporočenimi vrednostmi (HbA1c 7,0–9,0 %). Skupno 351 udeležencev je bilo za obdobje 18 tednov razdeljenih v 3 skupine glede na dnevni odmerek kanagliflozina ter placeba. Rezultati študije so pokazali, da se je ob koncu opazovalnega obdobja pri večjem deležu uporabnikov kanagliflozina 100 mg in 300 mg znižal HbA1c za $\geq 0,4$ % (36,9 %, 41,4 % oz. 14,5 %, $p < 0,001$) v primerjavi s placebom. Poleg tega sta bila oba odmerka kanagliflozina povezana z zmanjšanjem skupnega dnevnega odmerka inzulina glede na izhodiščno vrednost, ob tem pa ni bilo razlik v pogostosti hipoglikemije. Ob tem so pri kanagliflozinu 100 mg in 300 mg v primerjavi s placebom opazili večjo pojavnost diabetične ketoacidoze (DKA) (4,3 %, ter 6,0 % v primerjavi z 0 %) (31).

Klinične raziskave *DEPICT* so se osredinile na dolgoročno uporabo dapagliflozina kot dopolnilnega zdravljenja pri odraslih SB1 (32, 33). V *DEPICT-1* so bili vključeni odrasli s SB1, stari med 18 in 75 let z izhodiščnimi vrednostmi HbA1c nad priporočenimi (7,5–10,5 %), udeleženci pa so prejeli dapagliflozin bodisi 5 mg, 10 mg ali placebo enkrat na dan skupno 52 tednov. Po 24-tedenskem obdobju (vključenih 758 preiskovancev) se je vrednost HbA1c pomembno znižala z uporabo obeh odmerkov dapagliflozina v primerjavi s placebom ($-0,42$ % in $-0,45$ %, $p < 0,0001$ za obe primerjavi); o podobnih rezultatih so poročali tudi po 52 tednih (razlika v primerjavi s placebom je bila $-0,33$ % oziroma $-0,36$ %). V 52-tedenskem obdobju je bilo zabeleženo pomembno zmanjšanje potrebe po inzulinu ter znižanju telesne mase z uporabo dapagliflozina, ponovno pa je bila poročana povečana pojavnost DKA v skupinah z dapagliflozinom 5 mg in 10 mg kot v skupini s placebom (4,0 %, 3,4 % v primerjavi z 1,9 %) (32, 33). Klinična raziskava *DEPICT-2* je bila po zasnovi podobna študiji *DEPICT-1*; rezultati tako kratkega 24-tedenskega obdobja kot tudi podaljšane obdobja, ki je skupaj trajalo 52 tednov, so bili v skladu s študijo *DEPICT-1*. Tako *DEPICT-1* kot *DEPICT-2* sta imeli v kratkem 24-tedenskem obdobju podskupino udeležencev, ki so uporabljali CGM, kjer je bilo opredeljeno pomembno izboljšanje TIR za oba odmerka dapagliflozina in v obeh kliničnih raziskavah (34, 35).

Sotagliflozin izstopa med SGLTi, ker je bil razvit kot dvojni zaviralec SGLT-1/2, z delovanjem na ledvicah in v prebavilih. To dvojno delovanje bi lahko zagotovilo več ugodnih učinkov, vključno z zmanjšanjem postprandialne glukoze, povečanim izločanjem

glukoze z urinom in postprandialnim sproščanjem GLP-1. V kliničnih preskušanjih *inTandem1-3* so preučevali učinke sotagliflozina pri odraslih s SB1. V multicentrični, dvojno slepi in s placebom kontrolirani klinični raziskavi *inTandem1* in *inTandem2* je bilo vključenih celokupno približno 800 odraslih s SB1 z izhodiščno vrednostjo HbA1c med 7,0 % in 11,0 % (36, 37). Preiskovanci so kot dopolnilno zdravljenje za obdobje 24 tednov prejeli sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg ali placebo. Z uporabo sotagliflozina 200 mg (−0,36 % in −0,37 %) ali 400 mg dnevno (−0,41 % in −0,35 %) v obeh raziskavah prišlo do pomembnega znižanja HbA1c v primerjavi s placebom ($p < 0,001$ za vse primerjave). Sotagliflozin je bil v obeh kliničnih raziskavah povezan s povečano pojavnostjo DKA. Drugi pogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bile mikotične okužbe spolovil in driska (35, 36). Klinična raziskava *inTandem3* je bila multicentrična, dvojno slepo klinična raziskava faze 3, ki je preučevalo delovanje 400 mg sotagliflozina dnevno v primerjavi s placebom pri 1.402 odraslih s SB1 v skupnem trajanju 24 tednov (38). Rezultati so pokazali, da je bistveno večji delež udeležencev (28,6 %) v skupini s sotagliflozinom v 24. tednu dosegel HbA1c $< 7,0$ % brez epizod hude hipoglikemije ali DKA v primerjavi s skupino s placebom (15,2 %, $p < 0,001$). Dodatno so opredelili znižanje telesne mase, sistoličnega krvnega tlaka, števila dnevnih odmerkov inzulina in manj primerov dokumentirane hipoglikemije z uporabo sotagliflozina v primerjavi s placebom. Pojavnost DKA je bila ponovno višja v skupini s sotagliflozinom kot v skupini s placebom (3,0 % v primerjavi z 0,6 %).

Klinične raziskave *EASE 1 do 3* so se osredinile na učinke dopolnilnega zdravljenja z empagliflozinom pri SB1. *EASE-1* je bila kratka (4-tedenska) s placebom nadzorovana pilotna študija, ki je vključevala 75 odraslih, pri katerih je empagliflozin pomembno povečal izločanje glukoze z urinom in znižal vrednost HbA1c (39). Raziskavi *EASE-2* in *EASE-3* sta bili multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični raziskavi, ki sta potekali 52 tednov (*EASE-2*) in 26 tednov (*EASE-3*) ter sta skupaj vključevali 1.707 udeležencev (40). Rezultati so pokazali pomembno znižanje HbA1c v skupini z empagliflozin 2,5 mg (−0,28 %), z empagliflozin 10 mg (−0,54 %) in v skupini z empagliflozinom 25 mg (−0,53 %) v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$ za vse 3 primerjave). Pomembno je, da so podatki glukoznega senzorja pokazali pomembno zvišanje TIR v skupini z empagliflozinom 10 in 25 mg v *EASE-2* (+12,2 % oziroma +12,5 %, oba $p < 0,0001$) in *EASE-3* (+10,7 % ($p < 0,0001$) oz. 7,4 % ($p < 0,01$)), medtem ko empagliflozin 2,5 mg ni pomembno vplival na TIR. Dodatno je prišlo do zmanjšanja telesne mase, skupnega dnevnega odmerka inzulina in znižanja sistoličnega krvnega tlaka pri vseh 3 odmerkih empagliflozina. Pojavnost DKA se je v primerjavi s placebom (1,2 %) povečala pri empagliflozinu 10 mg (4,3 %) in 25 mg (3,3 %), ne pa tudi pri empagliflozinu 2,5 mg (0,8 %). V skupini, ki je prejela empagliflozin 25 mg, je bil 1 smrtni primer, povezan predvsem z zapoznelo diagnozo in zdravljenjem DKA. V nasprotju s prej omenjenimi študijami so v raziskavi *EASE-3* pri odraslih bolnikih s SB1 preučevali tudi učinek majhnega odmerjanja SGLT2i poleg insulina. Majhni odmerki empagliflozina pomembno niso povzročili pogostejšega pojavljanja DKA, hkrati pa so zagotovili majhno, čeprav pomembno izboljšanje nekaterih glikemičnih izhodov. V dveh nedav-

nih kliničnih raziskavah, ki so vključevale odrasle s SB1, je bil empagliflozin uporabljen kot dopolnilno zdravljenje k sistemu AID (41, 42). Rezultati so pokazali, da je empagliflozin znatno povečal delež TIR v primerjavi s placebom, pri čemer raziskovalci niso opazili dogodkov DKA ali hude hipoglikemije. V eni od raziskav pa so bile zabeležene višje koncentracije ketonov pogostejše pri uporabi empagliflozina (41). Za celovitejšo oceno uporabnosti SGLT2i in sistema AID pa so potrebne nadaljnje raziskave v širšem obsegu in z daljšim trajanjem.

Pri učinku SGLT2i na odrasle s SB1 je mogoče opaziti poseben vzorec; SGLT2i izboljšajo glikemične rezultate, če se uporabljajo kot dodatek k insulinu, hkrati pa povečajo tveganje za neželene učinke, med katerimi je najpomembnejša DKA. Ker je DKA lahko življenjsko nevaren dogodek, tveganje za razvoj DKA med jemanjem SGLT2i omejuje njihovo uporabo pri odraslih s SB1. Mehanizem za nastanek DKA ob uporabi SGLT2i ni povsem pojasnjen. Domnevajo pa, da igrajo pri mehanizmu pomembno vlogo dehidracija in inzulinopenija. Z dehidracijo je prisotno povečano sproščanje glukokortikoidov in kateholaminov, kar povzroči lipolizo belega maščobnega tkiva in ketogenezo ob inzulinopeniji kot posledici znižane ravni glukoze v plazmi zaradi glukozurije, ki jo povzroča SGLT2i (30). V nedavni obsežni metaanalizi je bilo analiziranih 18 kliničnih raziskav, ki so preučevale delovanje 5h različnih SGLT2i in v katere je bilo vključenih 7.396 odraslih s SB1. Rezultati so pokazali, da izhodiščni indeks telesne mase (ITM), inzulinska rezistenca, zmanjšanje skupnega odmerka insulina glede na izhodiščno razmerje med inzulinsko občutljivostjo in dehidracijo vplivajo na tveganje za DKA in terapevtski odziv na SGLT2i (43). Raziskovalci so zaključili, da bi ti kazalniki lahko omogočili usmerjeno uporabo SGLT2i pri posameznikih s SB1 z največjo koristjo in najmanjšim tveganjem za DKA (47). Vse te klinične raziskave so vključevale odrasle s SB1, podatki o dopolnilni uporabi SGLT2i pri mladih s SB1 pa so omejeni (44, 45).

Čeprav se SGLT2i štejejo za zdravila za zniževanje glukoze pri SB, so v zadnjem obdobju v središču pozornosti, ker so številne klinične raziskave pokazale, da imajo ugodne možnosti pri drugih boleznih, ne glede na prisotnost hiperglikemije. Omeniti velja, da je nedavna študija pokazala potencial SGLT2i pri srčnem popuščanju z ohranjenim iztisnim deležem ter pri zmanjševanju tveganja za smrt zaradi ledvičnih ali srčno-žilnih vzrokov pri bolnikih s KLB (46). Poleg tega je nedavna obsežna metaanaliza 10 randomiziranih raziskav, v katero je bilo vključenih več kot 70.000 preiskovancev s SB in brez nje, pokazala, da je uporaba SGLT2i pri bolnikih z visokim tveganjem povezana s 33 % manjšim pojavom srčno-žilne smrti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (47).

Vloga pri zdravljenju SB tipa 1 tako zaenkrat ostaja negotova. Številne obsežne študije so potrdile učinkovitost SGLT2i kot dopolnilnega zdravljenja pri odraslih SB1 z izboljšanjem več kliničnih izhodov, vključno z zmanjšanjem HbA1c, zmanjšanjem skupnega potrebnega odmerka insulina, znižanja telesne mase in povečanjem TIR. Po drugi strani pa tveganje za razvoj evglikemične DKA ostaja pomemben omejitveni dejavnik, z izjemo zdravljenja z nizkimi odmerki empagliflozina, ki po doslej objavljenih podatkih ni povečalo incidence DKA. Evropska agencija za zdravila (EMA) in britanski

Nacionalni inštitut za zdravje in odličnost oskrbe (NICE) sta leta 2019 izdala pozitivni mnenji za uporabo dapagliflozina (EMA in NICE) in sotagliflozina (samo EMA) kot dopolnilno zdravljenje pri posameznikih s SB1 in $\text{ITM} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (48). Vendar sta bili priporočili EMA in NICE za dapagliflozin na zahtevo podjetja preklicani zaradi pomislekov glede povečanega tveganja za DKA, tako da je sotagliflozin ostal edini SGLT2i, odobren s strani EMA, ki se uporablja kot dopolnilno zdravljenje pri SB1. Ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) do zdaj še ni odobrila nobenega SGLT2i za uporabo pri SB1. Mednarodni konsenz, objavljen leta 2019, je predstavil strategije za zmanjševanje tveganja za DKA in evglikemično DKA pri posameznikih s SB1, ki uporabljajo SGLT2i. Ključni poudarki teh priporočil so bili; pomen izobraževanje tako zdravstvenega osebja kot tudi uporabnikov o spremljanju vrednosti ketonov, sposobnost ustreznega odziva na povišane vrednosti ketonov, ustrezno prilagajanje odmerkov inzulina kot tudi SGLT2i (najmanjši priporočeni) odmerek ob začetku zdravljenja, navodila za prekinitev zdravljenja s SGLT2i ter preprečevanje, prepoznavanje kliničnih znakov in zdravljenje DKA (49).

Zaviralci dipeptidilpeptidaze-IV (DPP-4i)

Glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1) in glukozno odvisni inzulinotropni polipeptid (GIP) sta inkretinska hormona, ki se sproščata iz tankega črevesa kot odziv na obrok. Ta inkretina delujeta sinergistično v spodbujanju izločanja inzulina. Zaviralci dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4i) so skupina zdravil, ki delujejo tako, da preprečujejo razgradnjo inkretinov, s čimer podaljšujejo njihovo aktivnost in povečujejo njihove glikemične učinke (50). Na podlagi karakterizacije njihovih vezavnih mehanizmov so identificirali 3 različne skupine DPP4i, in sicer saksagliptin, alogliptin in sitagliptin, od katerih vsaka predstavlja ločeni razred. DPP4i so odobreni za zdravljenje SB2, pri čemer jih odlikuje nevtralen vpliv na prirast telesne mase, nizko tveganje za hipoglikemijo in dobro prenašanje bolnikov. Raziskave srčno-žilne umrljivosti in obolevnosti (angl. *cardiovascular outcomes trials*; CVOT) so potrdile njihovo varnost, vendar niso ugotovile nobene koristi v zmanjšanju pomembnih srčno-žilnih dogodkov (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) (10). Uporaba saksagliptina je bila povezana z večjim tveganjem za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja (10). Medtem ko so DPP-4i dobro uveljavljeni kot terapevtska možnost za SB2, je njihova uporabnost pri obvladovanju SB1 in drugih avtoimunskih bolezni še vedno nedorečena (50).

Več manjših randomiziranih kontroliranih raziskav je raziskalo uporabo DPP-4i pri osebah s SB1 (8, 10, 12–14). Metaanaliza Guo et al. (51) je celovito ocenila 6 raziskav z različnim trajanjem, predstavniki skupine DPP-4i in populacijo preiskovancev. Medtem ko so ravni HbA1c ostale večinoma nespremenjene, je podskupina raziskav v metaanalizi poročala o majhnem, a statistično značilnem zmanjšanju dnevne potrebe po inzulinu pri osebah s SB1, ki so prejemale DPP-4i, v primerjavi s kontrolno skupino. Vendar pa se splošna kakovost dokazov, ki podpirajo učinkovitost DPP-4i pri SB1, šteje za nizko zaradi omejitev v zasnovi raziskav, predvsem pa zaradi majhnih velikostih

kohort (51). Poleg tega zdravljenje z dodatkom DPP-4i ni prineslo koristi v variabilnosti glukoze ali pogostnosti hipoglikemij ter ni izboljšalo hormonske protiregulacije v odzivu na hipoglikemijo (52).

Trenutni dokazi kažejo, da lahko DPP-4i nudijo zgolj omejene koristi za nadzor glikemije (merjeno s HbA1c) pri SB1 (8, 10, 12–14). Čeprav so v nekaterih raziskavah opisalo zmeren učinek na potrebo po inzulinu, nizka kakovost dokazov in odsotnost zmanjšanja HbA1c ne nudita prepričljivih dokazov za uporabo te skupine antihyperglikemikov (10,51).

Agonisti receptorjev GLP-1 (GLP1-RA)

GLP-1RA so razred zdravil s pomembno učinkovitostjo kot dopolnilno zdravljenje pri SB1 (8, 10, 12–14). Prvotno razviti sicer za SB2, pa imajo GLP-1RA mehanizme delovanja, ki imajo koristi tudi pri SB1 z minimalno preostalo funkcijo β -celic (10). Poleg avtoimunske posredovanega napredujočega pomanjkanja inzulina je za SB1 značilna tudi nenormalna supresija izločanja glukagona kot odziv na hiperglikemijo. Zato je poleg uporabe eksogenega inzulina zanimiva možnost uporaba inkretinskih peptidov, ki stimulirajo izločanje inzulina ter zavirajo izločanje glukagona (10). Osebe s SB1 imajo ohranjene odzive inkretinov; eksogeni GLP-1 zmanjša najvišjo raven glukoze po obroku za 45 %, ne glede na preostalo delovanje β -celic, medtem ko endogeni GLP-1 uravnava postprandialno glukozo prek več mehanizmov (53). GLP-1 je hormon, ki ga izločajo L-celice distalnega tankega črevesa in debelega črevesa. GLP-1 učinkuje z interakcijo z receptorjem GLP-1, izraženim v otočjih trebušne slinavke, pljučih, hipotalamusu, želodcu, srcu in ledvicah (54). Z njihovo uporabo povezano upočasnjeno praznjenje želodca vodi v počasnejšo absorpcijo ogljikovih hidratov in s tem dodatno prispeva k manjšim postprandialnim porastom glikemije. Preko učinkov na zmanjšanje apetita in povečana sitosti lahko GLP-1RA prispevajo k uravnavanju telesne mase (54). Ugotovljene srčno-žilne koristi GLP-1RA pri populacijah SB2 in tudi brez SB (54), obljublja možnost podobnih prednosti za osebe s SB1, vendar pa so potrebne nadaljnje raziskave, da bi dokončno potrdili to hipotezo (13). Dokazi, zbrani predvsem iz živalskih modelov, kažejo na vlogo GLP-1 pri povečanju proliferacije in diferenciacije β -celic ter zmanjševanju stopnje apoptoze β -celic (54). Slednje nakazuje možno vlogo pri ohranjanju mase β -celic in podaljšanju obdobja remisije pri SB1. GLP-1 zmanjšuje endotelno disfunkcijo, vnetje in oksidativni stres, ki ga povzročata tako hiperglikemija kot hipoglikemija (54).

Prelomne raziskave, kot sta ADJUNCT ONE (55), ki je vključevala 1.400 oseb s SB1, ki so bili naključno dodeljeni uporabi placeba ali liraglutida (v odmerku 1,8, 1,2 ali 0,6 mg) poleg zdravljenja z inzulinom in ADJUNCT TWO (56); z vključenimi 835 preiskovanci s SB1 so zagotovile klinične dokaze, ki podpirajo uporabo GLP-1RA pri SB1. Te raziskave so pokazale pomembno zmanjšanje celokupnega dnevnega odmerka inzulina ob sočasnem zdravljenju z liraglutidom v primerjavi s placebom. Poleg tega so v raziskavah ADJUNCT zabeležili od odmerka odvisno izgubo telesne mase in tudi

izboljšanje HbA1c pri preiskovancih, hkrati zdravljenih z liraglutidom (55, 56). Uporaba GLP-1RA v SB1 zahteva skrbno upoštevanje varnostnega profila, predvsem pozornost na neželene učinke prebavil, kot so slabost, bruhanje in spremembe v naravi stolice, ki so sicer odvisni od odmerka in hitrosti uvajanja inkretinov (56). Čeprav se v raziskavah z uporabo GLP-1RA možnost hipoglikemij ni bistveno povečala, lahko vplivajo na tveganje za hipoglikemijo in zahtevajo morebitne prilagoditve odmerkov inzulina. V podaljšani hiperglikemiji se lahko razvija ketonemija, kar je bilo opisano predvsem v ADJUNCT TWO; zlasti v skupini uporabnikov visokih odmerkov liraglutida (56).

Glikemične in presnovne koristi GLP-1RA – pri uporabi v vsakodnevni klinični praksi

Mohandas s sod. je objavil pregled literature, ki dokazuje glikemične in presnovne koristi predstavnikov GLP-1RA pri SB1 ter varnost njihove uporabe. 54 preiskovancev s SBT1 na dolgodelujočem GLP-1RA (semaglutid, dulaglutid, dolgodelujoči eksenatid ali albiglutid) je prejelo dopolnilno zdravljenje v povprečju 23 ± 5 mesecev (57). Ugotovili so znatno povečanje TIR za 12,15 % točke glede na izhodišče, pred uvedbo zdravljenja z GLP-1. Znatno skrajšanje časa v hiperglikemiji ter zmanjšanje variabilnosti glukoze se je odrazilo tudi v statistično značilnem znižanju HbA1c v povprečju za 0,71 % (57). Čas v področju hipoglikemije se je neznatno skrajšal, pričakovano so po uvedbi GLP-1RA dosegli zmanjšanje telesne mase za 3,2 kg (57). Dodatno so avtorji opisali manjšo pojavnost hospitalizacij zaradi DKA (57).

Metaanaliza avtorja Park s sod. je leta 2023 pregledala 24 raziskav s 4 različnimi GLP-1RA in je vključevala skupno 3.377 oseb s SB1. Verjetnost hude (OR 0,67; 95 % IZ, 0,43–1,04) ali hipoglikemije s simptomi (OR 0,89; 95 % IZ, 0,53–1,51) ni bila pomembno povečana. Liraglutid je imel najpomembnejše dokaze z velikostjo učinka na HbA1c ($-0,09$ %/mg), in z znižanjem celokupnega dnevnega odmerka inzulina ($-4,32$ E/mg) (12). V povprečju je uporaba liraglutida znižala telesno maso za 2,2 kg/mg, pri čemer je bilo z višjim odmerkom pričakovati večje povprečne izgube telesne mase in zmanjšanja celodnevne odmerka inzulina, vendar je bilo večanje odmerka povezano z večjo verjetnostjo slabosti (razmerje obetov; OR 6,5) in ketoze (OR 1,8). Osebe s SB1 z zaznavnimi ravnmi C-peptida so dosegle večje zmanjšanje HbA1c ($-0,51$ % v primerjavi z $-0,28$ %), medtem ko se upad telesne mase ni razlikoval glede na odsotnost ali prisotno rezidualnega izločanja lastnega inzulina (12).

Največji pregled podatkovnih baz, ki je bil objavljen leta 2023 (8), ponuja zanimive ugotovitve o trendih izgube telesne mase z zdravljenjem GLP-1RA pri večletni uporabi. Na podlagi časovno omejene analize so pokazali skromno zmanjšanje telesne mase z uporabo GLP-1RA v prvih 3 letih ($-2,7$ % izhodiščne telesne mase), ki pa se je po 5 letih ponovno dvignila nad izhodiščno (54). Te presenetljive ugotovitve so razlagali z dejstvom, da so bili za glikemični nadzor uporabljeni nižji odmerki GLP-1RA, kot se običajno uporabljajo v strategijah zmanjšanje telesne mase (54). Pomemben delež te kohorte je uporabljal dulaglutid (24 %) in eksenatid (13 %), ki sta manj učinkovi-

ta za redukcijo telesne mase v primerjavi z liraglutidom in semaglutidom (54). Delež preiskovancev je po 3 letih prekinil zdravljenje z GLP-1RA in v literaturi je opisano, da lahko posamezniki ponovno pridobijo 2 tretjini začetne izgube telesne mase po ukinitvi GLP-1 RA (54). Vendar pa so zabeležili vztrajno ($-0,5\%$) zmanjšanje HbA1c v kohorti GLP-1RA, podobno kot v randomiziranih kontroliranih raziskavah (12), pri čemer niso beležili razlik v incidenci hude hipoglikemije v primerjavi s splošno populacijo s SB1. Vendar pa zaradi omejene razpoložljivosti podatkov raziskava ni poročala o vsakodnevni hipoglikemijah. Akutni pankreatitis se ni pojavljal pogosteje v primerjavi z zdravljenjem s SGLT2i in s splošno populacijo s SB1 (54). Poročali so tudi o znatnem zmanjšanju celokupnega holesterola pri posameznikih s SB1, zdravljenih z GLP-1RA (54).

Glede na sorazmerno pozitiven varnostni profil z zmanjšanjem telesne mase in HbA1c, a brez povečanega tveganja za DKA, so GLP-1RA privlačno dopolnilno zdravljenje za osebe s SB1 (8). Omeniti velja, da 2 trenutno registrirana pripravka za zdravljenje debelosti semaglutid, registriran za starost 12 let in več, in tirzepatid, registriran za starost 18 let in več, nista kontraindicirana pri osebah s SB1 z debelostjo, s čimer se širijo možnosti zdravljenja za posameznike s SB1 in hkrati izrazito čezmerno telesno težo. To potrjujejo tudi mednarodni konsenz, ki predlaga, da lahko GLP-1 RA služijo kot učinkovito dodatno zdravljenje pri odraslih s SB1, ki uporabljajo sisteme AID (58). Uporaba GLP-1 RA lahko v povezavi z zdravljenjem z AID prinese številne koristi in spremeni čas odmerjanja insulina pred obroki, zmanjša potrebo po bolusu pred obrokom ali omogoči odmerjanje po obroku. Pri obrokih z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov lahko celo popolnoma odpravi potrebo po insulinu, če se sistem AID lahko prilagodi neizrazitemu porastu glukoze po obroku. Sočasna uporaba AID in GLP-1 RA omogoča varno povečanje telesne dejavnosti ob hkratnem zmanjšanju telesne mase (58). Poleg tega izboljšajo metabolično disfunkcijo, povezano s steatotično boleznijo jeter, in tudi metabolične fenotipe sindroma policističnih jajčnikov pri osebah s SB1 (58).

Agonisti GLP-1 + GIP – dvojni inkretini

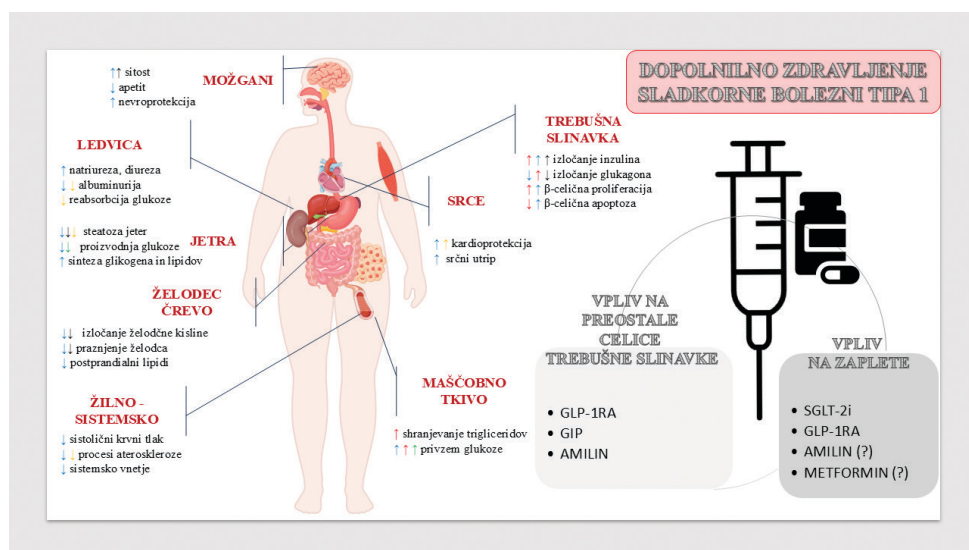
Dvojni inkretinski agonist tirzepatid je prvi predstavnik nove skupine antihiperglikemikov, ki je od maja 2022 odobren kot dodatek k nefarmakološkim ukrepom za izboljšanje nadzora glikemije pri odraslih s SB2, čemur je novembra 2023 sledila odobritev tirzepatida za kronično uravnavanje telesne mase pri odraslih z debelostjo ali čezmerno telesno maso in ≥ 1 zapletom debelosti (54, 59). Odobritev je bila podeljena na podlagi podatkov iz programa SURPASS, ki dokazujejo, da je tirzepatid v odmerku 15 mg dosegel za 1,6 % večje znižanje povprečnega HbA1c v primerjavi s placebom kot kateri koli način obravnave (enotirno zdravljenje). Tudi za 1,5 % bolj ga zniža kot placebo v kombinaciji z dolgodelujočim inzulinom (54, 59). V raziskavah SURMOUNT so po 72-tedenskem zdravljenju bolniki, zdravljeni s tirzepatidom 5 mg, 10 mg ali 15 mg enkrat tedensko, dosegli statistično značilno znižanje telesne mase v primerjavi s

tistimi, ki so prejeli placebo. Podatkov o osebah s SB1 trenutno primanjkuje. Toda retrospektivna opazovalna raziskava Shaha s sodelavci (60) je pokazala, da je tirzepatid povezan s pomembnim znižanjem HbA1c in telesne mase pri osebah s SB1 (60). Primarna opazovana dogodka sta bila znižanje HbA1c in sprememba telesne mase v odstotkih po 8 mesecih uporabe tirzepatida. Od 26 odraslih, vključenih v raziskavo, je bilo 54 % žensk, povprečna starost je bila 42 let, povprečni ITM pa $36,7 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$. Dokazali so znatno znižanje HbA1c s tirzepatidom, in sicer za 0,45 % po 3 mesecih in 0,59 % po 8 mesecih (60), pri čemer sta se pomembno zvišala TIR in Time In Tight Range (TIR: +12,6 %, $P = 0,002$; TITR, +10,7 %, $P = 0,0016$) (60). Prikazali so tudi pomembno znižanje telesne mase za 3,4 %, 10,5 % in 10,1 % po 3, 6 in 8 mesecih od začetku zdravljenja s tirzepatidom. Avtorji so navedli, da je tirzepatid sorazmerno varen ter ga preiskovanci dobro prenašajo (60).

Kombinacije dopolnilnih načinov zdravljenja

Možnost sočasne uporabe različnih komplementarnih dopolnilnih vrst zdravljenja je obetavna zlasti ob upoštevanju ugotovljenih koristi za srčno-žilno-ledvični sistem SGLT2i in GLP-1RA (8, 10, 12–14). Ena od možnih prednosti kombiniranja teh zdravil se nanaša na ketozo oz. ketoacidozo, neželeni učinek, ki je v literaturi opisan kot varnostni zadržek, povezan z uporabo SGLT2i. Domnevno bi ketonemijo lahko poslabšale povišane ravni glukagona. GLP-1RA, za katere je znano, da zavirajo izločanje glukagona, bi zato lahko ponudili kot strategijo za zmanjšanje tega zapleta dopolnilnega zdravljenja (10, 61).

Preiskovanci, ki so uporabljali kombinacijsko zdravljenje s SGLT2i in z GLP1-RA, so v raziskavi Al-Ozairi s sod. dosegli največji upad telesne mase in tudi največje izboljšave pri nadzoru glikemije ter celokupnem holesterolu in holesterolu z nizko gostoto (LDL) v primerjavi z izhodiščem (61). Povprečni (SD) odstotek izgube telesne mase po 12 mesecih je bil 4,4 % (6,0 %), 8,2 % (8,5 %) in 9,0 % (8,4 %) v skupinah SGLT2i, GLP1-RA in kombinaciji obeh zdravil. Znižanje HbA1c je znašalo 0,4 % (0,7 %), 0,3 % (0,7 %) in 0,6 % (0,8 %) v skupinah SGLT2i, GLP1-RA in kombinaciji obeh zdravil. Neželeni učinki so bili podobni v vseh skupinah in brez povečanega tveganja za diabetično ketoacidozo (61).



Slika 1. Učinki agonistov GLP-1, GIP, amilina, zaviralcev SGLT-2 in metformina.

Legenda: GLP1-RA; agonisti receptorjev, SGLT2i; zaviralci natrijevega kotransporterja-2, modra za GLP-1, rdeča za GIP, črna za amilin, oranžna za SGLT-2i, zelena za metformin.

ZAKLJUČKI

Globalni porast čezmerne telesne mase in debelost sta velika grožnja sodobnih družb, pri čemer osebe s SB1 niso izvzete. Ti dejavniki ustvarjajo prekrivanje v patofiziologiji SB1 in SB2, kar poudarja potrebo po presežanju togih klasifikacij in pristopanje k posamezniku prilagojenim oblikam zdravljenja za optimalen nadzor glikemije in uravnavanje telesne mase (8, 10, 12–14). Iskanje učinkovitih dopolnilnih zdravil ob inzulinu, ki lahko ne samo zmanjšajo srčno-žilna in ledvična tveganja, temveč tudi nadzirajo telesno maso, je ključnega pomena pri reševanju tega naraščajočega izziva pri obvladovanju SB1 (11, 17). Uporaba GLP-1RA in SGLT2i v SB1 je povezana s klinično pomembnimi koristmi. Zaključki opazovalnih raziskav kažejo, da ima lahko zdravljenje s SGLT2i na splošno večjo korist kot zdravljenje z GLP-1RA. Kombinirani učinek SGLT2i in GLP1-RA pa se je izkazal celo kot varnejši in najuspešnejši pri zmanjševanju telesne mase in HbA1c (8,10,12–14). Vendarle pa je DKA še vedno ogrožujoči zaplet pri zdravljenju s SGLT2i, ki zahteva skrbno izbiro in spremljanje bolnika ter individualizirano oceno razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja (8, 10, 12–14). V naslednjem desetletju bo tehnologija stalnega spremljanja glukoze postala standard oskrbe po vsem svetu, novejši senzorski sistemi pa lahko vključujejo merjenje ketonov in alarme za visoke ravni ketonov, kar omogoča zgodnje odkrivanje ketoze. Širok dostop do izboljšane spremljanja glukoze in ketonov bo verjetno spremenil razmerje med tveganjem in koristmi v korist dopolnilnih načinov zdravljenja (8, 10, 12–14).

Podskupine oseb s SB1, katerim bi lahko neinzulinska zdravila znatno prispevala pri nadzoru glikemije in preprečevanju zapletov, še ni mogoče opredeliti (8, 10, 12–14). Prepoznane podskupine, ki bi teoretično največ pridobila od dopolnilnega zdravljenja so osebe s SB1 in pridruženo debelostjo ter osebe z delnim preostalim delovanjem β -celic (8, 10, 12–14).

Med naštetimi in preizkušenimi zdravili pa nobeno ne izpolnjuje meril za opredelitev idealnega kandidata za dopolnilno zdravljenje, le malo pa jih je doslej izpolnilo merila za izdajo dovoljenja za klinično uporabo. To zato podkrepi spoznanje, da je za enkrat še neizpolnjena potreba po strategijah za izboljšanje nadzora glikemije in preprečevanje zapletov pri SB1, ki temeljijo na trdnih dokazih. Zato dopolnilno zdravljenje SB1 ostaja pomembno področje preteklih, trenutnih in prihodnjih raziskav.

LITERATURA

1. Harding JL, Wander PL, Zhang X, et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions. *Diabetes Care* 2022; 45(4): 994–1006.
2. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. Type 1 diabetes estimates in children and adults | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/t1d-index-2022/>
3. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl* 2016; 387(10035): 2340–8.
4. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(5): 361–69.
5. Huang ES, Sinclair A, Conlin P, et al. The Growing Role of Technology in the Care of Older Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2023; 46(8): 1455–63.
6. Schoelwer MJ, DeBoer MD, Breton MD. Use of diabetes technology in children. *Diabetologia* 2024; 67(10): 2075–84.
7. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; 44(11): 2589–625.
8. Anson M, Zhao SS, Austin P, et al. SGLT2i and GLP-1 RA therapy in type 1 diabetes and reno-vascular outcomes: a real-world study. *Diabetologia* 2023; 66(10): 1869–81.
9. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1972–82.

10. Aberer F, Pieber TR, Eckstein ML, et al. Glucose-Lowering Therapy beyond Insulin in Type 1 Diabetes: A Narrative Review on Existing Evidence from Randomized Controlled Trials and Clinical Perspective. *Pharmaceutics* 2022; 14(6): 1180.
11. Kueh MTW, Chew NWS, Al-Ozairi E, et al. The emergence of obesity in type 1 diabetes. *Int J Obes* 2024; 48(3): 289–301.
12. Park J, Ntelis S, Yunasan E, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Analogues as Adjunctive Therapy for Patients With Type 1 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 109(1): 279–92.
13. Mathieu C, Ahmadzai I. Incretins beyond type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023; 66(10): 1809–19.
14. Timmons JG, Littlejohn L, Boyle JG, et al. Recent developments in adjunct therapies for type 1 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2022; 31(12): 1311–20.
15. Seufert J, Lanzinger S, Danne T, et al. Real-world data of 12-month adjunct sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment in type 1 diabetes from the German/Austrian DPV registry: Improved HbA1c without diabetic ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(4): 742–6.
16. Koufakis T, Patoulis D, Zografou I, et al. Drawing lines in the sand: The growing threat of obesity in type 1 diabetes. *World J Diabetes* 2024; 15(5): 823–7.
17. Freeby M, Lane K. Treating obesity in type 1 diabetes mellitus - review of efficacy and safety. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2024; 31(1): 1–7.
18. Sridhar VS, Limonte CP, Groop PH, et al. Chronic kidney disease in type 1 diabetes: translation of novel type 2 diabetes therapeutics to individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024; 67(1): 3–18.
19. Janić M, Volčanšek Š, Lunder M, et al. Metformin: od mehanizmov delovanja do napredne klinične uporabe. *Zdrav Vestn* 2017; 86: 138–57.
20. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 616–25.
21. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8): 597–609.
22. Zhang X, Xu D, Xu P, et al. Metformin improves glycemic variability in adults with type 1 diabetes mellitus: an open-label randomized control trial. *Endocr Connect* 2021; 10(9): 1045–54.
23. Liu C, Wu D, Zheng X, et al. Efficacy and Safety of Metformin for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(2): 142–8.

24. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2004; 21(11): 1204–12.
25. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(4): 724–30.
26. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, et al. A Novel Dual-Hormone Insulin-and-Pramlintide Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care* 2020; 43(3): 597–606.
27. Tsoukas MA, Majdpour D, Yale JF, et al. A fully artificial pancreas versus a hybrid artificial pancreas for type 1 diabetes: a single-centre, open-label, randomised controlled, crossover, non-inferiority trial. *Lancet Digit Health* 2021; 3(11): e723–32.
28. Lunder M, Janić M, Šabovič M, et al. SGLT-2 inhibitors: a novelty in the treatment of type 2 diabetes. *Zdrav Vestn* 2018; 87(9–10): 493–505.
29. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61(10).
30. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2025; 48(Supplement_1): S181–S206.
31. Henry RR, Thakkar P, Tong C, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-on to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2258–65.
32. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2552–9.
33. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multi-centre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(11): 864–76.
34. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 1938–46.
35. Mathieu C, Rudofsky G, Phillip M, et al. Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 52-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(9): 1516–26.

36. Danne T, Cariou B, Banks P, et al. HbA1c and Hypoglycemia Reductions at 24 and 52 Weeks With Sotagliflozin in Combination With Insulin in Adults With Type 1 Diabetes: The European inTandem2 Study. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 1981–90.
37. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin in Combination With Optimized Insulin Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: The North American inTandem1 Study. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 1970–80.
38. Garg SK, Henry RR, Banks P, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 14; 377(24): 2337–48.
39. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(10): 928–35.
40. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2560–9.
41. Haidar A, Lovblom LE, Cardinez N, et al. Empagliflozin add-on therapy to closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes: a 2 × 2 factorial randomized crossover trial. *Nat Med* 2022; 28(6): 1269–76.
42. Pasqua MR, Jafar A, Kobayati A, et al. Low-Dose Empagliflozin as Adjunct to Hybrid Closed-Loop Insulin Therapy in Adults With Suboptimally Controlled Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Controlled Trial. *Diabetes Care* 2022; 46(1): 165–72.
43. Musso G, Sircana A, Saba F, et al. Assessing the risk of ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis and meta-regression. *PLoS Med* 2020; 17(12): e1003461.
44. Biester T, Aschemeier B, Fath M, et al. Effects of dapagliflozin on insulin-requirement, glucose excretion and β-hydroxybutyrate levels are not related to baseline HbA1c in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(11): 1635–9.
45. Biester T, Muller I, von dem Berge T, et al. Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The DAPADream study. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(2): 599–608.
46. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–61.
47. Bhattarai M, Salih M, Regmi M, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5(1): e2142078.
48. Adler AI, Ting S, Dent R, et al. NICE guidance on dapagliflozin with insulin for type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 750–1.
49. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care* 2019; 42(6): 1147–54.

50. Rahim K, Shan M, Ul Haq I, et al. Revolutionizing Treatment Strategies for Autoimmune and Inflammatory Disorders: The Impact of Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors. *J Inflamm Res* 2024; 17: 1897–917.
51. Guo H, Fang C, Huang Y, et al. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 184–91.
52. George PS, McCrimmon RJ. Saxagliptin co-therapy in C-peptide negative Type 1 diabetes does not improve counter-regulatory responses to hypoglycaemia. *Diabet Med* 2016; 33(9): 1283–90.
53. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual β -cell function. *Diabetes* 2011; 60(5): 1599–607.
54. Muzurović EM, Volčanšek Š, Tomšić KZ, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity/Metabolic Syndrome, Prediabetes/Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Current Evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2022; 27: 10742484221146371.
55. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(10): 1702–10.
56. Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(10): 1693–701.
57. Mohandas D, Calma J, Gao C, et al. Evaluating the Efficacy and Safety of Long-Acting GLP-1 Receptor Agonists in T1DM Patients. *Endocrines* 2023; 4(1): 93–101.
58. Shah VN, Peters AL, Umpierrez GE, et al. Consensus Report on Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists as Adjunctive Treatment for Individuals With Type 1 Diabetes Using an Automated Insulin Delivery System. *J Diabetes Sci Technol* 2024; 19322968241291512.
59. Kočeva A. Preboj v zdravljenju presnovnih bolezni. *Farmacevtski vestnik* 2023; 74(5): 353–61.
60. Akturk HK, Dong F, Snell-Bergeon JK, et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Adults With Type 1 Diabetes: A Proof of Concept Observational Study. *J Diabetes Sci Technol* 2024 Feb 5:19322968231223991
61. Al-Ozairi E, Irshad M, Taghadom E, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists combined with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce weight in type 1 diabetes. *Obesity* 2023; 31(3): 716–23.

OCENA SRČNO-ŽILNE OGROŽENOSTI PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

Miodrag Janić

IZVLEČEK

Sladkorna bolezen tipa 2 je pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, saj za 2- do 4-krat poveča ogroženost za srčno-žilne zaplete in neodvisno od drugih dejavnikov tveganja. Učinkovito uravnavanje glukoze v krvi in drugih dejavnikov tveganja, kot so debelost, dislipidemija, arterijska hipertenzija in kajenje, lahko zmanjša ogroženost za srčno-žilne dogodke za več kot 50 %. Toda treba se je zavedati, da kljub temu manj kot 20 % bolnikov dosega priporočene cilje zdravljenja. Ogroženost oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 je heterogena, zaradi česar je potrebna individualna ocena srčno-žilne ogroženosti in individualizirani pristop k njenem zmanjševanju. Sodobni pristopi ocenjevanja srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 vključujejo napovedne modele, kot je SCORE2-Diabetes, ki omogočajo individualno oceno 10-letne ogroženosti za srčno-žilne dogodke pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. Model vključuje specifične dejavnike tveganja, značilne za sladkorno bolezen, kot so starost ob diagnozi sladkorne bolezni, glikirani hemoglobin (HbA1c) in ocenjeno glomerulno filtracijo. Izračun ogroženosti je tudi prilagojen glede na srčno-žilno tveganje v posamezni evropski regiji. Srčno-žilno ogroženost oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 razvrsti v majhno, zmerno, visoko in zelo visoko. Osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 z dokazano aterosklerotično srčno-žilno boleznijo ali hudo okvaro tarčnih organov neposredno uvrščamo v kategorijo zelo visoke ogroženosti in zanje ocene SCORE2-Diabetes ne določamo. Omeniti velja, da je relativna srčno-žilna ogroženost pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 večja kot pri osebah s tipom 2, vendar napovedni model SCORE2-Diabetes zanje ni prilagojen in ga zato ne uporabljamo. Pri obvladovanju srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo je pomemben pravočasen in individualiziran pristop, pri čemer je ocena ogroženosti s pomočjo napovednih modelov v pomoč pri odločanju o intenziteti preprečevalnih, nefarmakoloških in farmakoloških, ukrepov za zmanjšanje ogroženosti. Na ta način je mogoče zmanjšati in odložiti pojav srčno-žilnih zapletov in doseči boljšo kakovost življenja oseb s sladkorno boleznijo tipa 2.

UVOD

Osebe s sladkorno boleznijo, predvsem tipa 2, so v primerjavi z osebami brez sladkorne bolezni, 2-dva do 4-krat bolj ogroženi za obolevnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni, predvsem koronarne bolezni, možgansko-žilne bolezni, periferne arterijske bolezni in srčnega popuščanja (1, 2). Prevalenca srčno-žilnih bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 znaša približno 32,2 %. Srčno-žilne bolezni so tudi glavni vzrok umrljivosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 in prispevajo približno k polovici vzrokov (3). V Sloveniji imajo srčno-žilne bolezni in zapleti tudi največji delež neposrednih stroškov, ki jih porabimo za zdravljenje zapletov pri osebah s sladkorno boleznijo. V letih 2019–2022 smo zanje povprečno porabili 35,33 milijonov evrov neposrednih stroškov letno, pri čemer je bil zabeležen trend naraščanja porabe iz leta v leto, in sicer na letni ravni povprečno za kar 21,2 % (4).

Dejavniki, ki vplivajo na povečano srčno-žilno ogroženost oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, so poleg hiperglikemije še odpornost na inzulin, debelost, dislipidemija, arterijska hipertenzija in kajenje ter mikrovaskularni zapleti sladkorne bolezni (diabetična ledvična bolezen, retinopatija, nevropatija) (5, 6). Učinkovito uravnavanje glukoze v krvi, ob tem pa obvladovanje še vseh omenjenih dejavnikov tveganja, je ključnega pomena za zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti oz. srčno-žilnih zapletov in umrljivosti pri osebah s sladkorno boleznijo. Podatki iz epidemioloških in kliničnih raziskav kažejo, da lahko pri osebah s sladkorno boleznijo uspešno obvladovanje več dejavnikov tveganja zmanjša ogroženost za srčno-žilne dogodke za več kot 50 %. Toda zastavljene cilje zdravljenja doseže manj kot 20 % oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 (7). Potreben je individualiziran in pravočasen pristop k obravnavi oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 z rednim spremljanjem dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete in oceno srčno-žilne ogroženosti ter zgodnje nefarmakološko in farmakološko usmerjeno ukrepanje za zmanjšanje ogroženosti. Na ta način je mogoče zmanjšati in odložiti pojav srčno-žilnih zapletov in doseči boljšo kakovost življenja oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 (6, 8).

SRČNO-ŽILNA OGROŽENOST OSEB S SLADKORNO BOLEZNIJO

Dolgo je veljalo, da je sladkorna bolezen tipa 2 po stopnji ogroženosti za srčno-žilne dogodke enaka kot pri koronarni bolezni pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Slednje je izhajalo iz finske raziskave, ki je bila objavljena leta 1998. V tej raziskavi so pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 v obdobju 7 let opazovanja ugotovili podobno stopnjo ogroženosti za miokardni infarkt in smrtnost zaradi srčno-žilnih vzrokov kot pri tistih, ki niso imeli sladkorne bolezni tipa 2, a so prej že utrpeli miokardni infarkt (9). Na podlagi zaključkov so avtorji predlagali, da bi vse osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 preventivno enako odločno obravnavali kot bolnike po miokardnem infarktu (6, 9). Ta raziskava je v času po objavi pomembno vplivala na strokovna priporočila oz. smernice. Pri vključeni populaciji v tej raziskavi je bilo povprečno trajanje sladkorne bolezni tipa 2 daljše od 10 let, približno polovica bolnikov pa je že prejela inzulin

(9). Kasneje so v presečni in kohortni raziskavi na Škotskem ugotovili, da imajo bolniki po miokardnem infarktu brez sladkorne bolezni večje tveganje za srčno-žilne dogodke kot osebe s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prej srčno-žilnega dogodka niso utrpele (10). Leta 2009 je bila objavljena meta-analiza raziskav, ki je preučevala, ali je sladkorna bolezen po stopnji ogroženosti enaka kot pri koronarni bolezni. Vključenih je bilo 13 raziskav, ki so v obdobju spremljanja 5–25 let skupno zajele 45.108 bolnikov v starosti 25–84 let. Izkazalo se je, da so imele osebe s sladkorno boleznijo, ki prej še niso utrpele miokardnega infarkta, za 43 % manjšo ogroženost za srčno-žilne dogodke kot osebe brez sladkorne bolezni, ki so že utrpele miokardni infarkt. V različnih raziskavah, ki so bile vključene v to metaanalizo, so bile upoštevane različne definicije sladkorne bolezni (v novejših raziskavah je npr. mejna vrednost za glukozo nižja), bolniki so imeli različne deleže sočasne prisotnosti bolezni in trajanje sladkorne bolezni tipa 2 (11). Ker pa je ta metaanaliza ovrgla trditve, da je ogroženost pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 enaka kot pri bolnikih s koronarno boleznijo brez sladkorne bolezni, je sledilo, da morajo odločitve o uvedbi preventivnih ukrepov za obvladovanje dejavnikov tveganja v primarni preventivi temeljiti na ustreznih ocenah srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo (individualiziran pristop) in ne na posplošenem pristopu k zdravljenju (6, 11), kar upoštevamo pri sodobni obravnavi sladkorne bolezni tudi danes.

Raziskava, ki je bolj neposredno pojasnila dejavnike, ki vplivajo na srčno-žilno ogroženost oseb s sladkorno boleznijo, je bila raziskava ARIC (angl. *Atherosclerosis Risk in Communities*). Ta je sicer potrdila ugotovitve škotske raziskave, da so imeli bolniki brez sladkorne bolezni po prebolelem miokardnem infarktu 1,9-krat večje tveganje za usodni ali neusodni miokardni infarkt ter 1,8-krat večje tveganje za smrt zaradi srčno-žilnih bolezni v primerjavi z osebami s sladkorno boleznijo tipa 2, ki predhodnega srčno-žilnega dogodka niso utrpele. Zanimivo pa je, da so imele osebe s sladkorno boleznijo, ki predhodnega srčno-žilnega dogodka niso utrpele, enako ogroženost za možgansko kap kot bolniki po miokardnem infarktu brez sladkorne bolezni. V tej raziskavi se je tudi izkazalo, da je kljub preklasifikaciji 558 bolnikov z novo ugotovljeno sladkorno boleznijo v skupino oseb brez sladkorne bolezni, razmerje tveganj za prej opisane zaplete ostalo enako. Prav tako se razmerje tveganj ni spremenilo, če so v analizo vključili osebe, ki so jih pred tem izključili zaradi invazivnega srčno-žilnega posega ali možganske kapi na začetku raziskave (12). Iz rezultatov je bilo mogoče sklepati, da je trajanje sladkorne bolezni verjetno pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne dogodke. Osebe s trajanjem sladkorne bolezni 10 let ali več, so imele podobno stopnjo srčno-žilne ogroženosti kot tisti brez sladkorne bolezni po prebolelem miokardnem infarktu (13). Več raziskav se je nato osredinilo še na ostale dejavnike, ki vplivajo na stopnjo srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo. V združeni raziskavi, ki je zajela kar 27.730 oseb (s sladkorno boleznijo ali brez nje), ki so utrpele srčno-žilni dogodek ali ne, so ugotovili, da je bila le pri 1/5 oseb s sladkorno boleznijo srčno-žilna ogroženost podobna kot pri bolnikih po prebolelem srčno-žilnem dogodku brez sladkorne bolezni. Dejavniki, ki so vplivali na povečano srčno-žilno ogroženost oseb s sladkorno boleznijo, pa so bili: visoke vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA1c), daljše trajanje

sladkorne bolezni in večje število predpisanih antihiperglikemičnih zdravil. Dodatni dejavniki so bili še ženski spol, bela rasa, nižja starost, povečana vrednost plazemskega C-reaktivnega proteina in trigliceridov ter zmanjšano delovanje ledvic (14).

Iz zapisanega je razvidno, da v sodobni diabetologiji ne moremo več govoriti o sladkorni bolezni kot ekvivalentu koronarne bolezni. Stopnja srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo je heterogena, zaradi česar je nujna individualna ocena srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, kar omogoča usmeritev odločanja o zdravljenju in preprečevanju srčno-žilnih bolezni (15). Do leta 2023 je večina svetovnih priporočil zagovarjala razvrstitev večine oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 v kategorije s povečano ogroženostjo za srčno-žilne bolezni. Zato je veliko oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 prejelo določeno preventivno zdravljenje, še preden so dosegli prag tveganja za srčno-žilne bolezni, ki bi te ukrepe upravičil (15, 16). V nadaljevanju opisujem sodobni pristop k oceni srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2.

OCENJEVANJE SRČNO-ŽILNE OGROŽENOSTI PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

Glede na neizpodbitno povezanost sladkorne bolezni in srčno-žilnih bolezni ter medsebojno vplivanje na izid pri bolnikih je izjemno pomembno, da bolnike s srčno-žilnimi boleznimi presegamo za sladkorno bolezen in da pri osebah s sladkorno boleznijo ocenimo srčno-žilno ogroženost in tveganje za ledvično bolezen (17). Evropsko kardiološko združenje (angl. *European Society of Cardiology*, ESC) periodično izdaja najnovejša priporočila za obravnavo srčno-žilnih bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo, ki vključujejo tudi oceno ogroženosti za srčno-žilne bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. Slednje omogoča informirano odločanje o zdravljenju teh bolnikov (18).

Več dostopnih algoritmov oz. napovednih modelov omogoča napovedovanje ogroženosti za srčno-žilne bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. Modeli napovedovanja ogroženosti, ki se uporabljajo za primarno preprečevanje srčno-žilnih bolezni v splošni populaciji, običajno ocenjujejo individualno ogroženost v obdobju 10 let. Zajemajo podatke o t.i. tradicionalnih dejavnikih tveganja, kot so starost, status kadilca, sistolični krvni tlak ter skupni holesterol in HDL-holesterol ter informacijo o prisotnosti sladkorne bolezni. Tako npr. točkovnik ogroženosti za prvi aterosklerotični srčno-žilni dogodek (19), ki ga priporočata Ameriško kardiološko združenje (angl. *American College of Cardiology*, ACC) in Ameriško združenje za srce (angl. *American Heart Association*, AHA), ni specifično ustvarjen za oceno srčno-žilne ogroženosti pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in upošteva le prisotnost ali odsotnost sladkorne bolezni, ne upošteva pa za sladkorno bolezen pomembnih dejavnikov, kot so njeno trajanje, urejenost (HbA1c), parametre delovanja ledvic in druge (18). Posledično je omenjeni napovedni model pri osebah s sladkorno boleznijo le zmerno učinkovit pri napovedovanju srčno-žilnih dogodkov (6, 19). Zato so raziskovalci snovali napovedne modele, specifične za sladkorno bolezen, ki so vključevali tudi za sladkorno bolezen specifične dejavnike tveganja. Samo z upoštevanjem le-teh je bilo mogoče zajeti znatne

razlike v ogroženosti med osebami s sladkorno boleznijo in tistimi brez nje. Kljub temu pa so imeli razpoložljivi napovedni modeli, specifični za sladkorno bolezen, pomembne omejitve, saj so imeli veliko tveganje pristranskosti, nato tudi vsi niso bili validirani pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, kot tudi niso bili vključeni v primerjavo s populacijami bolnikov; poleg tega so kazali slabšo možnost razločevanja stopenj ogroženosti, ki bi omogočala zanesljivo informirano odločanje o stopnji ukrepanja (20, 21). Snovalci napovednega modela SCORE2-Diabetes (angl. *Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Diabetes*) menijo, da niso bili optimizirani za uporabo v različnih evropskih populacijah, saj so bili razviti iz omejenega nabora opazovalnih oz. intervencijskih raziskav ter niso bili sistematično statistično prilagojeni, da bi odslikavali pomembne razlike v stopnjah pojavnosti srčno-žilnih bolezni med različnimi evropskimi državami (18, 20, 21). Da bi odpravili te omejitve, si je združenje ESC prizadevalo za razširitev regionalno prekvalificiranih evropskih modelov ogroženosti SCORE2 (namenjenih za navidežno zdrave osebe), kar bi omogočilo njihovo uporabo pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (18).

SCORE2-Diabetes

Oceno srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 40 – 69 let, brez znane aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali hude okvare tarčnih organov omogoča nov napovedni model SCORE2-Diabetes, ki je specifičen za osebe s sladkorno boleznijo tipa 2, (18). Namenjen je zdravnikom in drugim zdravstvenim strokovnjakom ter podaja individualno oceno 10-letne ogroženosti osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 za usodni ali neusodni srčno-žilni dogodek (miokardni infarkt, možgansko kap). Razvili so ga z razširitvijo algoritmov SCORE2, ki se uporabljajo pri osebah brez sladkorne bolezni, z uporabo podatkov iz 4 velikih evropskih populacij. V celoti so zajeli 229.460 oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 brez predhodne srčno-žilne bolezni (število srčno-žilnih dogodkov v vseh skupinah je znašalo 43.706). Poleg klasičnih dejavnikov tveganja, ki so bili enaki kot v modelu SCORE2 (starost, kajenje, sistolični krvni tlak ter skupni in HDL-holesterol), so bili vključeni še 3 dejavniki, specifični za sladkorno bolezen: starost ob postavitvi diagnoze sladkorne bolezni tipa 2, HbA1c in ocenjena glomerulna filtracija (oGF). SCORE2-Diabetes so statistično prilagodili (rekalibrirali) glede na umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni v 4 evropskih regijah. Tveganja v regijah so razvrstili v nizko, zmerno, visoko in zelo visoko tveganje. Slovenija se glede na srčno-žilno umrljivost, ki je leta 2015 znašala 143,3 na 100.000 oseb/leta po oceni Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organization*, WHO), uvršča v regijo z zmernim tveganjem. Nato je bila opravljena zunanja validacija v različnih evropskih kohortah (skupno 217.036 oseb s sladkorno boleznijo, število srčno-žilnih dogodkov 38.602), ki je pokazala, da SCORE2-Diabetes bolje opredeli ogroženost v primerjavi s SCORE2. Validacija je bila ocenjena kot dobra, saj je zadovoljivo korelirala z regijsko preračunano ogroženostjo. Dodatno so prikazali razporeditev ogroženosti med posameznimi evropskimi regijami (18).

Zaradi sodobnosti in specifičnosti se za osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 kljub odsotnosti natančne validacije pri neevropskih populacijah s sladkorno boleznijo tipa 2 zdi, da je trenutno to najbolj uporaben model za oceno srčno-žilne ogroženosti pri tej populaciji (15).

Vendar tudi napovedni model SCORE2-Diabetes ni brez pomanjkljivosti. Glede na to, da sta pojav srčnega popuščanja in periferne arterijske bolezni običajno prvi znak srčno-žilnih bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo (sledijo stabilna angina pectoris, miokardni infarkt in možganska kap) (22), je bilo pričakovati, da bi bila ravno ta 2 izida bolezni tudi vključena v novi napovedni model. Tega se zavedajo tudi njegovi snovalci, vendar navajajo, da gre za podatke, ki v bazah, na katerih je bil osnovan SCORE2-Diabetes, niso bili sistematično zajeti. Zato tudi niso bili vključeni v končno analizo. Avtorji so sicer opravili analizo občutljivosti glede napovedovanja teh dveh znakov srčno-žilnih bolezni, ki se je izkazala kot dobra, vendar pa lahko podceni ogroženost predvsem za srčno popuščanje in posledično dobrobit naprednega zdravljenja, ki ga bolniki s srčnim popuščanjem in/ali kronično ledvično boleznijo oz. tveganjem zanju, potrebujejo (18, 23). Dodatno snovalcem modela niso bili dostopni vsi podatki o uporabi zdravil v virih, ki so bili uporabljeni za razvoj in prekvalifikacijo modela. Odsotni so bili tudi podatki o družinski anamnezi srčno-žilnih bolezni, socialno-ekonomskem statusu in etnični pripadnosti oseb, zajetih v analize (18). Kritiki se sprašujejo, ali so zajeti vsi pomembni dejavniki tveganja, saj manjka na primer albuminurija, ki je poznan dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni in kronične ledvične bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. Podobno velja tudi za retinopatijo in nevropatijo, ki sta prav tako nedvomno povezani s pojavnostjo srčno-žilnih zapletov pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (23). Končno pa kritiki tudi ugovarjajo, da je večina analiziranih kohort iz zahodnoevropskih držav z dobro razvitim in dostopnim zdravstvenim sistemom. Znano je namreč, da izidi pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 v Evropi močno variirajo, klub opravljeni statistični prilagoditvi glede na veliko število dejavnikov tveganja (24).

SCORE2-Diabetes pa je kljub vsemu nov umerjen in validiran algoritem za napovedovanje 10-letne ogroženosti za srčno-žilne bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. Omogoča informirano odločanje glede na uvedbo preventivnih ukrepov pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, saj ima večjo natančnost in praktičnost za boljše prepoznavanje oseb s povečano ogroženostjo za srčno-žilne bolezni (18, 23). V vsakdanji klinični praksi ocena ogroženosti s SCORE2-Diabetes:

- na vizualen in praktičen način predoči terapevtu in osebi s sladkorno boleznijo stopnjo srčno-žilne ogroženosti, ki morda na prvi pogled ne bi bila očitna;
- olajša komunikacijo glede predstavitve stopnje ogroženosti z osebo s sladkorno boleznijo tipa 2;
- olajša orientacijo in odločanje glede intenzivnosti zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 in pridruženih dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete,

- olajša utemeljitev potrebe po uvedbi zdravljenja z določenimi skupinami zdravil oz. potrebe po dodatnih diagnostičnih oz. terapevtskih ukrepih.

Napovedni model SCORE2-Diabetes je dostopen v obliki aplikacije (25) ali v obliki tabel za analogno določitev ogroženosti, ki so v prilogi smernic ESC za obravnavo srčno-žilnih bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo (17).

V določenih kliničnih okoliščinah je oceno srčno-žilne ogroženosti izračunana s SCORE2-Diabetes potrebno dodatno presoditi, in sicer predvsem pri osebah, pri katerih so pomembni še dodatni dejavniki tveganja, ki niso vključeni v točkovalnik in jih imenujemo modifikatorji ogroženosti (družinska anamneza zgodnje srčno-žilne bolezni, neugodne socialno-ekonomske okoliščine ter nebele etnične skupine). Pri osebah, starejših od 70 let, je tudi potrebno dodatno upoštevanje sočasnih bolezni, t. i. kompetitivne ogroženosti in pričakovanega trajanja življenja, zato zanje SCORE-2 Diabetes ni več primeren (6, 18, 23).

OPREDELITEV OGROŽENOSTI OSEB S SLADKORNO BOLENIJO TIPA 2

Pri oceni srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 je pomembno upoštevati osebno in družinsko anamnezo, simptome in znake srčno-žilnih bolezni, izvide laboratorijskih in drugih diagnostičnih preiskav ter prisotnost aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali okvare tarčnih organov (17). Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 40–69 let, brez znane aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali hude okvare tarčnih organov, se po smernicah ESC za obravnavo srčno-žilnih bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo priporočna določitev 10-letne ogroženosti za usodne ali neusodne srčno-žilne zaplete s pomočjo napovednega modela SCORE2-Diabetes. Pri tej populaciji je potrebno opredeliti dejavnike tveganja za aterosklerotično srčno-žilno bolezen na individualni ravni. Za napovedovanje vseživljenjske ogroženosti za srčno-žilne zaplete pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 pa je mogoče uporabiti tudi algoritem DIAL2 (DIAbetes Lifetime), ki je tako kot SCORE2-Diabetes statistično prilagojen glede na stopnjo srčno-žilne ogroženosti posameznih evropskih držav (17, 26).

Osebe s sladkorno boleznijo, ki **nimajo** aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali hude okvare tarčnih organov, SCORE2-Diabetes razvrsti v 4 kategorije 10-letne srčno-žilne ogroženosti, in sicer (17):

- **majhna ogroženost**, če je izračunano tveganje manj kot 5 %,
- **zmerna ogroženost**, če je tveganje med 5 in 10 %,
- **velika ogroženost**, če je tveganje med 10 in 20 %, ter
- **zelo velika ogroženost**, če je izračunano tveganje 20 % ali več.

SCORE2-Diabetes prvič opredeli tudi kategorijo majhne srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, kamor se uvrščajo mlajše osebe s kratkim trajanjem

sladkorne bolezni in ohranjenim delovanjem ledvic. Doslej namreč smernice ESC za obravnavo srčno-žilnih bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo omenjene kategorije niso prepoznavale. zato so bile vse osebe s sladkorno boleznijo od diagnoze dalje uvrščene vsaj v kategorijo zmerne ogroženosti (16). Opisane meje ogroženosti služijo kot usmeritev za lažje odločanje glede intenzivnosti zdravljenja in dodatnih ukrepov za preprečevanje aterosklerotične srčno-žilne bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (27).

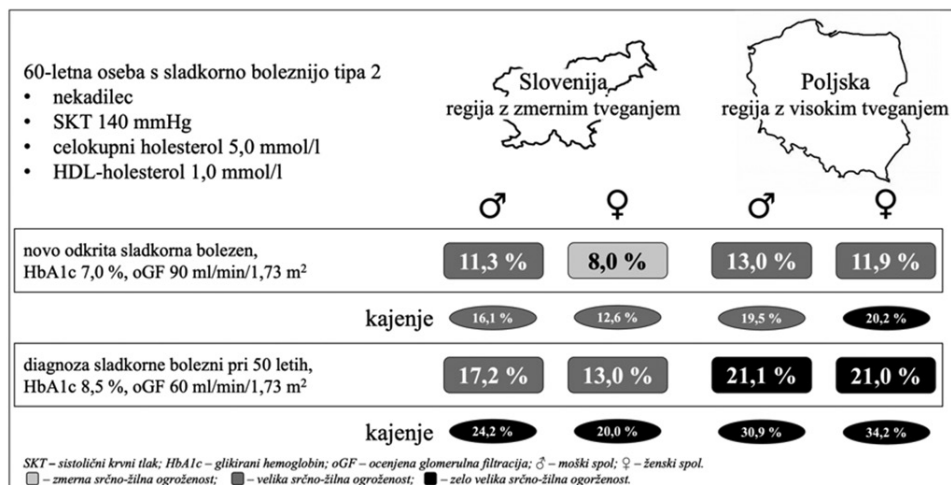
Če ima oseba s sladkorno boleznijo tipa 2 znano **aterosklerotično srčno-žilno bolezen** in/ali **hudo okvaro tarčnih organov**, je avtomatično uvrščena v kategorijo **zelo velike ogroženosti**. Pri njej se SCORE2-Diabetes ne določa (16, 17). Aterosklerotična srčno-žilna bolezen pa se definira, kakor sledi (16):

- klinično (simptomi, zapleti) – akutni koronarni sindrom, revaskularizacija, možganska kap/transitorni ishemični napad (TIA), anevrizma trebušne aorte, periferna arterijska bolezen;
- slikovno (vidna aterosklerotična bolezen) – invazivno, z računalniško-tomografsko angiografijo (CTA) (plaki, kalcijevo breme), ultrazvočna preiskava arterij (aterosklerotični plak, ne vključuje pa zveznih ocen, kot je debelina intime-medije).

Huda okvara tarčnih organov se definira z (16, 17):

- $\text{oGF} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ neodvisno od albuminurije **oz.**
- $\text{oGF } 45\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in mikroalbuminurija (razmerje albumin na kreatinin v urinu (angl. *urinary albumin-to-creatinin ratio*, UACR) $3\text{--}30 \text{ g/mol}$; stopnja A2) **oz.**
- proteinurija (UACR $> 30 \text{ g/mol}$; stopnja A3) **oz.**
- prisotnost mikrovaskularne okvare vsaj 3 različnih področij (npr. mikroalbuminurija (stopnja A2) + retinopatija + nevropatija).

Uporabnost in razločevanje ogroženosti s pomočjo SCORE2-Diabetes sta predstavljena s primerom na sliki 1.



Slika 1. Prikaz ocene srčno-žilne ogroženosti pri osebi s sladkorno boleznijo tipa 2 z različnimi dejavniki tveganja, specifičnimi za sladkorno bolezen iz Slovenije (država v regiji z zmernim tveganjem) ali Poljske (država v regiji z visokim tveganjem). Oseba z enakimi lastnostmi ima v regiji z visokim tveganjem izhodiščno večjo ogroženost kot v regiji z zmernim tveganjem; sorazmerni doprinos kajenja k ogroženosti je v državah z visokim tveganjem pri ženskah večji kot pri moških.

MODIFIKATORJI SRČNO-ŽILNE OGROŽENOSTI

Poleg običajnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni lahko določeni dodatni dejavniki ali okoliščine vplivajo na srčno-žilno ogroženost. Slednje imenujemo »modifikatorji srčno-žilne ogroženosti«. V določenih okoliščinah lahko izboljšajo oceno ogroženosti. Določitev modifikatorjev je lahko pomembna, če je ogroženost posameznika blizu mejne vrednosti za odločanje. V primerih majhne ali zelo velike srčno-žilne ogroženosti je manj verjetno, da bi dodatne informacije spremenile odločitve o obravnavi. Uporabljati jih je potrebno na obeh koncih spektra ogroženosti, torej ne samo za povečanje stopnje ogroženosti, pač pa tudi za njeno zmanjšanje, kadar modifikator deluje ugodno (16).

Najpogostejši potencialni modifikatorji ogroženosti so psihosocialni dejavniki, etnična pripadnost, krhkost, družinska anamneza, genetika, socialno-ekonomske okoliščine, okoljska izpostavljenost, določeni biološki označevalci krvi in urinu ter sestava telesa (16). Opis posameznih presega možnost obsega tega poglavja. Nekaj več besed je potrebno nameniti slikovnim preiskavam za odkrivanje t. i. subklinične (nemanifestne) ateroskleroze (16). Predvsem s slednjimi se namreč zelo pogosto srečujemo v vsakdanji klinični praksi; nemalokrat jih osebe ali bolniki opravljajo samoiniciativno. Uporabljale naj bi se z namenom zgodnejšega preprečevanja oz. odložitve zapletov/pojava srčno-

-žilnih bolezni. Gre namreč za slikovno prepoznavo bolezni, preden se le-ta pokaže kot klinični dogodek ali smrt. Večina preiskav, ki se opravljajo v te namene, temelji na ultrazvočnem odkrivanju plakov ali ugotavljanju kalcijevega bremena v koronarnih arterijah, redkeje pa na določanju gleženjskega indeksa (6, 28).

Smernice ESC za obravnavo srčno-žilnih bolezni pri osebah s sladkorno boleznijo odsvetujejo sistematično uporabo modifikatorjev ogroženosti, pozivajo pa k upoštevanju določenih prej opisanih okoliščin v kontekstu individualizirane obravnave osebe s sladkorno boleznijo (17). V primeru mejnih vrednosti ogroženosti smernice ESC za preprečevanje srčno-žilnih bolezni iz leta 2021 za izboljšanje razvrstitve ogroženosti v klinični praksi in za lažje odločitve o zdravljenju dopuščajo določitev kalcijevega bremena v koronarnih arterijah. Kadar ocena kalcijevega bremena v koronarnih arterijah ni na voljo ali ni izvedljiva, se kot alternativa dopušča tudi ultrazvočno odkrivanje plakov v karotidnih arterijah. Tudi te smernice pa odsvetujejo rutinsko določanje drugih, predvsem genetskih modifikatorjev ogroženosti, krvnih ali urinskih bioloških označevalcev ter drugih preiskav žilja ali drugih slikovnih metod (računalniška tomografija koronarnih arterij, ocena arterijske togosti, gleženjski indeks idr.), razen prej omenjenih 2 metod (16).

OBVLADOVANJE SRČNO-ŽILNE OGROŽENOSTI PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

Pri obvladovanju srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 je ključnega pomena individualiziran preventivni pristop:

1. prepoznava oz. določitev stopnje srčno-žilne ogroženosti osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 (uporaba napovednega modela SCORE2-Diabetes),
2. komunikacija stopnje ogroženosti in njenega pomena z osebo s sladkorno boleznijo tipa 2,
3. pravočasna uvedba ustreznega zdravljenja z vzporedno obravnavo vseh odločilnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni ter uvedbo zdravil z dokazano dobrobitjo za srčno-žilni in ledvični sistem,
4. dosledno spremljanje in ocenjevanje doseganja zelenih ciljev zdravljenja,
5. spremljanje bolnikovega soelovnja (adherence) pri zdravljenju, ter
6. optimizacija uvedenega zdravljenja brez odlašanja (izogibanje t. i. »klinični inerciji«).

Obvladovanje srčno-žilne ogroženosti temelji na postopnem povečevanju ukrepov glede na začetno ogroženost, kar pomeni, da so ukrepi pri tistih z manjšo ogroženostjo manj intenzivni, medtem ko za tiste z največjo ogroženostjo uporabimo vse najbolj intenzivne razpoložljive ukrepe. Opisani pristop dolgoročno prispeva k preprečevanju oz. zmanjšanju srčno-žilnih zapletov pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (16, 17, 27, 29).

Ne glede na izračunano srčno-žilno ogroženost vsem osebam s sladkorno boleznijo tipa 2 priporočamo zdrav življenjski slog, ki zajema priporočila za redno telesno dejavnost, zdravo prehrano, obvladovanje (zmanjšanje telesne mase in opustitev kajenja (17, 27). Dodatno je potrebno uvesti farmakološko zdravljenje hiperglikemije, ki temelji na najsodobnejših smernicah (30, 31). Pri sodobni obravnavi sladkorne bolezni tipa 2 je v ospredju tudi aktivno ukrepanje za zmanjšanje ogroženosti za srčno-žilne bolezni in zaplete, tj. t.i. multifaktorsko zdravljenje. Poudarek se je premaknil iz usmerjenega zgolj v nadzor glikemije na z dokazi podprto zdravljenje za zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti. Obravnavati je treba vse dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni z uvedbo zdravljenja s statini in nestatinskimi zdravili za zniževanje LDL-holesterola (ciljne vrednosti se glede na ogroženost razlikujejo), z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali blokatorjev angiotenzinskih receptorjev ter z upoštevanjem bolj visokih ciljev pri sistoličnem krvnem tlaku v primerjavi z osebami brez sladkorne bolezni. Odločitev o uvedbi antitrombotičnega zdravljenja temelji na sočasnih indikacijah. Acetilsalicilna kislina se v primarni preventivi priporoča le v redkih kliničnih okoliščinah (27).

Zaviralce natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (angl. *sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2) in agoniste receptorjev glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) v sodobni diabetologiji obravnavamo kot razširitev temeljnega zdravljenja oseb s sladkorno boleznijo tipa 2. Na podlagi obsežnih podatkov iz randomiziranih kontroliranih raziskav pa smernice ESC priporočajo predpisovanje tako zaviralcev SGLT2 kot agonistov receptorjev GLP-1 za zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 glede na stopnjo srčno-žilne ogroženosti, kar prikazuje Tabela 1. Kot je razvidno iz tabele, je pri osebah z zelo veliko ogroženostjo, aterosklerotično srčno-žilno boleznijo in/ali hudo okvaro tarčnih organov nedvomno smiselno takojšnje sočasno zdravljenje z zaviralci SGLT2 in agonisti receptorjev GLP-1, in sicer neodvisno od urejenosti sladkorne bolezni. Ob odsotnosti aterosklerotične srčno-žilne bolezni in/ali hude okvare tarčnih organov ter pri preostalih stopnjah ogroženosti pa je vsekakor ključnega pomena uporaba varnih antihiperglikemičnih zdravil z majhnim tveganjem za hipoglikemije in ugodnim varnostnim profilom za srčno-žilne zaplete (17).

Tabela 1. Stopnje ogroženosti in priporočeno neinzulinsko antihiperglikemično zdravljenje. Prirejeno po (17).

Stopnja ogroženosti	Ogroženost, izračunana s SCORE2-Diabetes / pridružena stanja	Priporočeno neinzulinsko antihiperglikemično zdravljenje		
		Priporočeno zdravilo prve izbire	Priporočena nadgradnja	
Majhna	SCORE2-Diabetes < 5 %	Metformin	Zaviralec SGLT2 in/ali agonist receptorjev GLP-1 in/ali zaviralec DPP-4 in/ali gliklazid	
Zmerna	SCORE2-Diabetes 5 – 10 %	Metformin	Agonist receptorjev GLP-1 in/ali zaviralec SGLT2 in/ali zaviralec DPP-4 in/ali gliklazid	
Velika	SCORE2-Diabetes 10 – 20 %	Metformin in/ali agonist receptorjev GLP-1 in/ali zaviralec SGLT2	Zaviralec DPP-4 in/ali gliklazid	
Zelo velika	SCORE2-Diabetes ≥ 20 % brez ASŽB ali hude okvare tarčnih organov	Metformin in/ali agonist receptorjev GLP-1 in/ali zaviralec SGLT2	Zaviralec DPP-4 in/ali gliklazid	
	ASŽB in/ali huda okvara tarčnih organov	Injekcijski agonist receptorjev GLP-1 IN zaviralec SGLT2*	Metformin	Zaviralec DPP-4 in/ali gliklazid

SGLT-2: natrij-glukozni prenašalni sistem 2; GLP-1: glukagonu podobni peptid-1; DPP-4: dipeptidil peptidaza-4; ASŽB: aterosklerotična srčno-žilna bolezen; huda okvara tarčnih organov: ocenjena glomerulna filtracija (oGF) < 45 ml/min/1,73 m² neodvisno od albuminurije **ALI** oGF 45–59 ml/min/1,73 m² in mikroalbuminurija (razmerje albumin na kreatinin v urinu (UACR) 3–30 g/mol; stopnja A2) **ALI** proteinurija (UACR > 30 g/mol; stopnja A3) **ALI** prisotnost mikrovaskularne okvare vsaj treh različnih področij (npr. mikroalbuminurija (stopnja A2) **IN** retinopatija **IN** nevropatija); *neodvisno od izhodiščnega HbA1c.

SRČNO-ŽILNA OGROŽENOST PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 1

Tudi osebe s sladkorno boleznijo tipa 1 pogosto zbolevajo in umirajo zaradi srčno-žilnih bolezni (32). Njihova relativna srčno-žilna ogroženost je večja kot pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. Epidemiološke raziskave kažejo, da imajo osebe s sladkorno boleznijo tipa 1 v povprečju za 11–13 let krajšo življenjsko dobo od oseb v splošni populaciji (33), pri čemer gre za večji delež izgubljenih let življenja na račun srčno-žilnih bolezni pri ženskah in pri moških (34, 35). Absolutna ogroženost za srčno-žilne zaplete in umrljivost je največja pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 in z že razvitimi

mikrovaskularnimi zapleti (predvsem ledvičnimi). Močno je odvisna od starosti (manjši starosti ob začetku bolezni), večja pa je tudi pri osebah s slabšim socialnim statusom.

Vzroki povečane srčno-žilne ogroženosti oseb s sladkorno boleznijo tipa 1 še niso povsem pojasnjeni, saj so mehanizmi lahko drugačni od tistih, ki so značilni za osebe s sladkorno boleznijo tipa 2. Osebe s sladkorno boleznijo tipa 1 so izpostavljene klasičnim dejavnikom tveganja (s kvalitativnimi in funkcionalnimi motnjami lipoproteinov) za srčno-žilne bolezni. Vse več je tudi čezmerno prehranjenih in debelih, poleg tega pa še več z dolgotrajnejšo hiperglikemijo (tudi s hipoglikemijo in večjo variabilnostjo glikemije), ki spodbujajo vse stopnje aterosklerotičnega procesa. Dodatno opisujejo tudi vpletanje disfunkcionalnega imunskega sistema, ki je značilen za sladkorno bolezen tipa 1 (36).

Ocena srčno-žilne ogroženosti pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 ne temelji na izračunu s pomočjo točkovnika SCORE2-Diabetes, pač pa na starosti in oceni prisotnosti števila dejavnikov tveganja oz. okvare tarčnih organov (16). Prav tako so sodobna antihiperglikemična zdravila z dokazano dobrobitjo za srčno-žilni in ledvični sistem (zaviralci SGLT2, agonisti receptorjev GLP-1) pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 zaenkrat še kontraindicirana. Tako okrepi temeljijo na dokazih za strogo urejanje glikemije in obvladovanje klasičnih dejavnikov tveganja (32). Zato se veliko obeta od napovedujoče se raziskave Steno-1, katere primarni rezultat bo ugotovitev, ali je multifaktorski pristop pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 boljši od standardne oskrbe in ali vpliva na pojavnost velikih srčno-žilnih dogodkov in hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja. Osebe s sladkorno boleznijo tipa 1 bodo v raziskavi poleg optimalne obravnave dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni prejemale še zdravila z dokazano dobrobitjo za srčno-žilni in ledvični sistem pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (acetilsalicilna kislina, injekcijski semaglutid, zaviralec SGLT-2, sotagliflozin, ter finerenon, nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptorjev) (37).

ZAKLJUČEK

Ocena srčno-žilne ogroženosti pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 je ključnega pomena za pravočasno uvedbo ustreznih preprečevalnih ukrepov za učinkovito zmanjšanje srčno-žilnih zapletov in izboljšanje kakovosti življenja. Zanesljivo oceno ogroženosti pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, ki nimajo dokazane aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali hude okvare tarčnih organov, nam omogoča napovedni model SCORE2-Diabetes. Gre za orodje, ki olajša vsakdanjo klinično prakso in omogoča individualizirani pristop k celostni obravnavi oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, saj lahko olajša odločitve glede vrste in intenzivnosti preprečevalnih ukrepov. Dodatno nam bo tudi izboljšalo oceno kakovosti lastnega dela, saj bomo s postavitvijo okvirnih meril lahko ocenjevali, kako pravočasno, ustrezno in dosledno uvajamo preventivne ukrepe v populaciji bolnikov, ki jih zdravimo. Poleg tega pa bomo lahko vpliv uvedenih ukrepov na srčno-žilno ogroženost pri posamezniku tudi sproti spremljali.

LITERATURA

1. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–22.
2. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(6): 537–47.
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 83.
4. Bonca PD, Gavric D, Jansa K, et al. Direct diabetes-related healthcare expenditures in Slovenia: recent evolution and future projections based on population-level data. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2024; 24(3): 427–36.
5. Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, et al. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches. *Exp Clin Cardiol* 2007; 12(1): 17–28.
6. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol* 2023; 20(10): 685–95.
7. Andary R, Fan W, Wong ND. Control of Cardiovascular Risk Factors Among US Adults With Type 2 Diabetes With and Without Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2019; 124(4): 522–7.
8. Boren J, Oorni K, Catapano AL. The link between diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2024; 394: 117607.
9. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–34.
10. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324(7343): 939–42.
11. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26(2): 142–8.
12. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study I. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109(7): 855–60.
13. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med* 2016; 31(4): 387–93.
14. Zhao Y, Malik S, Budoff MJ, et al. Identification and Predictors for Cardiovascular Disease Risk Equivalents among Adults With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2021; 44(10): 2411–18.

15. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145(9): e722–e59.
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–337.
17. Marx N, Federici M, Schutt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44(39): 4043–140.
18. Group SC-DW, the ESCCRC. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023; 44(28): 2544–56.
19. American Diabetes Association Professional Practice C. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S179–S218.
20. Galbete A, Tamayo I, Librero J, et al. Cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: A systematic review of prediction models. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 184: 109089.
21. Dziopa K, Asselbergs FW, Gratton J, et al Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes: a comparison of 22 risk scores in primary care settings. *Diabetologia* 2022; 65(4): 644–56.
22. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(2): 105–13.
23. Ryden L, Ferrannini G, Standl E. Risk prediction in patients with diabetes: is SCORE 2D the perfect solution? *Eur Heart J* 2023; 44(28): 2557–9.
24. Thoni S, Keller F, Denicolo S, et al. International Variability of Renal and Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Europe. *Kidney Blood Press Res* 2023; 48(1): 165–74.
25. ESC CVD Risk Calculation App: ESC European Society of Cardiology; 2024. Dosegljivo 11.08.2024 na URL: <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>.
26. Ostergaard HB, Hageman SHJ, Read SH, et al. Estimating individual lifetime risk of incident cardiovascular events in adults with Type 2 diabetes: an update and geographical calibration of the DIABetes Lifetime perspective model (DIAL2). *Eur J Prev Cardiol* 2023; 30(1): 61–9.
27. Gami A, Blumenthal RS, McGuire DK, et al. New Perspectives in Management of Cardiovascular Risk Among People With Diabetes. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(12): e034053.
28. Budoff MJ, Raggi P, Beller GA, et al. Noninvasive Cardiovascular Risk Assessment of the Asymptomatic Diabetic Patient: The Imaging Council of the American College of Cardiology. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9(2): 176–92.

29. Bakhit M, Fien S, Abukmail E, et al. Cardiovascular disease risk communication and prevention: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2024; 45(12): 998–1013.
30. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753–86.
31. Janež A. Zdravljenje hiperglikemije z zdravili. In: Pongrac Barlovič D, editor. *Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2*. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2022: 51–82.
32. Manrique-Acevedo C, Hirsch IB, Eckel RH. Prevention of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 390(13): 1207–17.
33. Tran-Duy A, Knight J, Palmer AJ, et al. A Patient-Level Model to Estimate Lifetime Health Outcomes of Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(8): 1741–9.
34. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, 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.
35. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, et al. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3): 198–206.
36. Verges B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes, an underestimated danger: Epidemiological and pathophysiological data. *Atherosclerosis* 2024; 394: 117158.
37. Multifactorial Intervention to Reduce Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes (Steno1) NCT06082063: ClinicalTrials.gov; 2024. Dosegljivo 10.08.2024 na URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06082063>.

NEODZIVNOST NA ŠČITNIČNE HORMONE

Miha Jesenko, Tomaž Kocjan, Simona Gaberšček

IZVLEČEK

Neodzivnost na ščitnične hormone je genska bolezen, ki jo označuje zmanjšana občutljivost tkiv na ščitnične hormone. Najpogostejša je neodzivnost na ščitnične hormone β zaradi mutacij v genih, ki kodirajo zapis za receptor za ščitnične hormone β . Redkejši vzrok bolezni so mutacije v genih, ki kodirajo zapis za receptor za ščitnične hormone α in povzročajo neodzivnost na ščitnične hormone α .

Značilnost neodzivnosti na ščitnične hormone β je neskladje med povišano serumsko koncentracijo ščitničnih hormonov in neustrezno normalno ali blago povišano koncentracijo tiotropina. Klinična slika bolezni je zelo raznolika: od bolnikov brez simptomov do bolnikov s klinično izraženimi znaki hipotiroze in/ali hipertiroze, ki potrebujejo posamezniku prilagojeno zdravljenje (nadomeščanje ščitničnih hormonov z levotiroksinom, zaviralci receptorjev β).

Pri neodzivnosti na ščitnične hormone α so serumske koncentracije ščitničnih hormonov in tiotropina običajno v normalnih mejah. V klinični sliki so izraženi znaki hipotiroze, ki jo zdravimo z levotiroksinom.

Diagnozo neodzivnosti na ščitnične hormone potrdimo z genetskim testiranjem.

Predstavljamo glavne genetske in klinične značilnosti neodzivnosti na ščitnične hormone, diagnosticiranje in zdravljenje. Opozarjamo na diferencialnodiagnostične možnosti z enakim neskladjem med serumsko koncentracijo ščitničnih hormonov in tiotropina kot pri odpornosti na ščitnične hormone β (adenom hipofize, ki izloča TSH, družinska disalbuminična hipertiroksinemija, laboratorijska napaka).

UVOD

Ščitnična hormona tetrajodtironin oz. tiroksin (T_4) in trijodtironin (T_3) vplivata na rast, razvoj in številne presnovne procese v telesu, večino biološkega učinka pa ima T_3 . Sintezo ščitničnih hormonov (angl. *thyroid hormone*, TH) uravnava os hipotalamus (tvori tiroliberin, angl. *thyotropin-releasing hormone*, TRH) – hipofiza (tvori tiotropin,

angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) – ščitnica (tvori T_4 in T_3), ki deluje po mehanizmu negativne povratne zanke. Višje koncentracije TH zavirajo, nižje pa stimulirajo izločanje TRH in TSH. Ves T_4 in manjši del T_3 nastaneta v ščitnici, od koder se izločita v kri, kjer se vežeta na vezavne beljakovine: vezavni globulin za tiroksin (angl. *thyroxine-binding globulin*, TBG), transtiretin in albumin. Samo 0,1 % T_4 in 0,3 % T_3 se nahaja v prosti obliki (pT_4 , pT_3), v kateri lahko hormona vstopata v tarčne celice z difuzijo in s pomočjo prenašalnih beljakovin v celični membrani. Ena najpomembnejših prenašalnih beljakovin je monokarboksilatni transporter 8 (angl. *monocarboxylate transporter 8*, MCT8). V citoplazmi encim dejodaza katalizira odstranitev joda z zunanjega obroča in s tem pretvorbo T_4 v T_3 , ki nato vstopi v jedro. Tam se veže na specifične jedrne receptorje za ščitnične hormone (angl. *thyroid receptor*, TR), katerih afiniteta je 10–15-krat večja za T_3 kot za T_4 (1–3). TR so vezani na specifično zaporedje DNA, odzivno na ščitnične hormone (angl. *thyroid hormone response element*, TRE), ki se nahaja v promotorski regiji tarčnih genov. Vezava T_3 na TR sproži kaskado dogodkov (sprostitev korepresorskega kompleksa, vezava koaktivatorskih beljakovin), ki povzroči transkripcijo tarčnih genov z vplivom na rast, razvoj, presnovo, srčni utrip in druge fiziološke procese (4). Poznamo 2 tipa receptorjev za ščitnične hormone (angl. *thyroid receptor*, TR): TR α (izoformi TR α 1 in TR α 2) in TR β (izoformi TR β 1 in TR β 2), ki sta v tkivih različno razporejena. TR α 1 najdemo v možganih, srčni mišici, skeletnih mišicah in v prebavilih, TR α 2 pa se nahaja v možganih. TR β 1 najdemo v vseh tkivih, TR β 2 pa v hipofizi, hipotalamusu in notranjem ušesu. Mutacije genov, ki kodirajo zapis za TR, povzročijo spremembo vezavne domene TR za T_3 in s tem znižanje dovzetnosti receptorja za T_3 , kar vodi do neodzivnosti na ščitnične hormone (5).

NEODZIVNOST NA ŠČITNIČNE HORMONE β

Neodzivnost na ščitnične hormone β (angl. *resistance to thyroid hormone β* , RTH β) je dokaj pogosta genska bolezen. Označuje jo zmanjšana občutljivost tkiv na TH zaradi mutacije gena za TR β . Bolezen so prvič opisali leta 1967, mutacijo gena *THRB* pa so odkrili leta 1989 (6, 7). Značilnost RTH β je povišana serumska koncentracija pT_4 , običajno tudi pT_3 , ob neustrezno normalni ali blago povišani serumski koncentraciji tirotropina (TSH) (6). Klinična slika bolezni je zelo raznolika in sega od bolnikov brez simptomov do bolnikov s klinično izraženimi znaki hipotiroze in/ali hipotiroze (8).

Incidenca, etiologija, genetika in patofiziologija

Pri presejalnem testiranju novorojenčkov za kongenitalno hipotirozo merimo le serumsko koncentracijo TSH, ki je pri RTH β večinoma normalna, zato natančna incidenca bolezni ni znana. Raziskave, ki so vključevale manjše število novorojenčkov, pri katerih so poleg TSH merili tudi serumsko koncentracijo pT_4 , so pokazale incidenco RTH β 1 na 40.000 rojstev (9, 10). Tudi pozneje, v otroški in odrasli dobi, pri laboratorijskih meritvah običajno najprej izmerimo koncentracijo TSH in šele ob patoloških

vrednostih TSH tudi koncentracijo pT_4 in pT_3 , zaradi česar veliko primerov RTH β ostaja neodkritih (5). RTH β se enako pogosto pojavlja pri moških in ženskah. Večinoma se deduje avtosomno dominantno, v 20 % se pojavlja sporadično, samo pri eni družini pa je bil način dedovanja avtosomno recesiven (11).

Vzrok RTH β je mutacija gena *THRB*, ki se nahaja na kromosomu 3 in kodira zapis za izoformi TR β 1 in TR β 2. Vse mutacije so doslej našli na eksonih 7, 8, 9 in 10. Največkrat gre za substitucijo 1 nukleotida; redke so substitucije 2 nukleotidov, insercije, delecije, duplikacije. Doslej so ugotovili 236 različnih mutacij pri 805 družinah. Bolezen so ugotovili pri več kot 4.000 bolnikih skupaj. Mutacije ležijo v predelu gena, ki kodira vezavno mesto TR β za T_3 (5). Mutacija gena *THRB* povzroči spremembo vezavne domene TR β za T_3 . Zato se zniža dovzetnost TR β za T_3 , ki jo zaradi preprečevanja celične hipotiroze organizem kompenzira s povišanjem serumskih koncentracij TH. Hipotalamus in hipofiza zaradi znižane dovzetnosti TR β za T_3 zaznavata nižjo koncentracijo TH od dejanske in izločata več TRH in TSH (vrednosti TSH so pri RTH β neustrezno normalne ali le blago povišane), kot bi pričakovali glede na serumsko koncentracijo TH (1, 2, 5). Enaka mutacija gena *THRB* se lahko pri članih iste družine izrazi z različno klinično sliko, ki ni odvisna samo od vrste mutacije, temveč tudi od nekodirajočih regij DNA. Tako bo npr. polimorfizem enega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) v intronski regulatorni regiji gena *THRB*, v kombinaciji z mutacijo R338W, povzročil pri članu družine bolj izrazite klinične znake hipertiroze kot pri drugih članih brez tega SNP (12, 13). Doslej sta bila opisana 2 primera bolnikov z RTH β , pri katerih so z novejšo generacijo genetskih testov uspeli odkriti mozaicizem gena *THRB*, pri katerem je mutacija prisotna samo v majhnem delu testiranega vzorca tkiva, čeprav kljub temu lahko povzroči RTH β (14).

Pri 10 % bolnikov z značilnimi laboratorijskimi izvidi za RTH β (ob izključitvi drugih možnih vzrokov – adenom hipofize, ki izloča TSH, laboratorijska napaka, družinska disalbuminemična hipertiroksinemija) mutacije gena *THRB* ne odkrijemo. V takih primerih govorimo o neodzivnosti na ščitnične hormone brez znane mutacije gena *THRB* (ne-*THRB*-RTH). Najverjetneje gre za motnjo v delovanju enega od kofaktorjev (koaktivatorji, korepresorji, koregulatorji), ki sodelujejo pri vezavi T_3 na TR β ali pri prepisovanju tarčnih genov, ki ga povzroči vezava T_3 na TR β (15–18).

Klinična slika

Klinična slika RTH β je raznolika in nespecifična. Pri bolniki pogosto ni simptomov, ali pa imajo zaradi delovanja povišanih TH na tkiva, ki izražajo predvsem TR α (srce, možgani), klinične znake hipertiroze. Zaradi različne razporeditve izoform TR v tkivih (TR α prevladuje v srcu, možganih in skeletnih mišicah, v drugih tkivih pa TR β) so lahko pri bolnikih z RTH β hkrati izraženi klinični znaki hipotiroze in hipertiroze. Povišana koncentracija TH preko stimulacije TR α povzroča tahikardijo, palpitacije ali hiperaktivost, neodzivnost na TH v tkivih, ki izražajo predvsem TR β , pa znake hipotiroze (zaostanek v rasti, duševna manjrazvitost) (19, 20).

Nekatere mutacije gena *THRB* povzročajo bolj izrazito neodzivnost tkiv na TH. Zato so pri teh bolnikih zaradi preprečevanja celične hipotiroze serumske vrednosti TH zelo visoke, klinična slika pa bolj izražena (12, 21–24). Enaka mutacija gena *THRB* lahko povzroči različno klinično sliko, ki se razlikuje tudi pri posameznikih v okviru družine z RTH β (8, 25, 26), kajti razen vrste mutacije na klinično sliko pomembno vplivajo še drugi genetski dejavniki, kot so nekodirajoči regulacijski odseki DNA (npr. SNP znotraj intronske kontrolne regije), ki vplivajo na izražanje mutiranih TR β in se pri posameznikih z enako mutacijo gena *THRB* lahko razlikujejo (13).

Pri kliničnem pregledu bolnikov z RTH β najpogosteje najdemo golšo (pri 80 %). Pogosto so izraženi klinični znaki hipertiroze: tahikardija (pri 40 %), palpitacije (pri 30 %), hiperaktivnost (pri 40 %), atrijska fibrilacija ali undulacija (pri 10 % bolnikov). Redkeje najdemo znake hipotiroze: zaostanek v rasti (le pri 20 %) in duševno manjrazvitost (le pri 10 % bolnikov) (1, 12, 27).

Diferencialna diagnoza

Enako neskladje med TH in TSH kot pri RTH β lahko najdemo pri adenomu hipofize, ki izloča TSH (TSH-adenom), in družinski disalbuminemični hipertiroksinemiji (angl. *familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*, FDH); neskladje pa je lahko tudi posledica laboratorijske napake (28).

TSH-adenom se pojavlja z incidenco 1 na 1.000.000 in predstavlja do 1 % hipofiznih adenomov. Večinoma gre za sporadične primere. Posamezne primere v družini pa so opisali v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 1 (MEN1) (29).

FDH je pogosta, vendar redko diagnosticirana avtosomno dominantna genska bolezen, ki se pojavlja z incidenco 1 na 10.000. Vzrok je mutacija gena za albumin *ALB*, ki povzroči spremembo vezavne afinitete albumina za T $_4$ in zato napako pri meritvi serumskega pT $_4$, redkeje pT $_3$ (lažno povišana vrednost pT $_4$ in pT $_3$ ob normalni vrednosti TSH). Bolniki s FDH so brez simptomov, zato ne potrebujejo zdravljenja. Bolezen dokažemo z genetskim testiranjem (34, 35).

Laboratorijska napaka je lahko posledica prisotnosti snovi, in sicer gre za: heterofilna protitelesa proti mišjim antigenom (angl. *human anti-mouse antibodies*, HAMA), avtoprotitelesa proti T $_4$, biotin ali spremembe v koncentraciji oz. afiniteti vezavnih beljakovin za TH (35), kar povzroči motnjo v meritvi serumske koncentracije TH. Za odkrivanje laboratorijskih napak je najustreznejša dvostopenjska imunokemična metoda meritve TH, ki pa v Sloveniji ni na voljo. V ta namen namreč, podobno kot drugod, uporabljamo hitre in cenovno ugodne enostopenjske imunokemične metode, pri katerih je pogostnost laboratorijskih napak večja (28, 36).

Diagnoza

Pri bolnikih z RTH β najdemo v serumu neskladje med vrednostjo TH in TSH – povišano vrednost pT $_4$ in običajno tudi pT $_3$ (s starostjo se pT $_3$ fiziološko znižuje) ob

nezavrtem TSH, ki je neustrezno normalen ali blago povišan. Vrednosti pT_4 in pT_3 segajo od blago povišanih do vrednosti, ki so nekajkrat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (5).

Genetsko testiranje je zlati standard za potrditev diagnoze RTH β . Hkrati opravimo tudi testiranje za morebitno prisotnost FDH. Zaradi večmesečnega čakanja na rezultate genetske analize običajno prej izključimo TSH-adenom. TSH in TH izmerimo tudi pri svojcih. Najdba značilnih laboratorijskih izvidov pri svojcih posredno potrdi diagnozo RTH β že pred rezultatom genetskega testiranja, obenem pa praktično izključi možnost TSH-adenoma, ki se običajno ne pojavlja družinsko, razen v primeru MEN1.

Diagnosticiranje TSH-adenoma temelji na slikovnih preiskavah (MRI glave po protokolu za hipofizo) in hormonskem testiranju (odsotnost porasta TSH po stimulaciji s TRH, odsotnost supresije TSH po obremenitvi s T_3 , oktreotidni test, povišana vrednost globulina, ki veže spolne hormone (angl. *sex-hormone binding globulin*, SHBG) (30). Ob dokazani mutaciji gena *THRB* običajno ni težav pri razlikovanju RTH β od TSH-adenoma. V literaturi je opisan samo en primer TSH-adenoma pri bolniku z RTH β (31). Večji diagnostični problem je razlikovanje med non-THRB-RTH in TSH-adenomom (28, 32, 33). V tem primeru nam razlikovanje omogočajo dinamični in drugi hormonski testi: TRH-test pri porastu TSH za več kot 5,2-krat z občutljivostjo 92 % in specifičnostjo 96 % loči med RTH β ali non-THRB-RTH in TSH-adenomom; obremenitveni test s T_3 je pomemben v dokazovanju TSH-adenoma; oktreotid pri večini TSH-adenomov zniža vrednosti TH za okrog 40 % in veliko manj pri RTH β ali non-THRB-RTH (28, 31). V Sloveniji sta trenutno na voljo TRH-test in terapevtski poskus z oktreotidom, ne pa tudi obremenitveni test s T_3 .

Izključimo možnost laboratorijske napake (prisotnost HAMA, uživanje biotina, spremembe v koncentraciji ali afiniteti vezavnih beljakovin za TH).

Izmerimo tudi vrednosti SHBG, alkalne fosfataze, feritina, holesterola, trigliceridov, ki nam služijo za oceno vpliva povišanih vrednosti TH na periferna tkiva. Pri ultrazvočni preiskavi večinoma ugotovimo difuzno golšo (1).

Zdravljenje

Bolniki z RTH β so pogosto brez simptomov in ne potrebujejo zdravljenja (20), zdravljenje bolnikov s simptomi pa mora biti zaradi različne stopnje izraženosti kliničnih simptomov in znakov prilagojeno posamezniku.

Golša, ki je najpogostejši klinični znak RTH β , običajno ne povzroča težav in ne zahteva zdravljenja. Simptomatsko golšo pri bolnikih z RTH β zdravimo z visokimi odmerki liotironina (L-T3) ali s t. i. definitivnim zdravljenjem (radiojod ali tiroidektomija). Hipotiroza, ki nastopi po definitivnem zdravljenju, običajno zahteva nadomeščanje z zelo visokimi odmerki levotiroksina (L-T4) (12, 37–39).

Za zdravljenje tahikardije in palpitacij uporabljamo zaviralce receptorjev β (propranolol, atenolol).

Pri bolnikih z RTH β so opisani tudi primeri uspešnega zdravljenja z analogom T3 trijodotiroacetno kislino (angl. *triiodothyroacetic acid*, TRIAC), ki ima pri nekaterih mutacijah gena *THRB* večjo afiniteto do mutiranega TR β kot T3 (40–44).

Merila za zdravljenje RTH β pri otrocih niso jasno opredeljena. Kot vodilo nam delno lahko služi potek bolezni pri starših, ki v otroštvu niso bili zdravljeni. Ob znakih hipotiroze (zaostanek v rasti in razvoju) je smiselno zdravljenje z L-T3 ali z L-T4 ob pogostem spremljanju presnovnega stanja (redno določanje vrednosti SHBG, kreatin kinaze, alkalne fosfataze, feritina, holesterola, trigliceridov). Tahikardijo in palpitacije zdravimo z zaviralci receptorjev β (1, 14).

Kombinacija RTHB in bolezni ščitnice

Prisotnost bolezni ščitnice pri bolnikih z RTH β oteži diagnosticiranje in zdravljenje. RTH β velikokrat odkrijemo šele zaradi neobičajnih laboratorijskih izvidov TSH in TH, ki jih ugotovimo v poteku zdravljenja bolezni ščitnice s hipotirozo ali hipertirozo.

Pri bolnikih z znano RTH β in novonastalo hipotirozo zaradi bolezni ščitnice pride do izrazitega povišanja koncentracije TSH, ob tem pa so vrednosti TH lahko znižane, normalne ali povišane. Cilj nadomestnega zdravljenja hipotiroze z L-T4 pri teh bolnikih ni normalizacija koncentracije TSH in TH, ampak nam za ciljne vrednosti TH služijo izhodiščne vrednosti TH pred nastopom hipotiroze. Želimo doseči tudi ustrezno znižanje koncentracije TSH (pod 10 mIU/L). Vrednosti TH ob zdravljenju z L-T4 so lahko nižje od izhodiščnih vrednosti TH pred nastopom hipotiroze, če se zaradi delovanja TH na tkiva, ki izražajo TR α , pojavijo znaki hipertiroze (tahikardija) (45). Nezadostno nadomeščanje z L-T4 lahko pri dolgotrajno povišanem TSH povzroči hiperplazijo hipofize, ki se popravi ob izboljšanju nadomeščanja (46).

Pri bolnikih, ki prejmejo L-T4 zaradi avtoimunske ali kongenitalne hipotiroze, na hkratno prisotnost RTH β nakazuje nezmožnost normaliziranja TSH, ki ostaja povišan kljub zdravljenju z visokim odmerkom L-T4 (vrednost TH pa se ob tem lahko normalizira ali poviša) (47, 48).

Pri bolnikih z znano RTH β povzroči novonastala hipertiroza zaradi bazedovke supresijo TSH in dodaten dvig vrednosti TH. Doslej so opisali 8 primerov hkratne prisotnosti RTH β in hipertiroze zaradi bazedovke. Pri tirostatičnem zdravljenju teh bolnikov nam za ciljne vrednosti TH služijo izhodiščne vrednosti TH pred nastopom bazedovke (49, 50).

Pri bolnikih, ki zaradi bazedovke prejemale tirostatik, na hkratno prisotnost RTH β pomislimo ob vztrajanju visokih vrednosti TH kljub povišanju vrednosti TSH. V tem primeru nam za ciljne vrednosti TH ob tirostatičnem zdravljenju lahko služijo vrednosti TH svojcev z RTH β brez pridružene avtoimunske bolezni ščitnice. Pri nepre-
našanju tirostatikov ali če s tirostatičnim zdravljenjem ne dosežemo remisije bazedovke, pride v poštev definitivno zdravljenje (zdravljenje z radiojodom ali tiroidektomija) (47, 49, 50).

NEODZIVNOST NA ŠČITNIČNE HORMONE α

Neodzivnost na ščitnične hormone α (angl. *resistance to thyroid hormone α* , RTH α) je redka genska bolezen, ki jo povzroča mutacija gena za TR α . Odkrili so jo leta 2012, doslej pa opisali 41 primerov (51, 52). Značilnost RTH α so znaki hipotiroze v tkivih, ki izražajo TR α , ob tem pa so vrednosti TSH in TH običajno v normalnih mejah. Nezdravljena bolezen se kaže z motnjami v duševnem in telesnem razvoju (53).

Incidenca, etiologija, genetika in patofiziologija

Incidenca bolezni ni znana. Pri približno polovici prizadetih družin se RTH α deduje avtosomno dominantno, preostali primeri so posledica novo nastale mutacije (54).

Vzrok RTH α je mutacija gena *THRA*, ki se nahaja na kromosomu 17 in kodira zapis za izoformi TR α 1 in TR α 2. Mutacije ležijo v predelu gena, ki kodira vezavno mesto TR α 1 za T₃. Mutacija povzroči spremembo vezavne domene TR α 1 za T₃. Zato se zniža dovzetnost receptorja za T₃, prav tako pa je moteno tudi delovanje kofaktorjev (koaktivatorji, korepresorji, koregulatorji), ki sodelujejo pri vezavi T₃ na TR α in prepisovanju tarčnih genov, ki ga ta vezava sproži. TR α 1 deluje podobno kot TR β , razlika v tkivni razporeditvi TR α 1 in TR β pa je vzrok za različnost klinične slike pri RTH α in RTH β . TR α 2 nima vezavnega mesta za T₃, njegova fiziološka funkcija pa zaenkrat ni pojasnjena. V hipotalamusu in hipofizi, ki uravnava delovanje negativne povratne zanke, se nahajajo pretežno TR β 2, zaradi česar organizem ni sposoben zaznati celične hipotiroze v tkivih, ki izražajo TR α . Zato so vrednosti TH pri bolnikih z RTH α večino ma v normalnih mejah (1).

Klinična slika

Klinični znaki RTH α so posledica hipotiroze v tkivih, ki izražajo TR α . Ob rojstvu so lahko izraženi makroglosija, hripav jok, neješčnost, bradikardija, zaprtje, pozneje se izrazijo motnje v duševnem (nizek inteligenčni kvocient) in telesnem razvoju (motnje motorike in hoje, nizka rast, makrocefalija) (1, 53). Stopnja izraženosti duševnih in telesnih okvar pri RTH α je zelo različna in je odvisna od vrste okvare TR α in časa začetka zdravljenja (55).

Diagnoza

Sum na RTH α postavimo na podlagi kliničnih znakov hipotiroze, RTH α pa dokažemo z genetskim testiranjem. Vrednosti TH so pri RTH α večinoma v normalnih mejah, le včasih najdemo nespecifična odstopanja: nižje vrednosti pT₄, višje vrednosti pT₃ (nizko razmerje pT₄/pT₃), povišano razmerje T₃/rT₃, TSH je običajno v zgornjem območju normalnih rezultatov. Pogosta najdba je normocitna anemija. Vrednosti kreatin kinaze in holesterola LDL so lahko povišane (1, 53).

Zdravljenje

Bolnike z RTH α zdravimo z L-T4, učinkovitost zdravljenja pa je odvisna od časa začetka zdravljenja in stopnje okvare TR α . Enotnih priporočil glede odmerjanja L-T4 zaenkrat ni, pri opisanih primerih pa so bolnike zdravili z odmerki L-T4 do 3,8 μ g/kg/dan. Odmerki L-T4, potrebni za premagovanje neodzivnosti v tkivih, ki izražajo TR α , povzročijo povišanje serumskih vrednosti TH in znižanje vrednosti TSH. Zaradi preprečevanja hipertiroze v tkivih, ki izražajo TR β , redno merimo kazalnike vpliva TH na periferna tkiva (SHBG, kreatin kinaza, alkalna fosfataza, feritin, holesterol, trigliceridi) (53, 55, 56). Pri večini otrok z RTH α , zdravljenih z L-T4, je prišlo do izboljšanja motenj v duševnem in telesnem razvoju. Nekatere mutacije gena *THRA* povzročajo na zdravljenje z L-T4 odporno obliko RTH α (55, 57).

ZAKLJUČEK

RTH β je dokaj pogosta genska bolezen z značilnim neskladjem med serumsko vrednostjo TH in TSH, ki pa se redko prepozna. Dokažemo jo z genetskim testiranjem. Bolniki z RTH β pogosto ne potrebujejo zdravljenja, zdravljenje bolnikov s simptomi pa je zaradi različne stopnje izraženosti kliničnih simptomov in znakov prilagojeno posamezniku. Prepoznavna RTH β in testiranje družinskih članov omogoča spremljanje prizadetih družin in ustrezno zdravljenje posameznikov, ki pa imajo simptome.

RTH α je redka genska bolezen, ki povzroča hipotirozo v tkivih z izražanjem TR α , ob tem pa so vrednosti TSH in TH običajno normalnih mejah. Če se bolezen prepozna zgodaj in se ustrezno zdravi, izboljša pri bolnikih z RTH α motnje v duševnem in telesnem razvoju.

LITERATURA

1. Dumitrescu AM, Korwutthikulrangsri M, Retetoff S. Impaired sensitivity to thyroid hormone: Defects of transport, metabolism, and action. V: Braverman LE, Cooper DS, Kopp P, ur. *The Thyroid*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021: 868–81.
2. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, et al. *Anatomy and physiology*. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, et al, ur. V: *Thyroid disease in adults*. Berlin: Springer-Verlag; 2011: 5–25.
3. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81 (3): 1097–42.
4. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012; 122 (9): 3035–43.
5. Pappa T, Refetoff S. Human genetics of thyroid hormone receptor beta: Resistance to thyroid hormone beta (RTHbeta). *Methods Mol Biol* 2018; 1801: 225–40.

6. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27 (2): 279–94.
7. Sakurai A, Takeda K, Ain K, et al. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β . *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (22): 8977–81.
8. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994; 4 (2): 225–32.
9. Tajima T, Jo W, Fujikura K, et al. Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system. *Pediatr Res* 2009; 66 (3): 312–6.
10. Vela A, Perez-Nanclares G, Rios I, et al. Spanish group for the study of thyroid hormone resistance from newborns to adults: A spanish experience. *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (8): 941–9.
11. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, et al. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (1): 49–55.
12. Pappa T, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone beta: A focused review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 656551.
13. Alberobello AT, Congedo V, Liu H, et al. An intronic SNP in the thyroid hormone receptor beta gene is associated with pituitary cell-specific over-expression of a mutant thyroid hormone receptor beta2 (R338W) in the index case of pituitary-selective resistance to thyroid hormone. *J Transl Med* 2011; 9: 144.
14. Donnars A, Leplat A, Grosheny C, et al. Clinically symptomatic resistance to thyroid hormone beta syndrome because of THRB gene mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e3548–e3552.
15. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptors α or β genes may be due to a defective co-factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (12): 4196–203.
16. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without thyroid hormone receptor β or α genes mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (10): 3609–17.
17. Mamanasiri S, Yesil S, Dumitrescu AM, et al. Mosaicism of a thyroid hormone receptor (TR) beta gene mutation in resistance to thyroid hormone (RTH). *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (9): 3471–7.
18. Weiss RE, Xu J, Ning G, et al. Mice deficient in the steroid receptor co-activator 1 (SRC-1) are resistant to thyroid hormone. *EMBO J* 1999; 18 (7): 1900–4.

19. Toumba M, Neocleous V, Fanis P, et al. Phenotype variability and different genotype of four patients with thyroid hormone resistance syndrome due to variants in the THRB gene. *Hippokratia* 2019; 23 (3): 135–9.
20. Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, et al. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 15: 458: 82–90.
21. Wu SY, Cohen RN, Simsek E, et al. A novel thyroid hormone receptor-beta mutation that fails to bind nuclear receptor corepressor in a patient as an apparent cause of severe, predominantly pituitary resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (5): 1887–95.
22. Machado DS, Sabet A, Santiago LA, et al. A thyroid hormone receptor mutation that dissociates thyroid hormone regulation of gene expression in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (23): 9441–6.
23. Meier CA, Dickstein BM, Ashizawa K, et al. Variable transcriptional activity and ligand binding of mutant beta 1 3,5,3'-triiodothyronine receptors from four families with generalized resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 1992; 6 (2): 248–58.
24. Hayashi Y, Weiss RE, Sarne DH, et al. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone-beta receptors? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (11): 3246–56.
25. Pohlenz J, Wirth S, Winterpacht A, et al. Phenotypic variability in patients with generalised resistance to thyroid hormone. *J Med Genet* 1995; 32 (5): 393–5.
26. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, et al. Homozygous thyroid hormone receptor β -gene mutations in resistance to thyroid hormone: Three new cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (4): 1328–36.
27. Illouz F, Briet C, Mirebeau-Prunier D, et al. Cardiac complications of thyroid hormone resistance syndromes. *Endocrinol (Paris)* 2021; 82 (3–4): 167–9.
28. Campi I, Covelli D, Moran C, et al. The Differential diagnosis of discrepant thyroid function tests: Insistent pitfalls and updated flow-chart based on a long-standing experience. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 432.
29. Taylor TJ, Donlon SS, Bale AE, et al. Treatment of a thyrotropinoma with octreotide-LAR in a patient with multiple endocrine neoplasia-1. *Thyroid* 2000; 10 (11): 1001–7.
30. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J* 2013; 2 (2): 76–82.
31. Safer JD, Colan SD, Fraser LM, et al. A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: A diagnostic dilemma. *Thyroid* 2001; 11 (3): 281–91.
32. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33 (2): 101268.

33. Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma. *Presse Med.* 2021; 50 (4): 104081.
34. Khoo S, Lyons G, Solomon A, et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia con-founding management of coexistent autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2020; 2020: 19–0161.
35. Theodora Pappa , Alfonso Massimiliano Ferrara , Samuel Refetoff. Inherited defects of thyroxine-binding proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29 (5): 735–47.
36. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998; 44 (3): 440–54.
37. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid* 2004; 14 (1): 71–4.
38. Ünlütürk U, Sriphrapadang C, Erdoğan MF, et al. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: A report of four cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): 2210–7.
39. Moghe R, Exley S, Kabadi UM. Selective pituitary resistance to thyroid hormone: Clin-ical hyperthyroidism with high TSH on levothyroxine administration in I-131 ablated “Graves disease”. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases* 2022; 12: 177–83.
40. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, et al. Successful treatment of hyperthyroid-ism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAC). *J Endocrinol Invest* 1983; 6 (3): 217–23.
41. Radetti G, Persani L, Molinaro G, et al. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thy-roid* 1997; 7 (5): 775–8.
42. Takeda T, Suzuki S, Liu R-T, et al. Triiodothyroacetic acid has unique potential for ther-apy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (7): 2033–40.
43. Anzai R, Adachi M, Sho N, et al. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: Pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid* 2012; 22 (10): 1069–75.
44. Moran C, Habeb AM, Kahaly GJ, et al. Homozygous resistance to thyroid hormone β : Can combined antithyroid drug and triiodothyroacetic acid treatment prevent cardiac failure? *J Endocr Soc* 2017; 1 (9): 1203–12.
45. Kannan S & Safer JD. Finding the right balance between resistance and sensitivity: a review of the cardiac manifestations of the syndrome of resistance to thyroid hormone and the implications for treatment. *Endocr Pract* 2012 18: 252–5.
46. Gurnell M, Rajanayagam O, Barbar I, et al. Reversible pituitary enlargement in the syn-drome of resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1998; 8: 679–82.

47. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, et al. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3189–93.
48. Okazaki-Hada M, Nishihara E, Hisakado M, et al. Autoimmune thyroid disease and thyroid function test fluctuations in patients with resistance to thyroid hormone. *Eur J Endocrin* 2021; 186: 73–82.
49. Abdellaoui Y, Magkou D, Bakopoulou S, et al. Coexistence of autoimmune hyper- and hypothyroidism in a kindred with reduced sensitivity to thyroid hormone. *Eur Thyroid Journal* 2020; 9: 263–8.
50. Paragliola RM, Concolino P, Annapina De Rosa A, et al. The first case of association between postpartum thyroiditis and thyroid hormone resistance in an Italian patient showing a novel p.V283A THRB mutation. *Thyroid*. 2013; 23 (4): 506–10.
51. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med*. 2012; 366 (3): 243–49.
52. Van Mullem A, van Heerebeek R, Chrysis D, et al. Clinical phenotype and mutant TRalpha1. *N Engl J Med*. 2012; 366 (15): 1451–3.
53. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone alpha-emerging definition of a disorder of thyroid hormone action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (7): 2636–9.
54. Van Gucht ALM, Moran C, Meima ME, et al. Resistance to thyroid hormone due to heterozygous mutations in thyroid hormone receptor alpha. *Curr Top Dev Biol* 2017; 125: 337–55.
55. Moran C, Agostini M, McGowan A, et al. Contrasting phenotype in resistance to thyroid hormone alpha correlate with divergent properties of thyroid hormone receptor alpha mutant proteins. *Thyroid* 2017; 27: 973–82.
56. Moran C & Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 647–57.
57. Furman AE, Dumitrescu AM, Refetoff S, et al. Early diagnosis and treatment of an infant with a novel thyroid hormone receptor alpha gene (cC380SfsX9) mutation. *Thyroid* 2021; 31: 1003–5.

**izbrana poglavja
iz endokrinologije**